

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

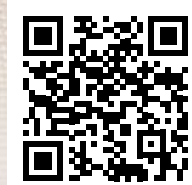
№ 25 / 2022

Modern
POLYCLINIC**MEDICAL ALPHABET**
Russian Professional Medical Journal

Современная ПОЛИКЛИНИКА (2)



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



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



Научный сайт журнала
www.med-alphabet.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 18.11.2022.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

- 8 Большие базы данных в здравоохранении – возможности и перспективы
Н. В. Орлова, К. С. Горбунов
- 12 Анализ лекарственных назначений пациентов
с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек
на соответствие критериям STOPP/START
*Н. А. Шаталова, С. В. Батюкина, М. С. Черняева, А. И. Кочетков,
Е. Ю. Эбзеева, О. Д. Остроумова*
- 19 Особенности метаболических нарушений у долгожителей
*С. В. Тополянская, Т. А. Елисеева, О. И. Турна, О. Н. Вакуленко, М. А. Романова,
Л. И. Дворецкий, С. А. Рачина, К. А. Лыткина, Г. Г. Мелконян*
- 26 Роль экзогенного мелатонина в регуляции сна
*С. В. Орлова, Е. А. Никитина, Н. В. Балашова, Ю. А. Пигарева, Э. В. Анкваб,
Т. И. Хаджимуратова*
- 34 Дефицит железа и постковидный синдром: клинический случай
О. А. Полякова, М. В. Клепикова, Н. М. Долодо, Ю. А. Исаакян, О. Д. Остроумова
- 41 Эндокринные нарушения, ассоциированные с COVID-19. Надпочечниковая
недостаточность
Н. В. Орлова, А. А. Печерских, Е. Н. Черенкова, М. С. Журавлева
- 45 Местное применение гепариновой мази как пусковой фактор развития
гепарин-индуцированной тромбоцитопении
И. В. Счастливцев, К. В. Лобастов, А. В. Аленичев
- 50 Подписка

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

- 14.01.06 Психиатрия (медицинские науки),
14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),
14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки),
14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки),
3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
3.1.7. Стоматология (медицинские науки),
3.1.9. Хирургия (медицинские науки),
3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
3.1.20. Кардиология (медицинские науки),
3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки),
3.1.24. Неврология (медицинские науки),
3.1.27. Ревматология (медицинские науки),
3.1.29. Пульмонология (медицинские науки),
3.2.1. Гигиена (медицинские науки),
3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки),

- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

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

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



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed 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: 18 November 2022.

© 2022 Medical Alphabet

Contents

8 Large databases in healthcare – opportunities and prospects

N. V. Orlova, K. S. Gorbunov

12 Analysis of drug prescriptions of patients with atrial fibrillation in combination with chronic kidney disease for compliance with STOPP/START criteria

N. A. Shatalova, S. V. Batyukina, M. S. Chernyaeva, A. I. Kochetkov, Ye. Yu. Ebzeeva, O. D. Ostroumova

19 Features of metabolic disorders in centenarians

S. V. Topolyanskaya, T. A. Eliseeva, O. I. Turna, O. N. Vakulenko, M. A. Romanova, L. I. Dvoretzki, S. A. Rachina, K. A. Lytkina, G. G. Melkonyan

26 The role of exogenous melatonin in the regulation of sleep

S. V. Orlova, E. A. Nikitina, N. V. Balashova, Yu. A. Pigareva, E. V. Ankva, T. I. Khadzhimuratova

34 Iron deficiency and postcovid syndrome: a clinical case

O. A. Polyakova, M. V. Klepikova, N. M. Doldo, Yu. A. Isaakian, O. D. Ostroumova

41 Endocrine disorders associated with COVID-19. Adrenal insufficiency

N. V. Orlova, A. A. Pecherskikh, E. N. Cherenkova, M. S. Zhuravleva

45 Local application of heparin ointment as a trigger factor for the heparin-induced thrombocytopenia

I. V. Schastlivtsev, K. V. Lobastov, A. V. Alenichev

50 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:

- 14.01.06 Psychiatry (Medical sciences),
- 14.03.09 Clinical immunology, allergology (Medical sciences)
- 01.14.13 Radiation diagnostics, radiation therapy (Medical sciences),
- 14.01.28 Gastroenterology (Medical sciences),
- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (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

Большие базы данных в здравоохранении – возможности и перспективы

Н. В. Орлова^{1,2}, К. С. Горбунов²

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Применение информационных технологий, включая использование больших баз данных, является перспективным направлением медицины. Базы данных используются в клинической медицине, организации здравоохранения, гигиене, профессиональной медицине. Исследования на основе большого количества наблюдений позволяют провести анализ по диагностике, прогнозированию заболеваний, оценке рационального использования лекарственных средств, эпидемиологии заболеваний. Приведены примеры успешного использования баз данных в биоинформатике, биомедицине, системной биологии, изучении прогностических показателей в различных областях медицины, определении референсных значений лабораторных показателей с учетом популяционных особенностей. Данные о здравоохранении многочисленны, но они хранятся в учреждениях, клиниках, больницах, регистрах или страховых компаниях, что приводит к неполному использованию ресурсов, избыточности и неэффективности. Важной перспективной задачей является их интегрированность. В обзоре представлены требования, предъявляемые к базам данных, с тем чтобы это были не просто архивные хранилища, а базы, позволяющие проводить исследования и анализировать данные.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: единая государственная информационная система в сфере здравоохранения, электронная медицинская карта, искусственный интеллект, большие базы данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена авторами в ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора в рамках государственного задания «Разработка методов молекулярно-генетической диагностики для квантификации саногенеза у здоровых людей», код научной темы «Норма», номер государственного учета научно-исследовательской, опытно-конструкторской работы в ЕГИСУ НИОКТР 122030900062–5.

Large databases in healthcare – opportunities and prospects

N. V. Orlova^{1,2}, K. S. Gorbunov²

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

² Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia

SUMMARY

The use of information technologies, including the use of large databases, is a promising area of medicine. Databases are used in clinical medicine, healthcare organizations, hygiene, and occupational medicine. Studies based on a large number of observations make it possible to analyze the diagnosis, prognosis of diseases, evaluation of the rational use of medicines, epidemiology of diseases. Examples of successful use of databases in bioinformatics, biomedicine, systems biology, the study of prognostic indicators in various fields of medicine, the determination of reference values of laboratory indicators taking into account population characteristics are given. Healthcare data is plentiful, but it is stored in institutions, clinics, hospitals, registries or insurance companies, which leads to underutilization of resources, redundancy and inefficiency. An important long-term task is their integration. The review presents the requirements for databases, so that they are not just archival repositories, but databases that allow conducting research and analyzing data.

KEYWORDS: unified state information system in the field of healthcare, electronic medical record, artificial intelligence, large databases.

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

Financing. The work was performed by the authors at the Federal Budgetary Institution of Science Research Institute of Health and Safety Management of Rosпотребнадзор within the framework of the state assignment 'Development of methods for molecular genetic diagnostics for quantification of sanogenesis in healthy people', code of the scientific topic 'Norma', number of state registration of research, development work in Unified State Information System for Accounting Research, Development and Technological Works for Civil Use 122030900062–5.

В здравоохранении Российской Федерации особое внимание уделяется информатизации медицины. В настоящее время проводится реализация двух проектов – медицинские платформенные решения федерального уровня и создание единого цифрового контура, – направленных на обеспечение единого подхода к оказанию медицинской помощи, внедрение системы контроля, статистического учета и анализа, использование электронных документов для управления системой здравоохранения. В целях совершенствования информационных технологий вышло постановление Правительства Российской Федерации от 09.02.2022 № 140 «О единой государственной информационной си-

стеме в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)». ЕГИСЗ должна связать между собой все региональные медицинские организации. Функции ЕГИСЗ включают обработку и хранение медицинской документации и сведений о здоровье граждан, формирование аналитической информации на основе обезличенных персональных данных с дальнейшим использованием в статистике и исследованиях, а также для разработок и применения решений на основе искусственного интеллекта. Планируется, что в ЕГИСЗ войдут данные о лекарственном обеспечении граждан, а также различные федеральные реестры, включая базы медицинских документов о смерти и о рождении, федеральный регистр граждан, имеющих право на льготное

обеспечение лекарствами и медицинскими изделиями, федеральный реестр результатов медицинского освидетельствования, информационный портал по предотвращению распространения COVID-19. Создание единой информационной базы медицинских данных позволит выстраивать наиболее эффективные алгоритмы лечения, в т. ч. на базе искусственного интеллекта, повысит эффективность телемедицинских консультаций, упростит автоматизацию учетных систем и электронный документооборот. Пандемия COVID-19 показала необходимость ускорить цифровизацию здравоохранения, в т. ч. для повышения эффективности визитов врача к пациенту, внедрения дистанционных консультаций, создания информационного ресурса учета для предотвращения вспышек коронавирусной инфекции. Развитие цифровой медицины включает внедрение концепции «подключенный пациент» – мониторинг и предоставление медицинских услуг с помощью встроенных интеллектуальных устройств. В ближайшей перспективе планируется создать «единую информационную базу медицинских документов, изображений и результатов инструментальных исследований». Основные медицинские документы – выписки, справки и медицинские карты должны быть переведены в электронный вид. Задачей ЕГИСЗ является доступность для всех медучреждений страны электронных карт пациентов, центральных архивов медицинских изображений и единых лабораторных систем.

Информационные технологии могут стать эффективным инструментом для развития медицины. Накопление в здравоохранении больших данных (англ. – Big Data) позволяет использовать их не только в практическом здравоохранении, но и в качестве данных реальной клинической практики (ДРКП) и в научно-исследовательских целях, позволяет оценивать распространенность заболеваний и факторов риска. Такие базы не привязаны к какому-то определенному клиническому исследованию, они, как правило, пополняются в динамике, что позволяет их использовать как ретроспективно, так и в настоящем времени в различных направлениях.

Основным источником баз данных является электронная медицинская карта (ЭМК). Однако в настоящее время возможности использования данных из ЭМК ограничено рядом недостатков: низкое качество ЭМК, многократное дублирование данных, отсутствие единой системы ведения ЭМК, отсутствие возможности ведения единой базы данных из-за устаревших технологий в отдельных медицинских организациях, отсутствие единой нормативно-справочной информации, пропуски данных и некачественное заполнение ЭМК, отсутствие структурированности записей.

Данные, собранные из разных источников, должны преобразовываться и обрабатываться. Этот механизм включает преобразование, фильтрацию, очищение, разделение, перевод, объединение, сортировку и проверку данных. В конечном итоге для дальнейшей обработки и анализа данные загружаются в целевые реляционные базы данных. Для извлечения информации из ЭМК и машинной обра-

ботки требуется специальная подготовка, включая очистку, извлечение информации с помощью искусственного интеллекта и других технологий, позволяющих извлекать данные из неструктурированных записей [1].

Big Data может включать демографические данные, лабораторные тесты, сведения о проводимой терапии, баланс жидкости, физиологические показатели, оценку функции органов и систем, данные о наличии сепсиса, исходы госпитализации, летальность, годовой прогноз [2]. Примером базы данных является «Многopараметрический интеллектуальный мониторинг в интенсивной терапии II» (MIMIC-II). Эта база данных содержит результаты многих лабораторных анализов и, таким образом, может использоваться для проведения лабораторных медицинских исследований [3].

В современной медицине Big Data получили широкое применение. Приблизительно 60% фармацевтических компаний работают с большими данными и блокчейном для автоматизации процессов производства лекарств, патентной безопасности, надзора за аптеками и распределения лекарств, регистрации нежелательных событий.

Большие данные и блокчейн позволяют сократить время клинических испытаний, упрощают работу аудиторов, предоставляют возможность обмена данными клинических испытаний. С помощью смарт-контрактов реализуется возможность обрабатывать результаты клинических испытаний, проводимых в разных центрах, а также снижается административная нагрузка и повышается защита целостности и конфиденциальности данных.

Большие базы данных наиболее востребованы в биоинформатике и биомедицине.

Одним из направлений является геномное секвенирование. Проекты по секвенированию ДНК включают тысячи людей, животных, насекомых и микроорганизмов. Размер наборов данных всего генома человека очень большой, и это создает серьезные проблемы для загрузки и хранения данных, а также для вычислительной инфраструктуры, позволяющей изучить генетические маркеры на широком спектре нозологий. Массивно-параллельное секвенирование расширяет возможности клинической диагностики и других аспектов медицинской помощи, включая риск заболевания, терапевтическую идентификацию и пренатальное тестирование.

Технологии с использованием больших баз данных применяются для исследования микробиома. В области микробиома произошла революция благодаря технологиям секвенирования, которые позволяют реконструировать состав и функции микробного сообщества. Базы данных содержат информацию в масштабе миллиардов коротких считываний, которые можно развернуть для создания композиционных и функциональных профилей сотен и тысяч видов микробов, существующих в данном микробиоме. Несмотря на значительные успехи в исследованиях микробиома, вирусный компонент микробиома обычно представляет собой более сложную цель, чем бактериом. Этот пробел сохраняется, даже несмотря на то что в общедоступных базах данных

существуют многие тысячи прогонов дробового секвенирования метагеномных образцов человека, а также большие объемы данных о геномных последовательностях вирусов. Отсутствие всеобъемлющей базы данных по вирусам, ассоциированным с человеком, исторически препятствовало усилиям по изучению воздействия виroma на здоровье человека [4].

Актуальной задачей является определение с помощью больших баз данных маркеров прогноза при различных заболеваниях. В современной медицине развивающейся научной областью является системная биология, в которой достигнуты значительные успехи в объединении и анализе больших наборов данных. Анализ множественного воздействия использует перекрестный подход *meet-in-the-middle* для интеграции данных о воздействии, иммунитете и клинических заболеваниях. Для поиска биомаркеров применяются модели множественного воздействия для выявления их взаимосвязи с иммунитетом, эпигенетикой – мишенями для метилирования микроРНК и ДНК и длиной теломер. Изучаются основные оси сигналов иммунитета в ответ на воздействие с целью определения роли иммунных параметров как промежуточных переменных между воздействием и заболеванием. Проводится анализ зависимости воздействия окружающей среды от генетического статуса. Ожидается, что данное направление значительно повысит эффективность прогнозирования заболеваний, в т. ч. обусловленных иммунными нарушениями [5].

Прогнозирование риска заболевания и его прогрессирования необходимо для разработки системы профилактики, направленной на снижение уровня заболеваемости и смертности, принятия клинических решений по ведению пациентов. Примером успешного применения аналитики баз данных в кардиологии является алгоритм прогноза и диагностики гипертрофической кардиомиопатии у молодых спортсменов. Основу данного исследования составила база данных, содержащая около 10000 медицинских записей, включая обширные тесты и результаты диагностических исследований [6]. Zhou et al., используя усовершенствованную базу данных MIMIC III, разработали простую в использовании прогностическую модель для пациентов с циррозом печени [7]. Исследование 6906 госпитальных пациентов позволило выявить потенциальный риск сепсиса и оценить прогноз на основе клинических данных, показателей жизнедеятельности и исходного уровня лактата. Было установлено, что исходные уровни лактата в день госпитализации коррелировали с тяжестью заболевания, необходимостью оказания помощи в отделении интенсивной терапии и внутрибольничной смертностью [8].

Прогнозирование катастрофических событий, таких как эпидемии, необходимо для предотвращения распространения инфекций. Канадская фирма Blue Dot с помощью больших данных и искусственного интеллекта разрабатывает программное обеспечение для прогнозирования следующей вспышки COVID-19 [9].

Примером использования больших баз в медицине являются Датская когорта DOС * Х, включающая более 6 миллионов человек и 1,2 миллиона их детей, и когорта Lifelines. Эти базы содержат социально-экономические данные и сведения о состоянии здоровья, включая результаты множества клинических исследований. Планируется их использование для выявления риска развития аутоиммунных заболеваний в разные периоды жизни (внутриутробный, детский, взрослый). Благодаря размеру когорты DOС * Х предполагается выявить ассоциации между воздействием и иммунными эффектами, которые невозможно было определить в небольших базах данных.

Большие базы могут быть использованы для определения референсных интервалов лабораторных показателей. В Китае было проведено многоцентровое исследование на большой популяции здоровых взрослых функциональных тестов печени. Исследование включало 3210 человек (20–79 лет) из шести репрезентативных географических регионов Китая, у которых определялись уровни АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общего белка, альбумина и общего билирубина. Была выявлена дисперсия референсных значений в зависимости от пола (АЛТ, ГГТ, общий билирубин), возраста (ЩФ, альбумин) и региона (общий белок). Отклонения от номинальных значений составляли до 2,5% и значительно отличались от таковых у других рас. На основании проведенного исследования были определены референсные показатели специально для населения Китая [10].

В качестве больших баз данных можно рассматривать медицинские регистры. Регистры – это специализированные информационные системы по различным направлениям медицины, обеспечивающие поддержку электронного документооборота персональных данных в проблемно-ориентированных областях медицинской деятельности, включающие аналитические функции. В России сформированы регистры пациентов с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, рассеянным склерозом, миодистрофией, сахарным диабетом, острым коронарным синдромом, онкологическими заболеваниями, высокостратными заболеваниями (гемофилия, болезнь Гоше и др.), орфанными заболеваниями, регистр пациентов, перенесших трансплантации органов. Регистр позволяет оценить заболеваемость по различным нозологиям и проанализировать необходимый объем медицинской помощи, включая лекарственное обеспечение, специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь. В настоящее время в России действуют кардиологические регистры: «Рекорд 80+» (пациенты с ОКС старше 80 лет), «Долгосрочный регистр аблации фибрилляции предсердий», регистр пациентов с хронической сердечной недостаточностью «Приоритет-ХСН» (20000 пациентов).

В Санкт-Петербургском НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова и в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П. А. Герцена разработаны онкологические регистры. Данные регистры позволяют оценить эпидемиологию раковых

заболеваний, включая клиническую и морфологическую характеристики новообразований, проанализировать факторы риска, оценить эффективность профилактических мероприятий, формировать прогноз выживаемости и смертности.

Данные о здравоохранении многочисленны, но они хранятся в учреждениях, клиниках, больницах, регистрах или страховых компаниях, что приводит к неполному использованию ресурсов, избыточности и неэффективности. Согласно регламентирующим документам одним из основных требований ЕГИСЗ является обезличивание данных. Это в значительной мере ограничивает возможности интерпретации полученных результатов, включая оценку роли окружающей среды, гигиенических характеристик условий жизни, производственных факторов риска, особенности системы здравоохранения в регионе проживания. Анализ информации о пациентах на основе больших данных расширяет возможности клинических исследований, медицинского образования, клинической практики, улучшает идентификацию и профилактику заболеваний, оценку эффективности лечения, прогнозирования. За счет включения большого количества пациентов исследования на основе больших баз данных обладают высоким уровнем доказательности. В сочетании с информатикой, клинической семиологией, радиологией, передовой визуализацией, геномикой и биохимией большие данные стимулируют перспективную разработку более широкого спектра технических инструментов, фармакологической терапии, хирургических подходов и т.д.

Заключение

Применение информационных технологий, включая использование больших баз данных, является перспективным направлением медицины. Базы данных используются в клинической медицине, организации здравоохранения, гигиене, профессиональной медицине. Исследования на основе большого количества наблюдений позволяют провести анализ по диагностике, прогнозированию заболеваний, оценке рационального использования лекарственных средств, эпидемиологии заболеваний. Во многих странах существуют электронные карты пациентов (в РФ это ЕМИАС). Несмотря на то что они представляют собой огромный

блок информации, в большинстве случаев они не могут являться базой данных, т.к. представляют собой отдельные блоки документов на каждого пациента. Проблема заключается в возможности их обобщения и систематизации. Важной задачей является их интегрированность. Для работы с большими базами данных необходимы структурированность, машинное обеспечение для возможности быстрого извлечения информации, с тем чтобы это были не просто архивные хранилища, а базы, позволяющие проводить исследования, анализировать данные и т.д.

Список литературы / References

1. Гусев А.В., Зингерман Б.В., Тюфилдин Д.С., Зинченко В.В. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики // Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2022;2(2):8–20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd.13>
Gusev A. V., Zingerman B. V., Tyufilind D. S., Zinchenko V. V. Elektronnyye meditsinskie karty kak istochnik dannykh real'noy klinicheskoy praktiki // Real'naya klinicheskaya praktika: dannye i dokazatel'stva. 2022;2(2):8–20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd.13>
2. Johnson AE, Pollard TJ, Shen L, Lehman LW, Feng M, Ghassemi M, Moody B, Szolovits P, Celi LA, Mark RG. MIMIC-III, a freely accessible critical care database. *Sci. Data*. 2016 May 24;3:160035. doi: 10.1038/sdata.2016.35
3. Huang YL, Badrick T, Hu ZD. Using freely accessible databases for laboratory medicine research: experience with MIMIC database. *J. Lab. Precis. Med.* 2017;2:31. doi: 10.21037/jlpm.2017.06.06
4. Цветкова А.А., Черченко О.В. Технология Больших Данных в медицине и здравоохранении России и мира // Врачи и информационные технологии. 2016. № 3. С. 60–74. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tehnologiya-bolshih-dannyh-v-medicine-i-zdravooxranenii-rossii-i-mira>
Tselkova A. A., Cherchenko O. V. Big Data technology in medicine and healthcare in Russia and the world. // Doctor and information technologies. 2016 – No. 3. – pp. 60–74. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tehnologiya-bolshih-dannyh-v-medicine-i-zdravooxranenii-rossii-i-mira>
5. Ronsmans S, Sorig Hougaard K, Nawrot TS, Plusquin M, Huaux F, Jesús Cruz M, et al. The EXIMIOUS project-Mapping exposure-induced immune effects: connecting the exposome and the immunome. *Environ Epidemiol.* 2022 Feb 1;6(1): e193. doi: 10.1097/EE.9.0000000000000193
6. Gui H, Zheng R, Ma C, Fan H, Xu L. An architecture for healthcare big data management and analysis. *Lect. Notes. Comput. Sci.* 2016;8:154–60. doi: 10.1007/978-3-319-48335-1_17
7. Zhou XD, Zhang JY, Liu WY, Wu SJ, Shi KQ, Braddock M, et al. Quick chronic liver failure-sequential organ failure assessment: an easy-to-use scoring model for predicting mortality risk in critically ill cirrhosis patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Jun;29(6):698–705. doi: 10.1097/MEG.0000000000000856
8. Hunter M, Smith RL, Hyslop W, Rosso OA, Gerlach R, Rostas JA, et al. The Australian EEG database. *Clin. EEG Neurosci.* 2005 Apr;36(2):76–81. doi: 10.1177/155005940503600206. PMID: 15999902
9. Mc Call B. COVID-19 and artificial intelligence: protecting health-care workers and curbing the spread. *Lancet.* 2020;395:30–1. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30054-6
10. Pedersen PB, Henriksen DP, Brabrand M, Lassen AT. Level of vital and laboratory values on arrival, and increased risk of 7-day mortality among adult patients in the emergency department: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2020 Nov 17;10(11): e038516. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038516

Статья поступила / Received 6.10.22

Получена после рецензирования / Revised 11.10.22

Принята в печать / Accepted 10.10.22

Сведения об авторах

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹, старший аналитик аналитического отдела², eLibrary SPIN-код: 8775–1299, ORCID: 0000–0002–4293–3285

Горбунов Константин Сергеевич, и.о. зав. лабораторией эпидемиологии², eLibrary SPIN-код: 9555–2767, ORCID: 0000–0002–4904–7366

¹ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора, Москва, Россия

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

About authors

Orlova Natalya V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Faculty Therapy, Faculty of Pediatrics¹, senior analyst of the Analytical Dept², eLibrary SPIN-code: 8775–1299, ORCID: 0000–0002–4293–3285

Gorbunov Konstantin S., acting head of Epidemiology Laboratory², eLibrary SPIN-code: 9555–2767, ORCID: 0000–0002–4904–7366

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

² Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Орлова Н.В., Горбунов К.С. Большие базы данных в здравоохранении – возможности и перспективы. Медицинский алфавит. 2022; (25): 8–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-8-11>.

For citation: Orlova N. V., Gorbunov K. S. Large databases in healthcare – opportunities and prospects. Medical alphabet. 2022; (25): 8–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-8-11>.



Анализ лекарственных назначений пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек на соответствие критериям STOPP/START

Н. А. Шаталова¹, С. В. Батюкина¹, М. С. Черняева², А. И. Кочетков¹,
Е. Ю. Эбзеева¹, О. Д. Остроумова^{1,3}

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
² ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ», Москва
³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность. С каждым годом растет процент пациентов пожилого и старческого возраста. Среди данной когорты пациентов фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых часто встречаемых нарушений ритма. При этом ФП многократно усиливает риск возникновения тромбозомболических осложнений. Течение ФП у пациентов пожилого возраста часто осложнено хронической болезнью почек (ХБП). При ведении пациентов данной группы мы часто сталкиваемся с полипрагмзией, которая влияет на качество жизни пациента, повышает риск падений, потенциально уменьшает продолжительность жизни. С целью оптимизации фармакотерапии были разработаны критерии STOPP/START

Цель исследования. Анализ лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет с ФП и ХБП на предмет соответствия критериям STOPP/START.

Материалы и методы. Было проанализировано 339 историй болезни кардиологического отделения и 180 историй болезни пациентов многопрофильного стационара. В каждом отделении пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с ФП в сочетании с ХБП С3а и пациенты с ФП в сочетании с ХБП С3б и С4.

Результаты. В терапевтическом отделении 96,1% первой группы и 100,0% второй группы больных не были назначены ЛС, которые рекомендованы пожилым пациентам (START-критерии). У 64,7% пациентов из первой группы и у 53,8% пациентов второй в листах назначений присутствуют потенциально не рекомендованные, но назначенные ЛС (STOPP-критерии). В кардиологическом отделении процент пациентов, у которых отсутствовали в медикаментозной терапии рекомендованные ЛС, в 3-й группе 92%, в 4-й группе 97%. Процент пациентов, которым были назначены потенциально не рекомендованные препараты, в 3-й группе 45%, в 4-й группе 48%.

Вывод. У большинства пациентов пожилого и старческого возраста с ФП в сочетании с ХБП имеются как START-, так и STOPP-критерии, что требует тщательного анализа назначенной медикаментозной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, нежелательные лекарственные реакции, STOPP/START-критерии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of drug prescriptions of patients with atrial fibrillation in combination with chronic kidney disease for compliance with STOPP/START criteria

N. A. Shatalova¹, S. V. Batyukina¹, M. S. Chernyaeva², A. I. Kochetkov¹,
Ye. Yu. Ebzeeva¹, O. D. Ostroumova^{1,3}

- ¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow
² Hospital for War Veterans № 2, Moscow
³ Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

SUMMARY

The percentage of elderly and senile patients is growing every year. Among this cohort of patients, atrial fibrillation (AF) is one of the most common rhythm disorders. At the same time, AF repeatedly increases the risk of thromboembolic complications. The course of AF in elderly patients is often complicated by chronic kidney disease (CKD). When managing patients of this group, we often encounter polypragmasia, which affects the patient's quality of life, increases the risk of falls, and potentially reduces life expectancy. In order to optimize pharmacotherapy, STOPP/START criteria were developed.

The purpose of the study was the analysis of drug prescriptions in patients over 65 years of age with AF and CKD for compliance with the STOPP/START criteria.

Material and methods. 339 case histories of the cardiology department and 180 case histories of patients of the therapeutic department of the Veterans of Wars multidisciplinary hospital were analyzed. In each department, patients were divided into 2 groups: patients with AF in combination with CKD C3a and patients with AF in combination with CKD C3b and C4.

Results. In the therapeutic department, 96.1 % of the first group and 100.0 % of the second group of patients were not prescribed drugs that are recommended for elderly patients (START criteria). 64.7 % of patients from the first group and 53.8 % of patients from the second group have potentially not recommended, but prescribed drugs (STOPP criteria) in the appointment lists. In the cardiology department, the percentage of patients who did not have the recommended drugs (START criteria) in drug therapy was 92 % in group 3, 97 % in group 4. The percentage of patients who were prescribed potentially non-recommended drugs (STOP criteria) in group 3 45 %, in group 4 48 %.

Conclusion. Most elderly and senile patients with AF in combination with CKD have both START and STOPP criteria, which dictates a thorough analysis of the prescribed drug therapy.

KEYWORDS: atrial fibrillation, chronic kidney disease, adverse drug reactions, STOPP/START criteria.

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

Актуальность

С каждым годом растет ожидаемая продолжительность жизни, и, соответственно, увеличивается число пациентов старше 65 лет [1]. Среди нарушений ритма фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее часто диагностируемых аритмий у пациентов пожилого и старческого возраста [2].

Согласно исследованиям, течение ФП редко является единственным заболеванием, чаще всего течение осложняется сопутствующей патологией [3]. Исследование шведского реестра 272 186 пациентов с впервые возникшей ФП показало, что 69,5 % пациентов имели, по крайней мере, одну хроническую патологию среди сопутствующих заболеваний по сравнению с 29,2 % пациентами в контрольной группе [4].

В частности, хроническая болезнь почек (ХБП) широко распространена среди пациентов с ФП, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [5]. ХБП увеличивает риск развития ФП, в то время как наличие ФП связано с развитием и прогрессированием ХБП [6].

Существуют специфичные для почек механизмы, которые могут изменять структуру сердца и предрасполагать к ФП, а, с другой стороны, развитие самой ФП может ускорить прогрессирование ХБП [7]. Исследование антикоагулянтов и факторов риска при мерцательной аритмии (ATRIA) показало, что наличие протеинурии увеличивает риск тромбоэмболии в 1,5 раза после поправки на факторы риска инсульта и другие факторы [8]. Кроме того, наблюдалась обратная пропорциональная связь между риском инсульта и уровнем СКФ. Датское регистровое исследование 132 372 пациентов показало, что ХБП и терминальная почечная недостаточность, требующие заместительной почечной терапии, были связаны с повышенным риском инсульта или системной эмболии в 1,5 и 1,8 раза соответственно.

Фармакотерапия является краеугольным камнем в лечении ФП и многих сопутствующих заболеваний, характерных для пациентов с ФП. Руководства по лечению конкретных заболеваний рекомендуют назначать лекарства многим пациентам, а комбинированная терапия распространена у пациентов с заболеванием средней и тяжелой степени. Распространенность полипрагмазии (одновременное назначение пациенту пяти и более лекарственных средств) при ФП колеблется от 40 до 95 % в зависимости от условий, исследуемой популяции, критериев и методов установления [9, 10]. Полипрагмазия является одним из наиболее распространенных модифицируемых факторов риска среди пациентов пожилого и старческого возраста, который увеличивает частоту нежелательных лекарственных взаимодействий. Тем самым ухудшается качество жизни пациента, повышается риск

падений, потенциально может снизиться продолжительность жизни [11, 12]. При этом наличие ХБП увеличивает частоту возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий.

На сегодняшний день разработан ряд «инструментов», позволяющих оптимизировать фармакотерапию у пациентов пожилого возраста и снизить риски полипрагмазии [13]. Среди них одними из наиболее удобных и применимых в условиях клинической практики являются критерии STOPP (The Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) и START (The Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment), которые рекомендованы пожилым пациентам для выявления нежелательных реакций ввиду нерационально назначенной фармакотерапии и оптимизации медикаментозного лечения в данной группе больных [14, 15].

Цель исследования: анализ медикаментозной терапии пациентов с ФП в сочетании с ХБП С3а, С3б и С4 на соответствие STOPP/START-критериям

Материалы и методы

Проанализировано 238 историй болезни пациентов кардиологического отделения и 180 историй болезни пациентов терапевтического отделения многопрофильного стационара.

В каждом отделении пациенты разделены на группы: 1) пациенты с фибрилляцией предсердий в сочетании с ХБП С3а; 2) пациенты с ФП в сочетании с ХБП С3б+С4.

В терапевтическом отделении в первой группе состоит 98 пациентов (в частности, 18 мужчин [18 %]), с ХБП стадии С3а (медиана возраста – 88 [82; 90] лет), во второй – 82 пациента (в том числе 12 [15 %] мужчин) с ХБП стадий С3б и С4 (88 [85; 91] лет).

В кардиологическом отделении третью группу составили 147 пациентов (в том числе 42 мужчины) с ХБП стадии С3а (медиана возраста – 85 [78; 90] лет), четвертую – 91 пациент (в частности, 18 мужчин) с ХБП стадий С3б и С4 (медиана возраста – 82 [88; 92] года).

Исходя из данных истории болезни, индекс коморбидности Чарлсон у пациентов первой группы терапевтического отделения составил 7 [6; 8], пациентов второй группы – 7,5 [6; 8], у пациентов третьей и четвертой групп кардиологического отделения – 6 [6; 8] и 7 [6; 8] соответственно. Медиана максимального количества назначенных препаратов в первой группе составила 7 [6; 9], во второй – 8 [6; 9]; в третьей и четвертой – 7 [6; 9].

Все пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, количеству назначенных лекарственных средств, сопутствующим диагнозам.

Результаты

В терапевтическом отделении в первой группе всем пациентам не были назначены рекомендованные лекарственные препараты (у 100 % пациентов имеются START-критерии). Во второй группе у 79 пациентов (96 % имели START-критерии) отсутствовали в листах назначения рекомендованные лекарственные препараты.

Как в первой, так и во второй группе самым часто встречаемым START-критерием является неназначение статинов пациентам, имеющим в анамнезе коронарные, церебральные или периферические сосудистые заболевания (1-я группа – у 36,6 % больных, 2-я группа – у 32 % пациентов).

На втором месте является отсутствие назначения антикоагулянтов при ФП (группа 1 – 16,5 %, группа 2 – 13,7 %).

Следующим START-критерием является отсутствие в медикаментозной терапии клопидогрела при наличии в анамнезе инсульта и/или атеросклероза периферических артерий (в 1-й группе – 12,9 %, во 2-й – 9,5 %).

Отсутствие в листах назначений бета-блокаторов при стенокардии напряжения является следующим по встречаемости START-критерием, в 1-й группе – 9,6 %, во 2 группе – 8,7 %.

Отсутствие в назначениях препаратов для предотвращения резорбции костной ткани у пациентов с остеопорозом или переломами в анамнезе в 1-й группе встречается у 6,4 %, во 2 группе – у 4,6 %. И примерно с такой же частотой не назначались кальций и витамин D пациентам с данной патологией (6,4 и 5 % в 1-й и 2-й группах соответственно).

Статистически значимое различие между 1-й и 2-й группами обнаружено только в одном START-критерии: «Витамин D у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе» (3,6 и 7 % в группах 1 и 2 соответственно, $p=0,047$).

Общее число пациентов, которым назначены потенциально не рекомендованные лекарственные препараты (имели STOP-критерии), в 1-й группе – 52 (53 %), во 2-й группе – 49 (60 %).

Среди всех STOP-критериев самым частым является назначение препаратов с антихолинергической нагрузкой пациентам, имеющим хронический запор среди сопутствующих заболеваний (54 % – в 1-й группе и 44 % – во 2-й).

Затем следует назначение препаратов с антихолинергической активностью при хронической глаукоме (9,3 и 14,6 % 1-й и 2-й групп соответственно).

На третьем месте критерий «Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H₂-гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы (риск кровотечения)» (1-я группа – 3,1 %, 2-я группа – 13,3 %).

Препараты сульфонилмочевины длительного действия при сахарном диабете 2 типа также довольно часто встречаются в листах назначений анализируемых историй болезни (6 % в 1-й группе и 13 % – во 2-й).

Статистические различия между 1-й и 2-й группами обнаружены в частоте выявления двух STOP-критериев: «ЛС с антихолинергической активностью при хроническом простатите» (0 в 1-й группе и 5,3 % – во 2-й, $p=0,041$) и «Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H₂-гистаминовых рецепторов или

ингибитором протонной помпы (риск кровотечения)» (3,1 и 13,3 % в группах 1 и 2 соответственно, $p=0,016$).

В кардиологическом отделении число пациентов, у которых отсутствовали в медикаментозной терапии рекомендованные ЛС (имели START-критерии), в 3-й группе (пациенты с ФП в сочетании с ХБП С3а) – 135 человек (92 %), в 4-й группе 88 пациентов (97 %).

В обеих группах больше половины пациентам (в 3-й группе 79 %, в 4-й группе 80 %) не назначены статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания.

Отсутствие клопидогрела в листах назначений у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе (3-я группа – 18 %, 4-я группа – 12 %) также часто встречаемый START-критерий.

START-критерий «Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии» (3-я группа – 10,4 %, 4-я группа – 7,6 %) находится на третьем месте по частоте встречаемости.

Далее следует отсутствие в листах назначений варфарина при ФП (3-я группа – 12 %, 4-я группа – 4,6 %). И далее «Ингибиторы 5-альфа-редуктазы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой» (3-я группа – 8 %, 4-я группа – 3,3 %).

Статистически значимым различием обладают два критерия: «Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе» (3-я группа – 18 %, 4-я группа – 12 %, $p=0,017$) и «Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии» (3-я группа – 10,4 %, 4-я группа – 7,6 %, $p=0,048$).

Количество пациентов, которым были назначены потенциально не рекомендованные препараты (имеющих STOP-критерии), в 3-й группе – 66 человек (45 %), в 4-й группе – 44 (48 %).

Наиболее часто встречаемыми STOP-критериями являются: «ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре» (27,7 и 3,7 %), «ЛС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме» (3,7 и 4,6 %), «Препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2 типа» (5,5 и 0,9 %), «Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H₂-гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы» (3,7 и 1,8 %).

Среди STOP-критериев данного отделения статистической значимости не выявлено.

Обсуждение

Как мы видим из результатов, наиболее часто встречаемые STOP и START практически одинаковы в каждом отделении.

Как в терапевтическом, так и в кардиологическом отделениях самым часто встречаемым START-критерием является «Статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания». Несмотря на то что, согласно исследованиям, прием статинов пациентами с целью вторичной профилактики снижает риск повторных сердечно-сосудистых событий [16, 17], вполне возможно, большой процент данного START-критерия может быть связан тем, что статины были определены как

кандидаты на отмену приема с целью снизить риски полипрагмазии при назначении большого числа препаратов. Многие качественные исследования показали, что и врачи, и пациенты, как правило, склонны к отмене назначения статинов у пожилых людей [18–20]. В модифицированном подходе Дельфи медицинские работники отдавали приоритет статинам в первой тройке списка классов лекарств, где рекомендации по отмене назначения были бы полезны для клиницистов, учитывая отсутствие пожилых пациентов в испытаниях, а также растущее признание побочных эффектов и чрезмерное лечение пациентов с низким риском [21]. Большой процент START-критерия «Антикоагулянты при ФП» может быть связан с опасением врачей высоких рисков возникновения кровотечений или падений. Большинство людей с ФП ≥ 75 лет имеют как более высокий риск инсульта [22], так и более высокий риск кровотечения во время антикоагулянтной терапии по сравнению с более молодыми пациентами с ФП [23]. Говоря о высоком риске кровотечений среди пожилых пациентов, некоторые заменяют прием антикоагулянтов ацетилсалициловой кислотой (АСК), что в корне неверно. В Оксфордском сосудистом исследовании, проведенном у пациентов с клинически выраженным атеросклерозом, наблюдалось увеличение частоты больших кровотечений на фоне приема АСК до 2% в год у пациентов в возрасте 75–84 лет и до 4% у пациентов старше 84 лет; угрожающие жизни или фатальные кровотечения колеблются от 1,0 до 2,5% в год [24]. В исследовании AVERROES при сравнении АСК и апиксабана частота кровотечений у пожилых пациентов с ФП была такой же повышенной, как и в Оксфордском сосудистом исследовании при лечении АСК в качестве монотерапии [25].

Обмороки и травмы, связанные с падением, являются наиболее распространенными причинами отказа от пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Падения являются источником заболеваемости, инвалидности и ограничения активности у пожилых людей, и, как и при ФП, частота и распространенность падений увеличиваются с возрастом [26]. Хотя антикоагулянты связаны с более высоким риском кровотечения у пациентов после падения, абсолютный риск невелик. В исследовании пожилых людей с ФП случаи падений в анамнезе или документально подтвержденный высокий риск падений были связаны с риском внутримозгового кровоизлияния во время наблюдения, который был в 1,9 раза выше [27]. Важно, однако, что этот риск не отличался среди пациентов, получавших варфарин, аспирин или не получавших антитромботическую терапию. В другом исследовании было подсчитано, что человеку придется упасть 295 раз в год, чтобы риск больших кровотечений, связанных с падением, перевесил преимущества варфарина в снижении риска инсульта [28]. Таким образом, на основании имеющихся данных высокий риск падения не должен рассматриваться как оправдание для отказа от антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов. Бета-блокаторы были и остаются стандартом лечения пациентов с ИБС, особенно у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) [29]. Преимущества β -блокаторов в отношении сердечно-сосудистых исходов напрямую связаны с блокадой β_1 -рецепторов, а не с селективностью, поскольку атенолол и метопролол пока-

зали аналогичные результаты в отношении смертности у пациентов, перенесших ИМ [30]. β -адреноблокаторы уменьшают работу сердца, снижая частоту сердечных сокращений, сократимость и систолическое АД, оказывая антиишемическое действие. Согласно рекомендациям Российского кардиологического сообщества (РКО), β -адреноблокаторы являются препаратами 1-й линии при лечении стабильной стенокардии [31]. Несмотря на все вышесказанное, критерий «Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии» встречается как в кардиологическом, так и в терапевтическом отделениях. В терапевтическом отделении среди наиболее часто встречаемых критериев также имеются «Витамин D у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе» и «Препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, и анаболические стероиды (бифосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносумаб) у пациентов с остеопорозом». Большинство больных с остеопорозом страдают от недостаточности витамина D. В исследовании 1536 женщин в постменопаузе с остеопорозом обнаружено, что у более половины этих женщин (52%) имеется недостаточность витамина D ($25[\text{OH}]\text{D} < 30$ нг/мл) [32]. Классическая роль витамина D заключается в увеличении кишечной абсорбции кальция, но другие неклассические роли витамина D были исследованы в течение нескольких последних десятилетий. На самом деле рецепторы витамина D обнаружены во многих тканях, кроме кости и тонкого кишечника, таких как хелперные Т-клетки 1-го типа, макрофаги, предстательная железа, головной мозг и др. [33]. Несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проводимых среди пожилых людей, продемонстрировали, что витамин D с кальцием или без него снижает частоту переломов на 20–30% [34–37].

В каждом отделении в листах назначения имеются потенциально не рекомендованные ЛС. Очень часто встречаются препараты с антихолинергической активностью. Другими словами, препараты, которые не классифицированы как М-холиноблокаторы, обладают антихолинергическими свойствами [38]. При приеме данных препаратов могут возникать нежелательные побочные реакции, такие как: обострение хронической глаукомы в связи с затруднением оттока внутриглазной жидкости из-за расслабления круговой мышцы радужной оболочки; повышение риска запоров за счет снижения перистальтической активности; снижение тонуса гладких мышц мочевого пузыря и последующее повышение риска задержки мочи при гиперплазии предстательной железы [39]. В нашем исследовании для оценки антихолинергической нагрузки использовалась шкала антихолинергической когнитивной нагрузки (АСВ) [40]. Стоит отметить, что при назначении одного препарата с антихолинергической активностью может не быть нежелательных побочных реакций, однако при комбинации нескольких препаратов влияние становится клинически значимым [41]. Назначение препаратов сульфонилмочевин длительного действия сопровождается повышенным риском гипогликемии [42]. Гипогликемия оказывает как острое, так и хроническое негативное влияние на людей с сахарным диабетом. У взрослого населения в возрасте

Выявленные критерии START у пациентов с ФП и ХБП III–IV стадий в терапевтическом и кардиологическом отделениях

Критерий	Терапевтическое отделение		Кардиологическое отделение	
	Группа 1 ФП и ХБП IIIa (n=51), абс. (% всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 1)	Группа 2 ФП и ХБП IIIb–IV (n=39), абс. (% всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 2)	Группа 3 ФП + ХБП 3A ст. (n=147), абс. (% всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 3)	Группа 4 ФП + ХБП 3B+C4 ст. (n=91), абс. (% всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 4)
Статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни – более 5 лет	44 (31,4; 86,3)	34 (30,1; 87,2)	116 (54,7; 79)	73 (24; 80)
Аспирин при ИБС с синусовым ритмом	2 (1,4; 3,9)	3 (3,0; 8,0)	1 (0,47; 0,7)	1 (0,3; 2)
Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе	15 (10,7; 29,4)	14 (12,4; 35,9)	38 (18; 26)	37 (12; 41)
Ингибиторы АПФ или БРА при диабетической нефропатии (протеинурии или микроальбуминурии более 30 мг/сут), биохимическом ухудшении почечной функции (СКФ менее 50 мл/мин)	0	1 (0,9; 2,6)	0	0
Антикоагулянты при ФП	23 (16,4; 45,1)	17 (15; 43,6)	26 (12; 18)	14 (4,6%; 15%)
иАПФ при ХСН	2 (1,4; 3,9)	1 (0,9; 2,6)	4 (1,8; 4)	4 (4,8; 4,4)
Альфа-1-адреноблокаторы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	2 (1,4; 3,9)	0	9 (4,2; 6)	4 (4,8; 4,4)
Регулярный прием ингаляционных кортикостероидов при среднетяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ1 отклоняется от должной величины, и с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными кортикостероидами	1 (0,7; 2,0)	3 (2,7; 7,7)	17 (8; 11)	10 (3,3; 11)
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	3 (2,1; 5,9)	3 (2,7; 7,7)	3 (1,4; 2)	5 (1,6; 5,5)
Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии	12 (8,6; 23,5)	8 (7,1; 20,5)	22 (10,4; 15)	23 (7,6; 25)
Прием пищевых волокон при хроническом дивертикулезе с запором	2 (1,4; 3,9)	3 (2,7; 7,7)	5 (2; 3,4)	4 (1,3; 4,4)
Кальций и витамин D у пациентов с остеопорозом (радиологически доказанным) и у пациентов, имеющих предшествующий перелом (из-за хрупкости костей) или приобретенный дорсальный кифоз	12 (8,6; 23,5)	6 (5,3; 15,4)	8 (3,7; 5,4)	5 (1,6; 5,5)
Местно простагландин и бета-блокаторы при открытоугольной глаукоме	2 (1,4; 3,9)	3 (2,7; 7,7)	0	0
Регулярный прием ингаляционных бета-2-агонистов и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме или ХОБЛ легкой и средней степени тяжести	4 (2,9; 7,8)	6 (5,3; 15,4)	10 (4,7; 6,8)	9 (3; 10)
Леводопа при болезни Паркинсона с явными функциональными нарушениями и инвалидностью	3 (2,1; 5,9)	5 (4,4; 12,8)	10 (4,7; 6,8)	3 (3,6; 3,3)
Препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, и анаболические стероиды (бифосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносумаб) у пациентов с остеопорозом, если нет противопоказаний или в анамнезе имеются переломы из-за хрупкости костей	11 (7,9; 21,6)	6 (5,3; 15,4)	13 (6; 8,8)	4 (1,3; 4,4)
Ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат) у пациентов с рецидивирующими эпизодами подагры в анамнезе	2 (1,4; 3,9)	0	4 (1,9; 3)	3 (3,6; 3,3)

65 лет и старше гипогликемия увеличивает риск травматических падений [43, 44] и имеет двунаправленную связь с когнитивной дисфункцией. В обоих отделениях данный STOPP-критерий встречается довольно часто. Не на последнем месте находится критерий «Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H2-гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы». У пациентов, длительно принимающих АСК, частота развития эрозивного эзофагита может достигать 22%, язв пищевода – 0,9%, эрозий желудка и/или ДПК – 63,1%, язв желудка и/или ДПК – 40%. При этом риск

гастродуоденальных кровотечений достигает 8% [45, 46]. Патогенез НПВС-индуцированных гастропатий связан с блокадой фермента ЦОГ, который непосредственно участвует в синтезе простагландинов, защищающих слизистую оболочку желудка от патологического влияния соляной кислоты и пепсина, поддерживающих кровоток в слизистой оболочке и стимулирующих выработку бикарбонатов [47]. Пожилой возраст, наличие язвенной болезни в анамнезе только усиливают риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений [48]. С целью снижения рисков American College of Gastroenterology рекомендует совместный прием гастропротективных препаратов или ИПП [49].

Таблица 2

Выявленные критерии STOPP у пациентов с ФП и ХБП III–IV стадий в терапевтическом и кардиологическом отделениях

Критерий	Терапевтическое отделение		Кардиологическое отделение	
	Группа 1 ФП и ХБП IIIa (n=51), абс. (% всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 1)	Группа 1 ФП + ХБП 3A ст. (n=147), абс. (% всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 1)	Группа 3 ФП + ХБП 3Б+С4 ст. (n=91), абс. (% всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 3)	Группа 4 ФП и ХБП IIIb–IV (n=39), абс. (% всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 4)
Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов у пациентов с гиперкалиемией	0	2 (3,7; 1,4)	2 (1,8; 2,2)	1 (3,7; 2,6)
Вазодилаторы могут вызвать гипотензию, повысить риск синкопе и падений у пациентов с постуральной гипотензией (рецидивирующим падением систолического АД более 20 мм рт. ст.). Прекратить использование, если пациент упал в течение последних 3 месяцев	2 (4,7; 3,9)	2 (3,7; 1,4)	0	0
Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H2-гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы (риск кровотечения)	3 (7,0; 5,9)	2 (3,7; 1,4)	2 (1,8; 2,2)	0
Петлевые диуретики для лечения гипертензии при сопутствующем недержании мочи (могут усиливать недержание)	1 (2,3; 2,0)	1 (1,8; 0,7)	2 (1,8; 2,2)	1 (3,7; 2,6)
Тиазидные диуретики у пациентов с подагрой в анамнезе (могут привести к обострению)	2 (4,7; 3,9)	0	1 (0,9; 1)	0
Препараты, способные усилить запор (например, антихолинергические препараты; пероральные железосодержащие препараты; опиаты; верапамины; антациды, содержащие алюминий) при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива	1 (2,3; 2,0)	0	1 (0,9; 1)	0
Препараты сульфонилмочевин длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2 типа (риск длительной гипогликемии)	2 (4,7; 3,9)	4 (7,4; 2,7)	0	4 (14,8; 10,3)
Бета-блокаторы при сахарном диабете 2 типа и частых (более одного в месяц) эпизодах гипогликемии (риск маскировки гипогликемических симптомов)	1 (2,3; 2,0)	3 (5,5; 2)	1 (0,9; 1)	0
АС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (риск усиления запоров)	17 (39,5; 33,3)	0	0	17 (63,0; 43,6)
Верапамил при хроническом запоре как препарат, который может усилить запор, если имеется более подходящая альтернатива	3 (7,0; 5,9)	1 (1,8; 0,7)	5 (4,6; 5,5)	1 (3,7; 2,6)
НПВС при сердечной недостаточности (риск обострения)	1 (2,3; 2,0)	15 (27,7; 10)	4 (3,7; 4,4)	0
НПВС при хронической почечной недостаточности: установленная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 20–50 мл/мин/1,73 м ² (риск ухудшения почечной функции)	1 (2,3; 2,0)	0	0	0
Небензодиазепиновые снотворные (залеплон, золпидем, зопиклон) (могут вызвать затяжную дневную седацию, атаксию)	2 (4,7; 3,9)	1 (1,8; 0,7)	2 (1,8; 2,2)	0
Длительно действующие опиаты без короткодействующих опиатов для купирования приступов боли (риск персистирования тяжелой боли)	2 (4,7; 3,9)	2 (3,7; 1,4)	5 (4,6; 5,5)	0
АС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме (риск обострения глаукомы)	4 (9,3; 7,8)	4 (7,4; 2,7)	0	3 (11,1; 7,7)

Выводы

В каждом отделении в листах назначений у пациентов старше 65 лет отсутствовали потенциально рекомендованные препараты, а также имелись лекарственные средства, которые могут снизить качество жизни. Таким образом, при назначении медикаментозной терапии пациентам пожилого и старческого возраста требуется уделить особое внимание с целью максимальной оптимизации фармакотерапии.

Список литературы / References

1. Sumeet S.C., Rasmus H., Kumar N. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
2. Kistler P.M., Sanders P., Fynn S.P. et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004 Jul 7;44(11):109–16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.044>
3. Lau D.H., Linz D., Sanders P. New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2019;11(4):563–571. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2019.08.007>

4. Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I.L. et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur. Heart. J.* 2013;34(14):1061–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs469>
5. Proietti M., Deirdre A.L., Lip G.Y.H. Chronic Kidney Disease, Time in Therapeutic Range and Adverse Clinical Outcomes in Anticoagulated Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation: Observations from the SPORTIF Trials. *EBioMedicine*. 2016. V. 8. P. 309–316.
6. Guo Y., Gao J., Ye P. et al. Comparison of atrial fibrillation in CKD and non-CKD populations: A cross-sectional analysis from the Kaifu study. *Int. J. Cardiol.* 2019;277:125–129. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.098>
7. Tapoi L., Ureche C., Sascau R. et al. Atrial fibrillation and chronic kidney disease conundrum: an update. *J. Nephrol.* 2019;32(6):909–917. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00630-1>
8. Go A.S., Fang M.C., Udaltsova N. et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009;119(10):1363–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082>
9. Proietti M., Raparelli V., Olshansky B., Lip G.Y. Polypharmacy and major adverse events in atrial fibrillation: observations from the AFFIRM trial. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(5):412–20. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0936-y>
10. Wang Y., Singh S., Bajorek B. Old age, high risk medication, polypharmacy: a 'trilogy' of risks in older patients with atrial fibrillation. *Pharm Pract (Granada)*. 2016;14(2):706. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2016.02.706>
11. Jokanovic N., Tan E.C.K., Dooley M.J. et al. Prevalence and Factors Associated With Polypharmacy in Long-Term Care Facilities: A Systematic Review. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2015;16(6):535.e1–535.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.03.003>
12. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунчихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Российский журнал гериатрической медицины. 2020. № 1. С. 11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>

- Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines on frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(1):11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
13. Сычев Д.А. Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения. 2-е изд. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2018. – 272 с.
 - Sychev D.A. Polypharmacy in clinical practice: problem and solutions. 2nd ed. – St. Petersburg: TsOP «Professiya», 2018. – 272 p.
 14. O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2014;44(2):213–218. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu14>
 15. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2020;13(1):15–22. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1697676>
 16. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
 17. Fleg J.L., Forman D.E., Berra K. et al. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128(22):2422–46. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000436752.99896.22>
 18. Qi K., Reeve E., Hilmer S.N. et al. Older peoples' attitudes regarding polypharmacy, statin use and willingness to have statins deprescribed in Australia. Int. J. Clin. Pharm. 2015;37(5):949–57. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0147-7>
 19. Todd A., Holmes H., Pearson S. et al. 'I don't think I'd be frightened if the statins went': a phenomenological qualitative study exploring medicines use in palliative care patients, carers and healthcare professionals. BMC Palliat Care. 2016;15:13. <https://doi.org/10.1186/s12904-016-0086-7>
 20. Streif S., Verschuur M., Rodondi N. et al. Variation in GP decisions on antihypertensive treatment in oldest-old and frail individuals across 29 countries. BMC Geriatr. 2017;17(1):93. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0486-4>
 21. Farrell B., Tsang C., Raman-Wilms L. et al. What are priorities for deprescribing for elderly patients? Capturing the voice of practitioners: a modified delphi process. PLoS One. 2015;10(4):e0122246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122246>
 22. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology. 2007;69(6):546–54. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d>
 23. Fang M.C., Go A.S., Chang Y. et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. J. Am. Coll. Cardiol. 2011;58(4):395–401. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.031>
 24. Li L., Geraghty O.C., Mehta Z. et al. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. Lancet. 2010;376(9753):490–499. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)03070-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)03070-5)
 25. Ng K.H., Shestakovskaya O., Connolly S.J. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. Age Ageing. 2016;45(1):77–83. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv156>
 26. Phelan E.A., Mahoney J.E., Voil J.C., Stevens J.A. Assessment and management of fall risk in primary care settings. Med. Clin. North Am. 2015;99(2):281–93. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.11.004>
 27. Gage B.F., Birman-Deych E., Kerzner R. et al. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. Am. J. Med. 2005;118(6):612–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.022>
 28. Man-Son-Hing M., Nichol G., Lau A., Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Arch Intern. Med. 1999;159(7):677–85. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.7.677>
 29. Bangalore S., Steg G., Deedwania P. et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA. 2012;308(13):1340–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.12559>
 30. Manrique C., Giles T.D., Ferdinand K.C., Sowers J.R. Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2009;11(7):369–75. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2009.00140.x>
 31. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>
 - Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>
 32. Holick M.F., Siris E.S., Binkley N. et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005;90(6):3215–24. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2364>
 33. Holick M.F. Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. 2007;357(3):266–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMa070553>
 34. Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F. et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N. Engl. J. Med. 1992;327(23):1637–42. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212033272305>
 35. Chapuy M.C., Pamphile R., Paris E. et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. Osteoporos Int. 2002;13(3):257–64. <https://doi.org/10.1007/s001980200023>
 36. Trivedi D.P., Doll R., Khaw K.T. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ. 2003;326(7387):469. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469>
 37. Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A., Dallal G.E. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N. Engl. J. Med. 1997;337(10):670–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199709043371003>
 38. Сычев Д.А., Орехов Р.Е. Шкала антихолинергической нагрузки как метод борьбы с полипрагматизацией у пациентов пожилого и старческого возраста // Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25 № 4. С. 81–84.
 - Sychev D.A., Orekhov R.E. Anticholinergic load scale as a method of combating polypharmacy in elderly and senile patients. Clinical Pharmacology and Therapy. 2016. V. 25. No. 4. P. 81–84.
 39. Кукес В.Г. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1024 с.
 - Kukes V.G. Clinical pharmacology / ed. V.G. Kukes, D.A. Sychev. – M.: GEOTAR-Media, 2015. – 1024 p.
 40. Carnahan R.M., Lund B.C., Perry P.J. et al. Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. J. Clin. Pharmacol. 2006;46(12):1481–6. <https://doi.org/10.1177/0091270006292126>
 41. Общие принципы фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации / под ред. О.Н. Ткачевой. – М.: Прометей, 2019. – 66 с.
 - General principles of pharmacotherapy in elderly and senile patients: Guidelines / ed. HE. Tkacheva. – M.: Prometheus, 2019. – 66 p.
 42. Gangji A.S., Cukierman T., Gerstein H.C. et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care. 2007;30(2):389–94. <https://doi.org/10.2337/dc06-1789>
 43. Johnston S.S., Conner C., Aagren M. et al. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012;14(7):634–43. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01583.x>
 44. Signorovitch J.E., Macaulay D., Diener M. et al. Hypoglycaemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin antidiabetic drugs. Diabetes Obes Metab. 2013;15(4):335–41. <https://doi.org/10.1111/dom.12031>
 45. Lanas A., Perez-Aisa M.A., Feu F. et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use. Am. J. Gastroenterol. 2015;100(8):1685–93. <https://doi.org/10.1111/ajg.12833>
 46. Tamura A. Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers/erosions in asymptomatic patients taking low-dose aspirin gastroprotective agents: the OITA-GF study. QJM. 2011;104(2):133–9. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq169>
 47. Gudi K., Sakamoto C. The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection. Dig Dis Sci. 2005;50. Suppl: S16–23. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2802-7>
 48. Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии // Фарматека. 2016;2:49–54.
 - Samsonov A.A., Andreev D.N. Gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: pathogenetically substantiated approaches to prevention and therapy // Farmateka. 2016;2: 49–54.
 49. Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am. J. Gastroenterol. 2009;104(3):728–38. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.115>

Статья поступила / Received 21.10.22
Получена после рецензирования / Revised 27.10.22
Принята в печать / Accepted 28.10.22

Сведения об авторах

Шаталова Наталья Андреевна, ассистент, кафедра терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹.
E-mail: natalia.sh2018@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6823-6077

Батыкина Светлана Владимировна, аспирант 3-го года, кафедра терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹.
E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1316-7654.

Черняева Марина Сергеевна, к.м.н., доцент, врач-гериатр, терапевт².
E-mail: doctor@chernyaeva.ru. ORCID: 0000-0003-3091-7904

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

Ебзеева Елизавета Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹.
E-mail: veta-veta67@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6573-4169. eLibrary SPIN: 2011-6362.

Остроумова Ольга Дмитриевна, профессор, д.м.н., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси^{1,3}.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225. eLibrary SPIN: 3910-6585

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

² ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 ДЗМ», Москва

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Шаталова Наталья Андреевна. E-mail: natalia.sh2018@gmail.com

About authors

Shatalova Natalya A., assistant of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi Dept¹. E-mail: natalia.sh2018@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6823-6077

Batyukina Svetlana V., 3st year postgraduate student of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi Dept¹. E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1316-7654

Chernyaeva Marina S., PhD Med, associate professor, geriatrician, general practitioner². E-mail: doctor@chernyaeva.ru. ORCID: 0000-0003-3091-7904.

Kochetkov Alexey I., PhD Med, associate professor of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi Dept¹. E-mail: ak_info@list.ru. ORCID: 0000-0001-5801-3742. eLibrary SPIN: 9212-6010.

Ebzeeva Elizaveta Yu., PhD Med, associate professor of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi Dept¹. E-mail: veta-veta67@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6573-4169. eLibrary SPIN: 2011-6362.

Ostroumova Olga D., DM Sci (habil.), professor, head of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi Dept^{1,3}. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary. SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Hospital for War Veterans № 2, Moscow

³ Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Corresponding author: Shatalova Natalia A. E-mail: natalia.sh2018@gmail.com

For citation: Shatalova N. A., Batyukina S. V., Chernyaeva M. S., Kochetkov A. I., Ebzeeva Ye. Yu., Ostroumova O. D. Analysis of drug prescriptions of patients with atrial fibrillation in combination with chronic kidney disease for compliance with STOPP/START criteria. Medical alphabet. 2022; (25): 12–18. <https://doi.org/10.3366/7/2078-5631-2022-25-12-18>.



Особенности метаболических нарушений у долгожителей

С. В. Тополянская^{1,2}, Т. А. Елисеева², О. И. Турна², О. Н. Вакуленко², М. А. Романова²,
Л. И. Дворецкий¹, С. А. Рачина¹, К. А. Лыткина², Г. Г. Мелконян²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), кафедра госпитальной терапии № 2, Москва

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

РЕЗЮМЕ

Основная цель исследования – изучение особенностей пуринового, липидного и углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) старше 90 лет (долгожителей).

Материал и методы. В исследование были включены 225 пациентов старше 90 лет, госпитализированных с диагнозом ИБС. Большинство пациентов (67,6 %) составляли женщины. Средний возраст пациентов достигал 92,5±2,2 года (от 90 до 106 лет). Определялись уровни мочевой кислоты, липидов, глюкозы в крови и индекс массы тела.

Результаты. Ожирение зарегистрировано у 31,5 % пациентов, ожирение III степени – у 1 пациента. Избыточный вес выявлен у 39,1 % пациентов, нормальный индекс массы тела (ИМТ) у 28,9 %. Повышение концентрации триглицеридов в крови отмечено у 11,2 % пациентов. Снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) зарегистрировано у 12,7 % пациентов. Концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) менее 2,0 ммоль/л в крови наблюдалась в 23,3 % случаев. Дислипидемия выявлялась чаще у женщин ($p=0,02$). Гиперурикемия обнаружена у 37,3 % пациентов – у 41,4 % женщин и 28,8 % мужчин ($p=0,04$). Повышение уровня глюкозы в крови натощак было зарегистрировано у 23,1 % пациентов, но только у 0,9 % пациентов уровень глюкозы был выше 14 ммоль/л.

Выводы. Результаты исследования указывают на некоторые особенности метаболических нарушений у долгожителей с ишемической болезнью сердца. Выявлена высокая доля пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Регистрировалась частая гиперурикемия, но относительно низкие уровни атерогенных липидов и глюкозы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, липиды, мочевая кислота, глюкоза, ишемическая болезнь сердца, долгожители.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Features of metabolic disorders in centenarians

S. V. Topolyanskaya^{1,2}, T. A. Eliseeva², O. I. Turna², O. N. Vakulenko², M. A. Romanova²,
L. I. Dvoretzki¹, S. A. Rachina¹, K. A. Lytkina², G. G. Melkonyan²

¹ I. M. Sechenov, First Moscow State Medical University (Sechenov University), RF Health Ministry, Hospital Therapy Department № 2, Moscow, Russia

² War Veterans Hospital № 3, Moscow, Russia

SUMMARY

Aim: to study the features of purine, lipid and carbohydrate metabolic disorders in patients with coronary artery disease over 90 years old (centenarians).

Materials and methods. The study enrolled 225 patients over 90 years, hospitalized with coronary artery disease. The majority of patients (67.6 %) were women. The mean age of the patients reached 92.5±2.2 years (from 90 to 106 years). The blood levels of uric acid, lipids, glucose and body mass index were determined.

Results. Obesity was registered in 31.5 % of patients, grade III obesity – in 1 patient. Overweight was observed in 39.1 % of patients, normal body mass index (BMI) – in 28.9 %. An increase in the blood concentration of triglycerides was determined in 11.2 % of patients. A decrease in the level of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol was registered in 12.7 % of patients. The blood concentration of low-density lipoprotein cholesterol (LDL) less than 2.0 mmol/l was observed in 23.3 % of cases. Dyslipidemia was registered more often in women ($p=0.02$). Hyperuricemia was found in 37.3 % of patients – in 41.4 % of women and 28.8 % of men ($p=0.04$). Elevated fasting blood glucose levels were determined in 23.1 % of patients, but only 0.9 % of patients had glucose levels above 14 mmol/l.

Conclusion. The study results indicate some features of metabolic disorders in centenarians with coronary artery disease. Most of the patients were obese or overweight. Frequent hyperuricemia was registered, but relatively low levels of atherogenic lipids and glucose.

KEYWORDS: obesity, lipids, uric acid, glucose, coronary artery disease, centenarians.

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

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная патология занимают ведущее место в общей структуре заболеваемости и смертности населения как в Российской Федерации, так и во многих странах мира. Весомый вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний вносят такие традиционные факторы риска, как артериальная гипертензия, гиподинамия и нерациональное

питание, ведущие к ожирению, дислипидемии и гиперликемии. Лекарственная и немедикаментозная коррекция основных факторов риска развития кардиоваскулярной патологии позволяет добиться определенного успеха в повышении продолжительности жизни таких больных. Тем не менее смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается по-прежнему высокой, что связано

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика долгожителей с ИБС

Параметры	Количество больных	
	n	%
Пол		
Мужской	73	32,4
Женский	152	67,6
Инфаркт миокарда в анамнезе	61	27,1
Хроническая сердечная недостаточность (III–IV ФК)	33	14,7
Фибрилляция предсердий	83	36,9
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	38	16,9
Сахарный диабет	49	21,8
Артериальная гипертензия	225	100

в немалой степени с постарением населения и накоплением в популяции лиц, страдающих указанными выше заболеваниями.

Примечательно, что в старческом возрасте не только чаще возникают различные соматические заболевания, но и меняется течение патологических процессов. Описан, например, феномен «обратной эпидемиологии», или, иными словами, парадоксальной роли факторов риска определенных заболеваний в старческом возрасте. Так, для больных старческого возраста с избыточной массой тела показательны более высокая продолжительность жизни и лучший прогноз по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. Аналогичные «парадоксы» описаны и в отношении уровня артериального давления и дислипидемии [1, 2].

Результаты проведенных в последнее время исследований свидетельствуют о значительной распространенности различных метаболических нарушений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и важной роли этих нарушений в развитии и прогрессировании кардиальной патологии. Однако подавляющее большинство таких работ, включая крупномасштабные эпидемиологические проекты, проведены с участием лиц среднего и пожилого возраста, тогда как роль метаболических нарушений у долгожителей практически не изучена. Немногочисленность и противоречивость данных в отношении роли метаболических нарушений у долгожителей с ИБС, особенно в европейской популяции, делают актуальным изучение данной проблемы.

Основная цель настоящего исследования – изучение особенностей пуринового, липидного и углеводного обмена у больных ИБС старше 90 лет (долгожителей).

Материал и методы исследования

Данная работа представляла собой наблюдательное исследование, выполненное на клинической базе госпиталя для ветеранов войн (ГВВ) № 3 (Москва). В исследовании принимали участие мужчины и женщины в возрасте старше 90 лет, находившиеся на стационарном лечении с диагнозом «ишемическая болезнь сердца» (ИБС).

Для оценки состояния больных использовали рутинные клинические методы обследования лиц, страдающих ИБС и артериальной гипертензией. Наряду с этим оценивали стандартные лабораторные показатели общего и биохимического анализов крови и анализов мочи. Определяли содержание глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), креатинина, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI. Для скрининговой диагностики синдрома старческой астении использовали опросник «Возраст не помеха».

Настоящее исследование было проведено в соответствии с международными и российскими этическими стандартами, а также в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Данное исследование, как часть большого научного проекта, было одобрено 14.06.2017 г. Независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (постановление № 05–2017).

Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения Statistica (версия 13.0). Для предоставления полученных данных использовали методы описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение – для количественных переменных; число и долю – для качественных переменных). При сравнении групп использовали непараметрические методы (критерий Манна–Уитни, критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера), проводили корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена.

Результаты

В исследование были включены 225 пациентов старше 90 лет, госпитализированных с диагнозом ИБС. Большинство больных (67,6 %) составили женщины. Возраст пациентов варьировал от 90 до 106 лет, составляя в среднем $92,5 (\pm 2,2)$ года. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

Как видно из *таблицы 1*, помимо ИБС и артериальной гипертензии включенные в исследование долгожители отличались множественной коморбидной патологией. У всех включенных в исследование пациентов (кроме одного) обнаружены признаки старческой астении. Среднее значение опросника «Возраст не помеха» составляло $4,4 \pm 1,2$ балла (с колебаниями от 0 до 7 баллов).

Ожирение было зарегистрировано у 31,5 % больных исследуемой группы; среди женщин данный показатель составлял 33,3 %, у мужчин – 28,3 % ($p=0,3$). Индекс массы тела в среднем по группе достигал $27,8 \pm 4,3$ кг/м² (16,1–44,9 кг/м²). Следует отметить, что в целом по группе ожирение III степени отмечено всего у 1 больной, ожирение II степени – в 4,8 % наблюдений, а I степени – в 25,9 %. Избыточная масса тела выявлена у 39,1 % больных, нормальные показатели ИМТ – у 28,9 %, а дефицит массы тела лишь у 1 пациента.

В подгруппе мужчин морбидного ожирения не было совсем, II степень ожирения зарегистрирована лишь у 1 больного, тогда как у 1 женщины отмечено ожирение III степени и еще у 6,6 % – ожирение II степени. Нормальный индекс массы тела обнаружен у 26,7 % мужчин и 30,2 % женщин.

Основные лабораторные показатели у включенных в исследование больных представлены в *таблице 2*. Повышение уровня глюкозы крови натощак было обнаружено у 23,1 % долгожителей: у 23,9 % женщин и 21,7 % мужчин ($p=0,73$ для гендерных различий). Гиперурикемия выявлена у 37,3 % больных: у 41,4 % женщин и 28,8 % мужчин ($p=0,04$). Увеличение содержания креатинина в сыворотке крови зарегистрировано у 45 % долгожителей: у 51 % женщин и 32,3 % мужчин ($p=0,006$). Лишь у 16,5 % долгожителей скорость клубочковой фильтрации превышала 60 мл/мин: у 15,8 % женщин и 17,6 % мужчин.

Повышение концентрации триглицеридов в крови отмечено только у 11,2 % пациентов: у 14,3 % женщин и 5,3 % мужчин ($p=0,06$ – для гендерных различий). Снижение уровня холестерина ЛПВП зарегистрировано у 12,7 % больных: у 12,5 % женщин и 13,0 % мужчин ($p=0,9$). Повышение концентрации общего холестерина более 6,2 ммоль/л (верхней границы нормы для локальной лаборатории) выявлено у 9 % больных. Уровень общего холестерина более 6,2 ммоль/л обнаружен у 11,9 % женщин и 3,2 % мужчин ($p=0,02$ – для гендерных различий). В общей группе больных концентрация холестерина ЛПНП в крови менее 2,0 ммоль/л зарегистрирована в 23,3 % наблюдений; у женщин этот показатель достигал 25,4 %, а у мужчин – 20 % ($p=0,51$). Средние показатели общего холестерина, холестерина ЛПВП и триглицеридов крови у мужчин и женщин представлены на *рисунке 1*.

При корреляционном анализе установлены высоко достоверные прямые корреляции между уровнем мочевой кислоты в крови и показателями азотемии: $r=0,5$, $p<0,0000001$ – для мочевины и креатинина (*рис. 2*), $r=-0,41$, $p=0,000001$ – для СКФ. В общей группе больных достоверных взаимосвязей между содержанием мочевой кислоты в крови и индексом массы тела не обнаружено ($r=0,08$; $p=0,28$), однако у мужчин наблюдалась тенденция к прямой корреляции между двумя этими показателями ($r=0,23$; $p=0,07$).

Вместе с тем установлена достоверная обратная взаимосвязь между концентрацией мочевой кислоты в крови и выраженностью старческой астении, оцененной с помощью опросника «Возраст не помеха» ($r=-0,19$; $p=0,05$). В группе женщин зарегистрирована достоверная обратная корреляция между мочевой кислотой и старческой астенией ($r=-0,3$; $p=0,01$), тогда как у мужчин никакой значимой взаимосвязи между двумя этими показателями обнаружено не было ($r=0,05$; $p=0,76$). У женщин с гиперурикемией средние значения опросника «Возраст не помеха» составляли $4,1\pm1,0$ балла, тогда как у женщин с нормальным уровнем мочевой кислоты – $4,8\pm1,2$ балла ($p=0,03$). Вместе с тем у мужчин наблюдалась тенденция к обратной взаимосвязи ($4,7$ и $3,9$ балла соответственно, $p=0,07$).

Таблица 2
Характеристика лабораторных показателей у долгожителей с ИБС

Показатели	Среднее $\pm$ CO*	Min-Max
Глюкоза, ммоль/л	6,0 $\pm$ 2,0	4,0–18,5
Креатинин, мкмоль/л	110,4 $\pm$ 33,1	65–281
Мочевина, ммоль/л	8,1 $\pm$ 3,2	3,3–23,1
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	43,3 $\pm$ 13,1	16–75
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 $\pm$ 1,1	1,7–7,1
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,3 $\pm$ 0,4	0,4–2,4
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,6 $\pm$ 0,9	0,9–5,0
Триглицериды, ммоль/л	1,4 $\pm$ 0,7	0,4–4,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	342,8 $\pm$ 104,3	104–632

* – стандартное отклонение.

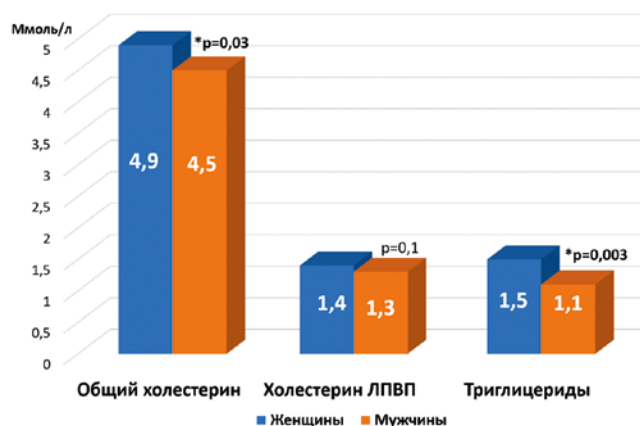


Рисунок 1. Уровень общего холестерина, холестерина ЛПВП и триглицеридов у мужчин и женщин

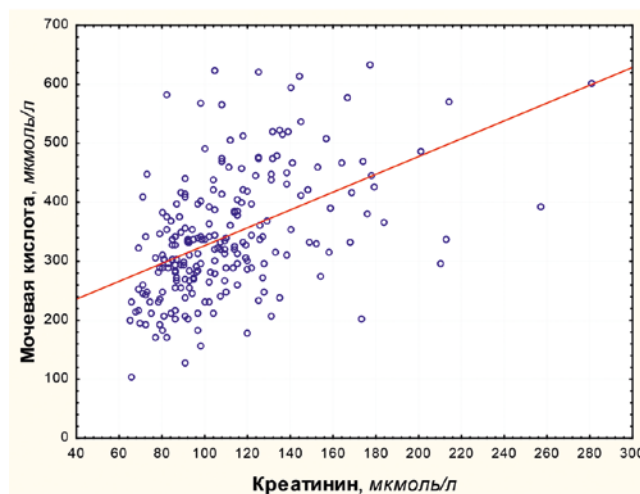


Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи между содержанием креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови

При регрессионном анализе наиболее значимыми переменными, ассоциированными с концентрацией мочевой кислоты в крови, были женский пол ($p=0,002$), наличие клинически значимой хронической сердечной недостаточности ($p=0,01$) и содержание мочевины в кро-

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи между липидами крови и эхокардиографическими параметрами

Показатели	r (коэффициент корреляции)	p
Общий холестерин		
Левое предсердие (диаметр)	-0,15	0,06
Фракция выброса ЛЖ	0,14	0,06
Конечно-диастолический размер ЛЖ	-0,09	0,22
Конечно-систолический размер ЛЖ	-0,09	0,22
Конечно-диастолический объем ЛЖ	-0,11	0,15
Конечно-систолический объем ЛЖ	-0,13	0,09
Диаметр правого желудочка	-0,17	0,03
Расчетное давление в легочной артерии	-0,24	0,003
Холестерин ЛПНП		
Левое предсердие (диаметр)	-0,16	0,14
Фракция выброса ЛЖ	0,20	0,04
Конечно-диастолический размер ЛЖ	-0,01	0,92
Конечно-систолический размер ЛЖ	-0,03	0,72
Конечно-диастолический объем ЛЖ	-0,03	0,74
Конечно-систолический объем ЛЖ	-0,10	0,34
Диаметр правого желудочка	-0,20	0,05
Расчетное давление в легочной артерии	-0,31	0,003
Триглицериды		
Левое предсердие (диаметр)	0,01	0,86
Фракция выброса ЛЖ	0,06	0,48
Конечно-диастолический размер ЛЖ	-0,18	0,03
Конечно-систолический размер ЛЖ	-0,16	0,06
Конечно-диастолический объем ЛЖ	-0,18	0,03
Конечно-систолический объем ЛЖ	-0,18	0,04
Диаметр правого желудочка	-0,19	0,02
Расчетное давление в легочной артерии	-0,29	0,001

ви ($p=0,002$). Итоговым наиболее значимым фактором оказалась концентрация мочевины ($p<0,000001$).

В общей группе больных достоверных взаимосвязей между показателями липидного состава крови и мочевой кислотой, глюкозой, креатинином, мочевиной не обнаружено, однако у мужчин установлены достоверные корреляции: $r=0,3$, $p=0,02$ – для прямой корреляции между общим холестерином и триглицеридами, с одной стороны, и креатинином крови – с другой; $r=-0,3$, $p=0,04$ – для обратной корреляции между ХС ЛПВП и креатинином; $r=-0,3$, $p=0,04$ – для обратной корреляции между ХС ЛПВП и глюкозой крови. В группе мужчин обнаружены также достоверные прямые взаимосвязи между уровнем общего холестерина и систолическим артериальным давлением ($r=0,93$; $p=0,007$), тогда как у женщин значимых корреляций между липидами крови и артериальным давлением не найдено ($p=0,39-0,95$).

Корреляционные взаимосвязи между общим холестерином, ХС ЛПНП и триглицеридами, с одной стороны, и эхокардиографическими параметрами – с другой, представлены в *таблице 3*. Значимых взаимосвязей между уровнем ХС ЛПВП и всеми изученными эхокардиографическими параметрами не выявлено.

В изученной группе долгожителей установлены прямые корреляции между индексом массы тела больных и содержанием общего холестерина ($r=0,20$; $p=0,02$) и триглицеридов ($r=0,21$; $p=0,01$), а также тенденция к прямой корреляции с холестерином ЛПНП ($r=0,17$; $p=0,08$). В группе мужчин данные взаимосвязи были более выражены: для общего холестерина – $r=0,38$; $p=0,005$; для холестерина ЛПНП – $r=0,49$; $p=0,001$. Достоверной корреляции между выраженностью старческой астении и показателями липидного состава крови обнаружено не было ($p=0,25-0,73$). При регрессионном анализе наиболее значимыми переменными, ассоциированными с уровнем холестерина ЛПВП, были содержание мочевины ($p=0,02$) и глюкозы ($p=0,002$) в крови, а также наличие сахарного диабета ($p=0,01$). Для концентрации триглицеридов наиболее значимыми факторами оказались индекс массы тела больных ($p=0,01$) и скорость клубочковой фильтрации ($p=0,04$), а для холестерина ЛПНП и общего холестерина – наличие фибрилляции предсердий ($p=0,001$).

При корреляционном анализе достоверных взаимосвязей между концентрацией глюкозы крови натощак и другими лабораторными показателями в общей группе больных не зарегистрировано, за исключением слабой прямой корреляции между глюкозой и мочевиной ($r=0,16$; $p=0,04$). В группе женщин никаких значимых корреляций не установлено, тогда как у мужчин зарегистрирована достоверная обратная взаимосвязь между уровнем глюкозы и СКФ ($r=-0,3$, $p=0,03$), а также между глюкозой и холестерином ЛПВП ($r=-0,3$, $p=0,04$).

Достоверных взаимосвязей между концентрацией глюкозы в крови натощак и всеми изученными эхокардиографическими параметрами не обнаружено ($p=0,08-0,92$). Однако у мужчин наблюдалась достоверная прямая корреляция между уровнем гликемии и конечно-диастолическим объемом ($r=0,29$, $p=0,02$), конечно-систолическим объемом ($r=0,28$, $p=0,02$), конечно-систолическим размером ($r=0,32$, $p=0,01$) левого желудочка, тогда как у женщин – обратная корреляция ($r=-0,2$, $p=0,04$ – для конечно-систолического размера и объема левого желудочка).

При корреляционном анализе какой-либо значимой взаимосвязи между уровнем глюкозы крови и выраженностью старческой астении не выявлено ($r=-0,06$; $p=0,53$). Вместе с тем обнаружена достоверная прямая корреляция между глюкозой крови и индексом массы тела больных ($r=0,24$; $p=0,002$). Следует отметить, что у мужчин данная корреляция была намного сильнее и достовернее ($r=0,35$; $p=0,007$), чем у женщин ($r=0,19$; $p=0,06$). Различий всех изученных лабораторных и эхокардиографических параметров между больными с наличием сахарного диабета и при его отсутствии не зарегистрировано. Уровень ар-

териального давления у больных сахарным диабетом и у пациентов без нарушений углеводного обмена также не различался ($p=0,46-0,74$).

Больные, включенные в исследование, получали стандартное лечение ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Значительное большинство пациентов (64 %) принимало низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента использовались у 36 % пациентов. Аналогичное число больных (36,5 %) получало антагонисты рецепторов ангиотензина II. У 68,5 % пациентов применяли β -адреноблокаторы. Диуретики назначались более чем половине больных (56 %). Наиболее распространенным диуретиком, применявшимся у 30 % пациентов, был индапамид. Спиронолактон использовался у 15 % больных. Статины принимали лишь 14,8 % пациентов, практически во всех случаях это был аторвастатин в невысоких дозах.

125 включенных в исследование больных (55,6 %) были прослежены в среднем в течение $2,23 \pm 1,1$ года (от 1 до 5 лет). Динамика основных лабораторных показателей в ходе наблюдения представлена в *таблице 4* и на *рисунках 3–4*.

Обсуждение

Наша работа представляет собой одно из немногочисленных исследований метаболических нарушений у долгожителей, страдающих ишемической болезнью сердца. Полученные нами результаты свидетельствуют о большом числе долгожителей с избыточной массой тела (39,1 %) или ожирением (31,5 %). Чаще всего регистрировалось ожирение 1-й степени; ожирение 3-й степени отмечено лишь у 1 больной. Число больных с избыточной массой тела в наших наблюдениях несколько превышает долю таких пациентов в других работах. Так, в наиболее крупном исследовании по изучению состава тела у 252 долгожителей только у 13,3 % из них обнаружена избыточная масса тела, ожирение зарегистрировано лишь у 6 человек [3]. Средние значения индекса массы тела в наших наблюдениях составили $27,8 \text{ кг/м}^2$, тогда как в португальских и бразильском исследованиях состава тела у долгожителей этот показатель равнялся 21 кг/м^2 [3–5]. Столь значительное расхождение результатов может отчасти объясняться довольно существенными различиями (от этнических до возрастных) изучаемых контингентов больных. У большинства (65 %) наших больных индекс массы тела находился в оптимальном диапазоне, поскольку в старческом возрасте самая низкая смертность наблюдается у лиц, ИМТ которых соответствует избыточной массе тела или ожирению 1-й степени [6].

Полученные нами результаты свидетельствуют о значительной распространенности гиперурикемии у долгожителей с ИБС: повышенное содержание мочевой кислоты в крови обнаружено нами у 37,3 % больных. Число больных с гиперурикемией в настоящей работе несколько превышает долю таких пациентов в других исследованиях, согласно которым повышение уровня мочевой кислоты находилось в среднем в пределах от 2

Таблица 4
Динамика лабораторных показателей в ходе наблюдения

Показатели	Исходно (среднее $\pm$ CO*)	В ходе наблюдения (среднее $\pm$ CO*)	p
Глюкоза, ммоль/л	$6,0 \pm 2,0$	$6,1 \pm 2,1$	0,08
Общий холестерин, ммоль/л	$4,6 \pm 0,9$	$4,6 \pm 1,2$	0,7
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$1,6 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,4$	0,02
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$2,9 \pm 0,8$	$2,5 \pm 0,7$	0,2
Триглицериды, ммоль/л	$1,3 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,7$	0,02
Мочевая кислота, мкмоль/л	$346,1 \pm 104,6$	$353,4 \pm 108,5$	0,5

* – стандартное отклонение.

Мочевая кислота в ходе наблюдения

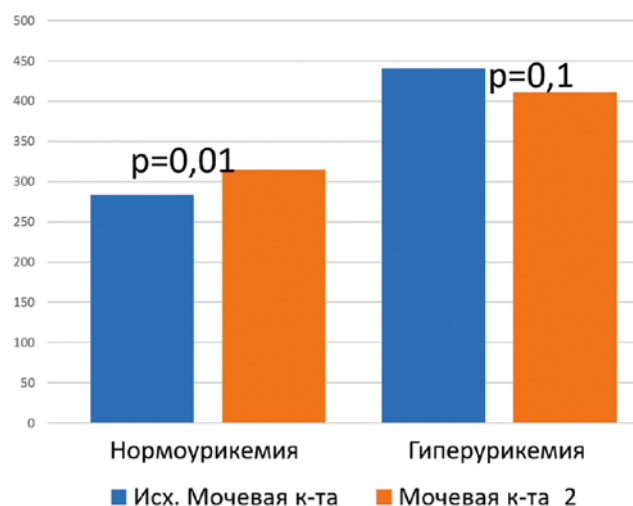


Рисунок 3. Динамика содержания мочевой кислоты в крови в ходе наблюдения

Уровень глюкозы в процессе наблюдения

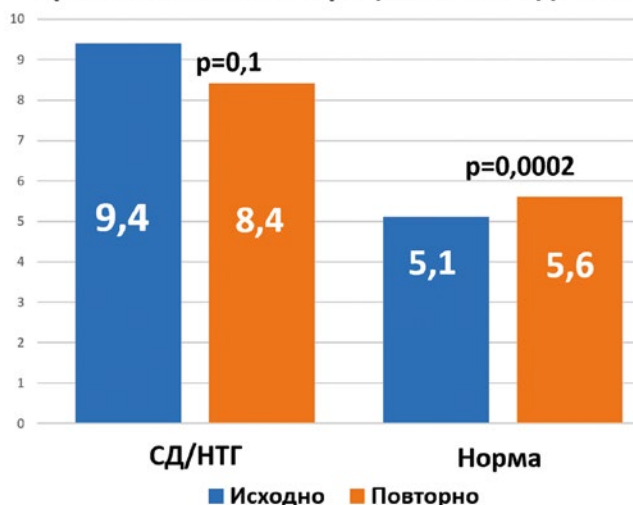


Рисунок 4. Динамика глюкозы крови натощак у больных с сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе и у долгожителей с нормальным углеводным обменом

до 35 % [7–9]. Основанием для такого разброса данных можно считать различия изучаемых контингентов. В разных исследованиях группы пациентов отличались

по возрасту, этническим особенностям, месту проживания (город или село, северные или южные регионы, равнина или горы), образу жизни и особенностям питания [7, 8, 10].

Среди особенностей наших пациентов следует выделить прежде всего возраст, превышающий 90 лет, а, как известно, распространенность гиперурикемии с возрастом увеличивается [7, 11]. В одном из относительно недавних исследований с участием более 5 тысяч лиц пожилого возраста гиперурикемия обнаружена у 9,5 % пациентов 60 лет и старше, а в группе больных старше 80 лет этот показатель достигал уже 22 % [10]. В египетском исследовании распространенность гиперурикемии у больных в возрасте от 60 до 70 лет составила 11,1 %, в то время как у пациентов старше 80 лет – 48 % [12].

Среди наших больных установлена достоверная обратная взаимосвязь между содержанием мочевой кислоты и выраженностью старческой астении. В тайваньском исследовании с участием почти 128 тысяч человек в среднем возрасте 72 года показано, что зависимость между концентрацией мочевой кислоты и прогнозом у лиц пожилого возраста имеет вид U-образной кривой [13]. Наиболее вероятным объяснением этого феномена может быть снижение антиоксидантной активности мочевой кислоты.

Результаты проведенного нами исследования позволяют говорить об определенных особенностях липидного профиля у долгожителей с ИБС – относительно невысокой частоте повышения содержания триглицеридов и гиперхолестеринемии (11,2 и 9 % соответственно). Число больных с повышенным уровнем общего холестерина в нашем исследовании было несколько ниже доли таких пациентов в ряде других проектов, где эта величина колебалась в пределах от 17 до 91,7 % [14, 15]. Одним из вероятных объяснений этих различий могут служить возрастные особенности нашей группы больных. В другом нашем исследовании было показано, что концентрация липидов достоверно снижается по мере старения больных и наступления возраста долгожительства [16].

Нами выявлена также прямая корреляция между фракцией выброса левого желудочка и концентрацией холестерина ЛПНП, а также общего холестерина. В исследовании Liu Y. и соавторов, как и в наших наблюдениях, отмечена положительная корреляция между уровнем общего холестерина и фракцией выброса левого желудочка у 236 больных ИБС с умеренно сниженной ФВ (более 35 %) [17]. Можно полагать, что увеличение запаса энергетических субстратов, в том числе липидов, способствует поддержанию сократительной способности миокарда. В исследовании других авторов с участием 442 пациентов с ХСН обнаружена значительная обратная корреляция между уровнем общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП и триглицеридов, с одной стороны, и размерами правого желудочка и правого предсердия – с другой. Данная взаимосвязь оставалась существенной после учета других факторов [18]. Среди наших больных установлена

также наиболее значимая обратная корреляция между уровнем общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов и диаметром правого желудочка наряду с расчетным давлением в легочной артерии. По мнению Chen Y. и соавторов, обратная связь между уровнями липидов и размером правого желудочка может свидетельствовать о важности перегрузки правых отделов сердца и венозного застоя в метаболизме липидов при ХСН, однако точные механизмы этой взаимосвязи неясны [18]. По нашему мнению, низкий уровень липидов и большие размеры камер сердца могут просто отражать более высокую степень тяжести ХСН.

Достоверной взаимозависимости между показателями углеводного обмена и липидами не обнаружено ни нами, ни иными авторами [19]. Однако в некоторых исследованиях выявлена достоверная корреляция между показателями углеводного и липидного обмена [20–21]. Полученные нами результаты можно объяснить отчасти преобладанием женщин (67,6 %), у которых обнаружена значительно более высокая концентрация всех липидов, что могло повлиять на взаимосвязь между показателями углеводного и липидного обмена. Аналогично нашим данным, в исследовании Alzahrani S.H. и соавторов с участием 69 % женщин также не найдено значимой корреляции между показателями углеводного обмена и содержанием липидов [19]. Стоит отметить, что у мужчин нами установлена значимая обратная корреляция между уровнем глюкозы и холестерина. Отличия от результатов других исследований могли обуславливаться также преклонным возрастом наших больных, тогда как в большинство аналогичных работ включали пациентов среднего и пожилого возраста [19–21].

В нашем исследовании удалось выявить гендерные различия в отношении различных метаболических нарушений. Так, у мужчин зарегистрирована значимая корреляция между липидами крови и индексом массы тела, между мочевой кислотой и ИМТ, между содержанием глюкозы и холестерина ЛПВП, между липидами и уровнем артериального давления, между липидами и функцией почек. Можно предположить, что у мужчин-долгожителей эти отношения аналогичны тем, которые наблюдаются у пациентов более молодого возраста, и проявляются в контексте метаболического синдрома. У женщин-долгожителей действуют, похоже, другие механизмы, которые необходимо уточнить в ходе дальнейших исследований.

Заключение

В настоящем исследовании нами установлены некоторые клинические особенности долгожителей с ишемической болезнью сердца:

- частое обнаружение избыточной массы тела или ожирения 1-й степени, но отсутствие морбидного ожирения;
- относительно низкий уровень атерогенных липидов, не связанный с приемом гиполипидемических препаратов;

- более значительная и частая азотемия, приводящая к повышению уровня мочевой кислоты в крови;
- частое, но незначительное повышение уровня глюкозы в крови натощак.

Несмотря на достаточно существенные результаты, полученные в настоящем исследовании, в данной работе имеется ряд ограничений. Так, когнитивные особенности изучаемой группы больных не позволили в должной мере оценить роль образа жизни, диеты и других факторов, обычно влияющих на изучаемые показатели. К одному из ограничений нашего исследования относится и то, что лишь 55 % его участников удалось пронаблюдать после выписки из стационара.

Список литературы / References

1. Ahmadi S., F.F., Streja E., Zahmatkesh G. et al. Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015; 11(16):933–939. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.07.014.
2. Baden M., Vreeswijk R., Keijzers M. et al. Paradoxes in the old age – reverse epidemiology. *European Geriatric Medicine*. 2012; 3(5):10–11.
3. Pereira da Silva A., Matos A., Valente A. et al. Body composition assessment and nutritional status evaluation in men and women Portuguese centenarians. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2016; 20:256–266. DOI: 10.1007/s12603-015-0566-0
4. Duarte M.G., Duarte P.O., Pelichek A. et al. Comparison of body composition analysis methods among centenarian women: Seeking simpler methods. *SAGE Open Medicine*. 2019; 7:1–7. DOI: 10.1177/2050312119865126
5. Silva A.P. Da., Valente A., Chaves C. et al. Characterization of Portuguese centenarian eating habits, nutritional biomarkers, and cardiovascular risk: A case control study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018; 2018: 5296168. DOI: 10.1155/2018/5296168
6. Chang S.H., Beason T.S., Hunleth J.M., Colditz G.A. A systematic review of body fat distribution and mortality in older people. *Maturitas*. 2012; 72(3):175–191. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.04.004
7. Rong W., Zhe T., Fei S., Lijun D. Prevalence of hyperuricemia in the elderly in 7 areas of China. *Chinese Journal of Endemiology*. 2018; 39(3):286–288.
8. Qiu L., Cheng X.Q., Wu J. et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public Health*. 2013; 13:664.
9. Wu J., Qiu L., Cheng X.Q. et al. Hyperuricemia and clustering of cardiovascular risk factors in the Chinese adult population. *Scientific Reports*. 2017; 7(1):5456. DOI: 10.1038/s41598-017-05751-w

10. Villegas R., Xiang Y.B., Elasy T. et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2012; 22(5):409–416. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.07.012
11. Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N., Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *Journal of Rheumatology*. 2004; 31(8):1582–1587.
12. Taha T., Rahman A., Abdel Rahman T.T. Prevalence of Hyperuricemia among Hospitalized Elderly Patients and Its Association with Metabolic Syndrome. *Advances in Aging Research*. 2014; 03(04):329–337. DOI: 10.4236/aar.2014.34043
13. Tseng W.C., Chen Y.H. C. T., Ou S.M. et al. U-shaped association between serum uric acid levels with cardiovascular and all-cause mortality in the elderly: The role of malnourishment. *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7(4):2018–2019. DOI: 10.1161/JAHA.117.007523
14. Félix-Redondo F.J., Grau M., Fernández-Bergés D. Cholesterol and cardiovascular disease in the elderly. Facts and gaps. *Aging and Disease*. 2013; 4(3):154–169.
15. Guallar-Castillón P., Gil-Montero M., León-Muñoz L.M., et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008–2010: The ENRICA study. *Revista Española de Cardiología*. 2012; 65(6): 551–558. DOI: 10.1016/j.recresp.2012.02.005
16. Тополянская С.В., Вакуленко О.Н., Елисеєва Т.А., Бальянникова Н.А., Калинин Г.А., Купина Л.М., Стрижова Н.В. Особенности липидного состава крови у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста. *Кардиология*. 2018; 58(3):28–36.
17. Liu Y., Hao Z., Xiao C., Liu L., Liao H. Association of serum total cholesterol and left ventricular ejection fraction in patients with heart failure caused by coronary heart disease. *Archives of Medical Science*. 2018; 14(5): 988–994. DOI:10.5114/aoms.2017.70660.
18. Chen Y., He X.M., Meng H. et al. Relationship between lipids levels and right ventricular volume overload in congestive heart failure. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2014; 11(3):192–199. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2014.03.011
19. Alzahrani S.H., Baig M., Aashi M.M. et al. Association between glycated hemoglobin (HbA1c) and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care hospital: A retrospective study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019; 12:1639–1644. DOI: 10.2147/DMSO.S222271
20. Ghari Arab A., Zahedi M., Kazemi Nejad V., Sanagoo A., Azimi M. Correlation between Hemoglobin A1c and Serum Lipid Profile in Type 2 Diabetic Patients Referred to the Diabetes Clinic in Gorgan, Iran. *Journal of Clinical and Basic Research*. 2018; 2(1):26–31.
21. Hussain A., Ali I., Ijaz M., Rahim A. Correlation between hemoglobin A1c and serum lipid profile in Afghani patients with type 2 diabetes: hemoglobin A1c prognosticates dyslipidemia. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2017; 8(4):51–57. DOI: 10.1177/2042018817692296

Статья поступила / Received 26.10.22
Получена после рецензирования / Revised 02.11.22
Принята в печать / Accepted 03.11.22

Сведения об авторах

Тополянская Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2¹, врач-терапевт². E-mail: sshekhina@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-4131-8432

Елисеєва Татьяна Алексеевна, врач 6-го гериатрического отделения². E-mail: eliseet@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6921-0589

Турна Ольга Игоревна, врач 6-го гериатрического отделения². E-mail: olga1414@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2933-7550

Вакуленко Ольга Николаевна, зав. 6-м гериатрическим отделением². E-mail: onv.62@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4139-5075

Романова Маргарита Анатольевна, зав. 13-м гериатрическим отделением². E-mail: mur1-3@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5351-1996

Дворецкий Леонид Иванович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии¹. E-mail: dvoretski@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3186-0102

Рачина Светлана Александровна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2¹. E-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru. ORCID: 0000-0002-3329-7846

Лыткина Карина Арнольдовна, зам. главного врача по терапии². E-mail: lytkina.k@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9647-7492.

Мелконян Георгий Геннадьевич, д.м.н., главный врач². E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0002-4021-5044

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), кафедра госпитальной терапии № 2, Москва

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

Автор для переписки: Тополянская Светлана Викторовна. E-mail: sshekhina@yahoo.com

About authors

Topolyanskaya Svetlana V., PhD Me, associate professor, hospital therapy department № 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sshekhina@yahoo.com. ORCID: 0000-0002-4131-8432

Eliseeva Tatyana A., physician of 6 geriatric department². E-mail: eliseet@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6921-0589

Turna Olga I., physician of 6 geriatric department². E-mail: olga1414@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2933-7550

Vakulenko Olga N., head of 6 geriatric department². E-mail: onv.62@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4139-5075

Romanova Margarita A., head of 13 geriatric department². E-mail: mur1-3@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5351-1996

Dvoretzki Leonid I., DM Sci (habil.), professor of hospital therapy department № 2¹. E-mail: dvoretzki@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3186-0102

Rachina Svetlana A., DM Sci (habil.), head of hospital therapy department № 2¹. E-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru. ORCID: 0000-0002-3329-7846

Lytkina Karina A., deputy head physician². E-mail: lytkina.k@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9647-7492

Melkonyan Georgiy G., DM Sci (habil.), head physician². E-mail: gvv3@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0002-4021-5044

¹ I.M. Sechenov, First Moscow State Medical University (Sechenov University), RF Health Ministry, Hospital Therapy Department № 2, Moscow, Russia

² War Veterans Hospital № 3, Moscow, Russia

Corresponding author: Topolyanskaya Svetlana V. E-mail: sshekhina@yahoo.com

Для цитирования: Тополянская С.В., Елисеєва Т.А., Турна О.И., Вакуленко О.Н., Романова М.А., Дворецкий Л.И., Рачина С.А., Лыткина К.А., Мелконян Г.Г. Особенности метаболических нарушений у долгожителей. *Медицинский алфавит*. 2022; (25): 19–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-19-25>.

For citation: Topolyanskaya S.V., Eliseeva T.A., Turna O.I., Vakulenko O.N., Romanova M.A., Dvoretzki L.I., Rachina S.A., Lytkina K.A., Melkonyan G.G. Features of metabolic disorders in centenarians. *Medical alphabet*. 2022; (25): 19–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-19-25>.



Роль экзогенного мелатонина в регуляции сна

С. В. Орлова¹, Е. А. Никитина¹, Н. В. Балашова¹, Ю. А. Пигарева², Э. В. Анкваб¹, Т. И. Хаджимуратова¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

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

РЕЗЮМЕ

Мелатонин – естественный гормон, вырабатываемый эпифизом, является производным серотонина. Одним из ключевых свойств мелатонина является его хронобиологическая способность, реализуемая многоуровневой синхронизацией биологических процессов. Физиологически секреция мелатонина повышается при наступлении темноты и снижается утром. В настоящее время доказана роль мелатонина в регуляции сна, циркадных ритмов, адаптации организма к быстрой смене часовых поясов. При снижении выработки эндогенного мелатонина у ряда людей (при расстройстве суточных биоритмов в связи с дальним перелетом, сменной работе, бессоннице) применение экзогенного мелатонина улучшает качество сна.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелатонин, хронобиология, циркадность ритма, биоритмы, депривация сна, бессонница (инсомния), режим сна, сменная работа, длительные перелеты, нейродегенеративные заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

The role of exogenous melatonin in the regulation of sleep

S. V. Orlova¹, E. A. Nikitina¹, N. V. Balashova¹, Yu. A. Pigareva², E. V. Ankva¹, T. I. Khadzhimuratova¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² City Clinical Hospital n.a. V. V. Vinogradov, Moscow, Russia

SUMMARY

Melatonin is a natural hormone produced by the pineal gland and is a derivative of serotonin. One of the key properties of melatonin is its chronobiological ability, realized by multilevel synchronization of biological processes. Physiologically, melatonin secretion increases at night and decreases in the morning. At present, the role of melatonin in the regulation of sleep, circadian rhythms, and adaptation of the body to a rapid change in time zones has been proven. With a decrease in the production of endogenous melatonin in a number of people (with a disorder of daily biorhythms due to long-distance flights, shift work, insomnia), the use of exogenous melatonin improves the quality of sleep.

KEY WORDS: melatonin, chronobiology, circadian rhythm, biorhythms, sleep deprivation, insomnia (insomnia), sleep pattern, shift work, long flights, neurodegenerative diseases.

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

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

В зависимости от метода диагностики распространенность нарушений сна в общей популяции варьируется от 5 до 50 % [1]. Расстройства сна включают в себя гиперсомнии, инсомнии, нарушение циркадного ритма, парасомнии и соннозависимые дыхательные расстройства [2]. В регуляции цикла «сон-бодрствование» принимает участие сложная сеть нервных структур, осуществляющих свою функцию посредством нескольких нейромедиаторов. Регуляторные системы цикла «бодрствование-сон» можно разделить на механизмы, обеспечивающие бодрствование, и механизмы запуска и поддержания медленноволновой и быстроволновой фаз сна. Следует, однако, иметь в виду, что это деление является условным, поскольку указанные регуляторные системы функционируют в тесной взаимосвязи и модулируют активность друг друга. От туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса стимулирующие сигналы идут в зоны ствола мозга, ответственные за бодрствование: голубое пятно (содержит норадреналинергические нейроны), дорсальные ядра шва (серотонинергические нейроны), вентральные ядра покрышки среднего мозга (допаминергические нейроны) и базальный отдел переднего мозга (ацетилхолинергические нейроны). Из указанных зон импульсы диффузно

проецируются на кору большого мозга и обеспечивают поддержание бодрствования [3].

Известно более 30 веществ, способных индуцировать сон. Их обнаруживают в различных органах, тканях и жидких средах организма. В их числе следует отметить окситоцин и вазопрессин, оксид азота, простагландины, гормон роста и особо выделить мелатонин, который является ключевым регулятором сна [4]. Считается, что мелатонин связывается со специфическими мелатониновыми рецепторами нейронов коры головного мозга, вызывая сон [5].

Мелатонин синтезируется почти всеми организмами, от примитивных фотосинтезирующих бактерий до человека [6]. Впервые этот гормон был выделен из эпифиза коров группой американского дерматолога Аарона Лернера в 1958 г. [7]. У человека именно эпифиз является основным источником мелатонина системного действия. Мелатонин, образующийся в периферических органах и тканях (сетчатка, желудочно-кишечный тракт, кожа и др.), оказывает ауто- и паракринное действие.

Образование мелатонина в эпифизе контролируется супрахиазматическим ядром (СХЯ) гипоталамуса и зависит от освещения. СХЯ является главным регулятором суточных ритмов в организме. Помимо цикла «сон-бодрствование» он

контролирует суточные ритмы температуры, приема пищи, синтеза гормонов и др. Синтез мелатонина в организме зависит от множества факторов, включая длительность светового дня, применение люминесцентных ламп и использование цифровых устройств, возраст, прием лекарственных препаратов (бензодиазепины, нестероидные противовоспалительные средства, блокаторы кальциевых каналов и др.), состояния питания и действия нейропептидов [8]. Мелатонин синтезируется преимущественно ночью из серотонина, который, в свою очередь, является производным аминокислоты триптофана. Ограничение поступления триптофана снижает образование мелатонина [9]. В образовании мелатонина принимают участие также витамины группы В, железо и магний. Их дефицит также будет влиять на содержание мелатонина в организме [10, 11].

Мелатонин хорошо растворим и в воде, и в жирах, благодаря чему легко транспортируется и проникает через барьеры и мембраны клеток. Образовавшийся в эпифизе мелатонин сразу поступает в кровоток, и его содержание в плазме отражает интенсивность синтеза. Концентрация мелатонина в дневное время составляет 2–10 пг/мл, возрастая между 3 и 4 часами ночи до 100–200 пг/мл [11, 12]. Уровень мелатонина может сильно варьировать у разных людей, но колебания у одного и того же человека повторяются изо дня в день [11]. Транспорт мелатонина в крови обеспечивает преимущественно альбумин. Мелатонин оказывает свое регулирующее действие на функцию органов и систем за счет воздействия на мембранные рецепторы 1-го и 2-го типов (MT₁ и MT₂), а также за счет регуляции ядерных рецепторов, относящихся к подсемейству RZR/ROR-ретиноидных рецепторов [13, 14]. В настоящее время мелатонин считается плейотропным гормоном, который оказывает важное влияние на циркадный ритм [15], иммунную систему [16], энергетический обмен [17], иммунные и онкологические процессы [18] и многое другое.

Мелатонин быстро гидролизуетс в печени и экскретируется с мочой. Основным метаболитом является 6-гидроксимелатонин-сульфат (6-COMT), содержание которого позволяет косвенно судить о продукции мелатонина эпифизом.

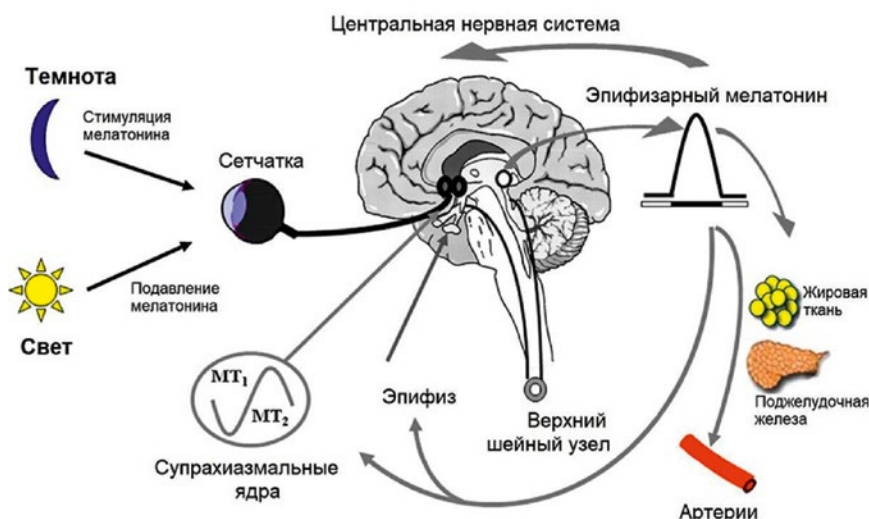
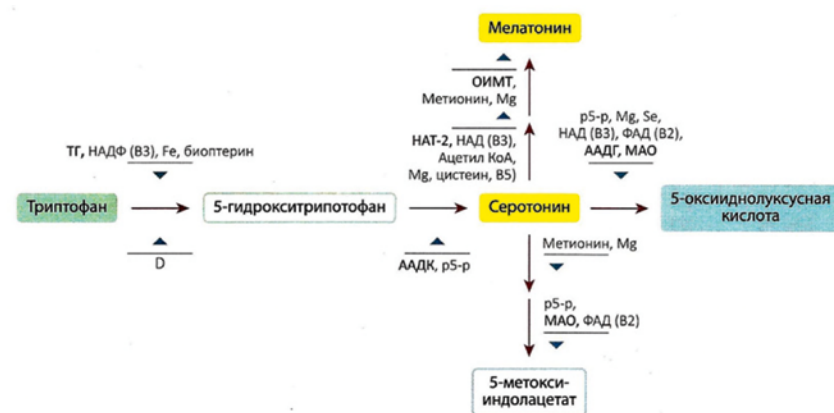


Рисунок 1. Схема действия мелатонина [13]



Ферменты	Кофакторы
ТГ – триптофангидроксилаза	D – витамин D
ААДК – ароматическая L-аминокислота декарбоксилаза	НАДФ – никотинамидадениндинуклеотид /фосфат (витамин B3)
НАТ-2 – N-ацетилтрансфераза – <i>ключевой фермент синтеза мелатонина</i>	Fe – железо
ОИМТ – оксииндол-О-метилтрансфераза	p5p – пиридоксаль-5-фосфат (витамин B6)
МАО – моноаминоксидаза	B5 – витамин B5
ААДГ – альдегид/альдоза – дегидрогеназа	ФАД – флавинадениндинуклеотид (витамин B2)
	Mg – магний
	Se – селен
	Метионин в форме S-аденозилметионина

Рисунок 2. Синтез мелатонина [21]

Синхронизация деятельности СХЯ с 24-часовым суточным циклом осуществляется за счет действия света на фоторецепторы сетчатки и передачу сигнала через ретиногипоталамический тракт. В ответ на действие света происходит высвобождение норадреналина из синапсов нервных волокон, идущих от СХЯ к эпифизу, и блокируется превращение триптофана в мелатонин [19]. Благодаря контролю гипоталамуса мелатонин ритмично синтезируется в эпифизе исключительно в темное время суток [20].

Концентрация мелатонина в сыворотке крови значительно варьируется с возрастом. У младенцев секреция мелатонина очень низкая, ритм собственной секреции мелатонина устанавливается примерно в 3-месячном возрасте. Плод и новорожденный зависят от мелатонина матери. Во время беременности мелатонин легко проникает через плаценту. Количество мелатонина в грудном молоке человека также следует циркадному ритму: высокий уровень в ночное время и практически неопределяемый в течение дня [22]. Помимо изменений в содержании мелатонина,



Рисунок 3. Образование мелатонина в зависимости от возраста [29]

в грудном молоке наблюдаются суточные колебания в содержании триптофана – аминокислоты, являющейся предшественником мелатонина [23, 24]. Замена материнского молока искусственными смесями способна приводить к нарушениям циркадных ритмов и сна у ребенка [25]. На протяжении первых лет жизни пиковая концентрация мелатонина увеличивается и достигает максимума к 3–6 годам, после чего постепенно снижается на 80 % до достижения уровня взрослого человека [11, 26]. С возрастом уменьшается как базальная, так и пиковая концентрация мелатонина: сглаживается суточная кривая секреции мелатонина и снижается пик ночной секреции. У лиц в возрасте 55 лет и старше снижено образование эндогенного мелатонина, что вносит вклад в развитие бессонницы [27, 28].

Физические нагрузки влияют на секрецию мелатонина: у женщин физические упражнения днем увеличивают дневные уровни мелатонина в крови, но при увеличении интенсивности нагрузок они приходят в норму. Выполнение упражнений поздним вечером (когда физиологически уже повышается секреция мелатонина) замедляет повышение его концентрации по сравнению с упражнениями днем и утром. Высокоинтенсивные нагрузки ночью (при имеющихся высоких уровнях мелатонина) приводят к увеличению его секреции на 50 %, при этом на следующие сутки повышение секреции мелатонина ночью запаздывало на 2–3 ч. [30].

Нарушения сна

Инсомния – это нарушение инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающее при достаточных для нормального сна условиях и сопровождающееся нарушением повседневной деятельности. Известно, что от бессонницы страдает около 30 % людей старше 55 лет [31]. При этом принимают снотворные препараты постоянно 1,5–3 % человек в популяции и 25–29 % – эпизодически [32].

Первичной бессонницей страдают около 10 % взрослых и приблизительно такое же количество детей, что сопровождается трудностью начала и/или поддержания сна продолжительностью не менее одного месяца, что приводит к значительным нарушениям нормального дневного функционирования. Наиболее сложной проблемой является хроническая инсомния, встречающаяся примерно у 50 % пациентов с нарушением сна [33]. Хроническая бессонница увеличивает риск развития и утяжеляет течение таких состояний как дисциркуляторная энцефалопатия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца [34], сахарный диабет, метаболический синдром [35, 36], расстройства иммунитета [37]. В результате длительной инсомнии возникают расстройства памяти [38], снижение работоспособности, депрессия [39], повышенная тревожность, раздражительность и слабость во время бодрствования [37].

Действие мелатонина при различных нарушениях сна было изучено в большом количестве исследований [40–43]. Воздействуя на мелатониновые рецепторы в СХЯ, мелатонин ослабляет угнетающее действие гипоталамуса на эпифиз, в результате чего человек засыпает. Мелатонин реализует свое действие на архитектуру сна за счет активации рецепторов: МТ2 увеличивает продолжительность

медленноволнового сна, а МТ1, напротив, снижает длительность этой фазы сна [2, 44]. Мелатонин также усиливает ночное снижение центральной температуры, что способствует засыпанию. Рецепторы мелатонина обнаружены в периферической сосудистой сети, вследствие чего снижение центральной температуры может быть результатом периферической вазодилатации, вызванной мелатониновыми рецепторами. Мелатонин воздействует на СХЯ, ослабляя сигнал пробуждения циркадных часов, тем самым способствуя сну [45]. Кроме того, мелатонин улучшает качество сна у пациентов с бессонницей и благотворно влияет на сердечно-сосудистую систему [46]. В российских исследованиях, проведенных в 1998–1999 гг., изучалось действие мелатонина на качество ночного сна у 40 пациентов с бессонницей. Пациенты получали по 3 мг мелатонина каждый вечер за 30 мин до отхода ко сну. Было показано достоверное улучшение сна в целом, при этом наиболее значительно улучшалось засыпание. Положительное влияние мелатонина было сильнее выражено при исходно худших субъективных показателях сна [30].

Мелатонин [47] был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения первичной бессонницы у взрослых старше 55 лет с 2007 г. [48], а двойные агонисты мелатониновых рецепторов проходят испытания при различных нарушениях сна [49]. Мелатонинсодержащие препараты имеют ряд преимуществ перед другими классами снотворных средств. В отличие от препаратов, действующих на ГАМК-эргическую систему, агонисты мелатониновых рецепторов сохраняют физиологическую структуру сна [50]. При их применении не происходит подавления медленноволновой фазы сна, которая способствует восстановлению организма, правильной регуляции артериального давления и углеводного обмена [51, 52].

У пациентов с сочетанием кардиоваскулярной патологии с инсомнией целесообразно проводить исследование экскреции 6-оксиМТ, так как снижение синтеза мелатонина связано не только с развитием инсомнии, но и ассоциировано с риском развития сахарного диабета и артериальной гипертензии.

Нейродегенеративные заболевания и нарушения сна. Многочисленные нейродегенеративные заболевания, среди которых наибольшее внимание приковано к болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера (БА), сопровождаются различными нарушениями сна. Более того, дефицит сна имеет существенное значение для прогрессирования деменции, так как дренажная функция и удаление продуктов обмена из головного мозга, в том числе амилоида, происходит преимущественно во сне [53]. Прогрессирование нейродегенеративных заболеваний связано также с окислительным стрессом и дисфункцией митохондрий. Наличие у мелатонина выраженных антиоксидантных свойств, а также способности избирательно накапливаться в мембранах митохондрий, нормализуя их работу, рассматривается как ведущий механизм нейропротективного действия мелатонина при БА [54]. Исследования по изучению секреции мелатонина при БА малочисленны и свидетельствуют об отсутствии корреляции между БА, нарушением сна и уровнем секреции 6-оксиМТ [55]. В то же время показано, что длительный (1–4 месяца) прием мелатонина в дозах от 3 до 9 мг способствует нормализации сна и имеет потенциальное положительное влияние на когнитивные функции при болезни Альцгеймера [56, 57].

Проведенные 7 исследований с участием 462 пациентов с болезнью Альцгеймера показали, что у пациентов, получавших мелатонин, увеличилась продолжительность общего времени сна ночью ($n=305$; SMD: 0,26, 95 % ДИ: от 0,01 до 0,51, $I^2 = 9\%$, $p=0,04$). Прием мелатонина осуществлялся в дозе 2,5–10 г в день продолжительностью от 10 дней до 24 недель. Однако эти исследования не подтвердили улучшение когнитивных способностей при приеме мелатонина [58].

Метаанализ 19 клинических исследований по применению экзогенного мелатонина показал его эффективность в лечении первичной инсомнии. Прием мелатонина ускорял засыпание, увеличивал общее время и улучшал общее качество сна по сравнению с группой плацебо [59]. Длительное применение мелатонина не приводит к снижению эффективности или развитию серьезных неблагоприятных побочных реакций [60]. Более поздние обзоры подтвердили положительное влияние экзогенного мелатонина на качество сна у пациентов с первичной и вторичной бессонницей, при сопутствующей соматической патологии (респираторных и метаболических заболеваниях). У пациентов с психическими расстройствами и нейродегенеративными заболеваниями эффект был менее выражен [61, 62].

Синдром задержки фазы сна. При этом расстройстве привычное время сна задерживается по отношению к желаемому и принятому в социальной среде на 2 часа и более. Пациенты жалуются на невозможность заснуть и трудности при пробуждении в желаемое или назначенное время суток. Распространенность данного состояния максимальна среди подростков и составляет 7–16% [63]. Для данного синдрома характерен сдвиг пикового образования мелатонина на более позднее, чем в норме, время. Позднее засыпание сопровождается мучительным утренним пробуждением и сонливостью в первую половину дня. Для коррекции этого синдрома мелатонин целесообразно принимать за час до желаемого сна, а при пробуждении использовать фототе-

рапию. Метаанализ исследований по применению мелатонина у пациентов с синдромом задержки фазы сна показал сокращение времени засыпания в среднем на 22 минуты [8].

Отдельно изучалось влияние приема мелатонина на качество сна у детей и подростков. В метаанализе 19 рандомизированных клинических исследований было установлено, что мелатонин уменьшает время засыпания в среднем на 28 минут и увеличивает продолжительность сна в среднем на 33 минуты. Наибольший эффект наблюдался у детей с аутизмом и другими нарушениями нервно-психического развития и меньше у подростков и детей с хронической задержкой сна [64].

Расстройство цикла «сон-бодрствование» при смене часовых поясов (jet lag) – это состояние, проявляющееся инсомнией, избыточной дневной сонливостью и нарушением дневного функционирования, которые возникли после быстрого перемещения через 2 и более часовых поясов. Причиной развития расстройства является возникшее несоответствие деятельности внутреннего пейсмекера с локальным временем. Выраженность возникающего после перелета дискомфорта зависит от направления перелета, возраста, хронотипа. При перелете в восточном направлении возникают трудности засыпания, при перелете в западном направлении возникает необходимость лечь спать позже, что переносится легче. Обычно симптомы сохраняются не более 2–3 дней, после чего происходит адаптация к новому часовому поясу.

Смена часовых поясов оказывает существенное влияние на здоровье летного состава и бортпроводников. Частые трансмеридианные перелеты вызывают рассогласование биологических ритмов, как внутренних, так и внешних, что может влиять на гормональный обмен и функцию внутренних органов. В клиническом исследовании была исследована эффективность и безопасность приема мелатонина (в качестве монотерапии и в комбинации с индопамидом) у 36 пилотов гражданской авиации в возрасте от 37 до 50 лет, страдающих артериальной гипертензией 1 стадии, выполняющих трансмеридианные полеты. Прием мелатонина в дозе 3 мг/сут в течение 2 недель способствовал восстановлению биологических ритмов и устранению у пилотов симптомов десинхроноза, что, в частности, выражалось в нормализации структуры АД, устранении бессонницы и раздражительности. Терапия мелатонином оказалась более эффективной в ночное время (уменьшение САД на 7,6%, ДАД на 6,19% соответственно) [65]. Обследование в конце курса лечения показало, что прием мелатонина не оказал отрицательного влияния на когнитивные функции пилотов [66].

Применение мелатонина изучалось также у военнослужащих, переброшенных из США на Ближний Восток. При проведении ночных операций в группе мелатонина выполнение задач на бдительность и время реакции были лучше, чем в группе плацебо. Прием мелатонина (10 мг) приводил к ускорению времени засыпания и подъема (на 2–3 часа) и обеспечивал 7–8 часов сна. При приеме плацебо военнослужащие раньше просыпались, что приводило к сокращению общей продолжительности сна (5–7 часов). После пробуждения участники из группы мелатонина демонстрировали значительно меньшее количество ошибок (в среднем 7,45), чем в группе плацебо (в среднем 14,50) в тесте на бдительность с двумя задачами [67].

Расстройство цикла «сон-бодрствование» при сменной работе – состояние, характеризующееся симптомами инсомнии и дневной сонливости, возникающее в связи со сменным графиком труда. Проявления расстройства зависят от режима труда и бодрствования. Метаанализ 9 клинических исследований показал, что прием мелатонина в дозах от 1 до 10 мг после ночной смены увеличивал продолжительность дневного сна в среднем на 24 минуты (95 % ДИ от 9,8 до 38,9) и ночного сна – на 17 минут (95 % ДИ от 3,71 до 30,22) по сравнению с плацебо. Эффект не зависел от дозы мелатонина [68].

Существует тесная взаимосвязь между функцией эпифиза, гипоталамуса и метаболическими процессами в организме. Нейроэндокринная система регулирует метаболический гомеостаз и влияет на массу тела [69]. Недостаток сна является фактором риска метаболических заболеваний, включая ожирение [70], СД2 [71] и болезни сердца [72]. Связь между ограничением сна и ожирением хорошо изучена. Депривация сна влияет на аппетит и режим питания, изменение терморегуляции, повышенную утомляемость и снижение уровня физической активности [73].

Исследования показали, что мелатонин влияет на орексигенные и анорексигенные нейроны и нейропептиды, тем самым регулируя аппетит и расход энергии [74]. Действуя через MT1, мелатонин может подавлять активность орексигенных нейронов гипоталамуса, которые регулируют питание и энергетический баланс [75]. Уровень мелатонина у детей с ожирением повышался в течение 1 ч сна, что рассматривалось как компенсаторный механизм. Предполагают, что увеличение образования мелатонина стимулирует сонливость, увеличивает время сна и направлено на противодействие провоспалительным и оксидативным эффектам, вызванным ожирением и недостатком сна [76]. Предполагают, что прием мелатонина, благодаря его противовоспалительному, антиоксидантному и седативному действию, может быть полезен для регуляции метаболических процессов при ожирении.

Депривация сна приводит к нарушению микробиоты кишечника, повышению концентрации маркеров воспаления и оксидативного стресса [77]. Дополнительный прием мелатонина животными способствовал восстановлению микробиоты и улучшению состояния оболочки кишечника [78].

На синтез эндогенного мелатонина оказывают влияние другие нейромедиаторы (гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), вазопрессин, вазоактивный интестинальный пептид, пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, нейропептид Y и др.) [79, 80].

Глицин – аминокислота, которая также считается одним из тормозных нейромедиаторов нервной системы. Он, как правило, уравнивает системы возбуждения и торможения в ЦНС, стимулирует умственную деятельность и способствует уменьшению реакции на воздействие стрессоров. Распределение и функциональная роль глицина в спинном мозге были впервые исследованы [81, 82] в 1960-е годы – задолго до выявления функциональной роли ГАМК. Долгое время глицин считался основным тормозным нейромедиатором в ЦНС млекопитающих. Известно, что он является антагонистом глутаматных рецепторов (NMDA-рецепторов) [81]. Обнаружено, что

введение глицина пролонгирует сон, особенно его быстроволновую фазу, и способствует снижению температуры тела крыс [4].

Показано, что введение глицина per os или в желудочки мозга уже через 2 часа вызывает увеличение количества медленноволнового сна, при этом значительно редуцируется бодрствование [83, 84]. Глицин действует в ЦНС через системы глициновых рецепторов, которые принадлежат к семейству цистеиновых рецепторов и обеспечивают передачу тормозных импульсов при осуществлении моторных и сенсорных рефлексов на уровне спинного мозга. Глицинергические синапсы обнаруживаются также в стволовых структурах головного мозга, мозжечке и в сетчатке глаза. Идентифицировано в общей сложности пять типов рецепторов: $\alpha 1$ –4- и β -рецепторы. Рецепторы типа $\alpha 3$ обеспечивают торможение поступления нервных импульсов к мотонейронам спинного мозга, что обуславливает падение мышечного тонуса в периоды быстроволнового сна [85].

При совместном приеме глицин и мелатонин действуют синергично. Комбинация глицина и мелатонина потенцирует эффекты обоих веществ при нарушениях сна. Она сокращает время засыпания, субъективно улучшает качество сна (без влияния на его архитектуру), уменьшает сонливость и усталость в течение дня у пациентов, страдающих бессонницей или со сниженной продолжительностью сна, в том числе на фоне соматических заболеваний, снижает уровень тревожности и повышает работоспособность [86].

Существует лекарственное средство на основе фиксированной комбинации глицина и мелатонина в форме таблеток для рассасывания. [86].

Как известно, кровоснабжение слизистой оболочки полости рта очень обильное. В ряде случаев прием препарата в подъязычной форме по скорости и выраженности действия может быть сравним с инъекциями [87]. При приеме мелатонина в обычных таблетках, покрытых пленочной оболочкой, до 85 % действующего вещества превращается в неактивный метаболит из-за «первичного прохождения» через печень. После сублингвального применения мелатонин быстро и полностью абсорбируется, минуя эффект «первичного прохождения» через печень, тем самым за короткое время достигается высокий уровень биодоступности действующего вещества [86]. Поэтому принимать фиксированную комбинацию глицина и мелатонина в форме подъязычных таблеток можно непосредственно перед сном [86], а не за 30–40 минут до сна, как мелатонин в таблетках, покрытых пленочной оболочкой [88].

Таким образом, мелатонин способен смягчать проявления широтного десинхроноза и у людей, вынужденных по роду своих занятий за короткий срок пересекать несколько часовых поясов. Он помогает приспособиться к рабочим условиям лицам, занятым вахтенным (нефтяники, газовщики) и сменным (дежурные сестры, работники правоохранительных органов) трудом. В сочетании с глицином происходит выравнивание системы возбуждения и торможения в ЦНС, а также восстановление быстро- и медленноволновых фаз сна.

Список литературы / References

1. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Sleep. Med.* 2017 Feb 15;13(2):307–349. DOI: 10.5664/jcsm.6470
2. Захаров А.В., Хивинцева Е.В. Клиническое применение мелатонина в терапии расстройств сна // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 42–47. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-44-42-47
Zakharov A. V., Khivintseva E. V. Clinical Use of Melatonin in the Treatment of Sleep Disorders. *Effective pharmacotherapy.* 2019. V. 15. No. 44. P. 42–47. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-44-42-47
3. Полуэктов М.Г. Современные представления о природе и методах лечения инсомнии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98. № 10. С. 1188–1199.
Poluektov MG. [Origin and treatment of insomnia: current status of knowledge]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 2012 Oct;98(10):1188–99. Russian. PMID: 23401914.
4. Оганесян Г.А., Аристакесян Е.А., Романова И.В., Ватаев С.И., Кузик В.В., Камбаров Д.К. Вопросы эволюции цикла бодрствования-сон. Часть 2: нейромедиаторные механизмы регуляции // Биосфера. 2013. № 1. С. 97–123. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-evolyutsii-tsikla-bodrstvoivanie-son-chast-2-neiromediatornye-mekhanizmy-regulyatsii> (дата обращения: 17.11.2022).
Oganesyanyan G. A., Aristakesyan Ye. A., Romanova I. V., Vataev S. I., Kuzik V. V., Kambarov D. K. Evolutionary aspects of the sleep-wakefulness cycle. Part 2: Neuromediator mechanisms of its regulation. *Biosfera.* 2011. Vol. 5. No. 1. P. 97–123. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/voprosy-evolyutsii-tsikla-bodrstvoivanie-son-chast-2-neiromediatornye-mekhanizmy-regulyatsii> (дата обращения: 17.11.2022).
5. Бурчинский С.Г. Мелатонин и его возможности в клинической практике // Мелатонин: перспективы применения в клинике / под ред. С.И. Рапопорта. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. 176 с., Рапопорт С.И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? // Клиническая медицина. 2012. № 8. С. 73–75.
Burchinsky S. G. Melatonin and its possibilities in clinical practice. *Melatonin: prospects for clinical use / ed. S. I. Rapoport. Clinical medicine.* 2012. No. 8. pp. 73–75.
6. Tan D. X., Hardeland R., Back K., Manchester L. C., Alatorre-Jimenez M. A., Reiter R. J. On the significance of an alternate pathway of melatonin synthesis via 5-methoxytryptamine: Comparisons across species. *J. Pineal Res.* 2016;61:27–40. DOI: 10.1111/jpi.12336
7. Lerner A. B., Case J. D., Takahashi Y., Lee T., Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. chem. Soc.* 80, 2587 (1958). DOI: 10.1021/ja01543a060
8. Auld F., Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med. Rev.* 2017 Aug;34:10–22. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.06.005
9. Zimmermann RC, McDougle CJ, Schumacher M, Olcese J, Mason JW, Heninger GR, Price LH. Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993 May;76(5):1160–4. DOI: 10.1210/jcem.76.5.8496306
10. Bilyard AJ, Eggert DL, Franz KB. Dietary magnesium deficiency decreases plasma melatonin in rats. *Magnes Res.* 2006 Sep;19(3):157–61. PMID: 17172005.
11. Claustat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015 Apr-Jun;61(2–3):77–84. DOI: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002.
12. Леваков С., Боровкова Е. Физиологическая роль и клинические эффекты мелатонина // Врач. 2015. № 3. 72–75. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fiziologicheskaya-rol-i-klinicheskie-effekty-melatonina> (дата обращения: 16.11.2022).
Levakov S., Borovkova E. Melatonin: physiological role and clinical effects. *Vrach (The Doctor).* 2015;(3):72–75. <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2015-03-19>.
13. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol. Rev.* 2010 Sep;62(3):343–80. DOI: 10.1124/pr.110.002832
14. Ma H, Kang J, Fan W, He H, Huang F, ROR: Nuclear Receptor for Melatonin or Not? *Molecules.* 2021 May 4;26(9):2693. DOI: 10.3390/molecules26092693
15. Soccaciu A. I., Ionuț R., Soccaciu M. A., Ungur A. P., Bărsan M., Chiorean A., Soccaciu C., Răinoaveanu A. G. Melatonin, an ubiquitous metabolic regulator: Functions, mechanisms, and effects on circadian disruption and degenerative diseases. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020;21:465–478. DOI: 10.1007/s11154-020-09570-9
16. Ma N., Zhang J., Reiter R. J., Ma X. Melatonin mediates mucosal immune cells, microbial metabolism, and rhythm crosstalk: A therapeutic target to reduce intestinal inflammation. *Med. Res. Rev.* 2020;40:606–632. DOI: 10.1002/med.21628
17. Owino S., Buonfiglio D., Tchic C., Tosini G. Melatonin signaling a key regulator of glucose homeostasis and energy metabolism. *Front. Endocrinol.* 2019;10:488. DOI: 10.3389/fendo.2019.00488
18. Bu S., Wang Q., Sun J., Li X., Gu T., Lai D. Melatonin suppresses chronic restraint stress-mediated metastasis of epithelial ovarian cancer via NE/AKT/β-catenin/SLUG axis. *Cell Death Dis.* 2020;11:644. DOI: 10.1038/s41419-020-02906-y
19. Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Полуэктов М.Г., Рунова Г.Е., Глинкина И.В., Фадеев В.В. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении // Ожирение и метаболизм. 2021. № 2. 112–124. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-melatonina-v-regulyatsii-metabolizma-pishevogo-povedeniya-sna-i-perspektivy-ego-primeneniya-pri-ekzogennom> (дата обращения: 16.11.2022).
Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, Runova GE, Glinkina IV, Fadeev VV. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):112–124. doi: <https://doi.org/10.14341/omel12279>
20. Hardeland R., Madrid J. A., Tan D. X., Reiter R. J. Melatonin, the circadian multi-oscillator system, and health: The need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J. Pineal Res.* 2012;52:139–166. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x
21. Метаболизм индоламинов. Chromolab.ru.
Metabolism of indolamines. Chromolab.ru.
22. Adan A., Archer S. N., Hidalgo M. P., Di Milia L., Natale V., Randler C. Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiol. Int.* 2012;29(9):1153–1175. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.719971>.
23. Cohen Engler A., Hadash A., Shehadeh N., Pillar G. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur. J. Pediatr.* 2012;171(4):729–732. DOI: 10.1007/s00431-011-1659-3
24. Cubero J., Valero V., Sánchez J., Rivero M., Parvez H., Rodríguez AB, Barriga C. The circadian rhythm of tryptophan in breast milk affects the rhythms of 6-sulfatoxymelatonin and sleep in newborn. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2005 Dec;26(6):657–61. PMID: 16380706.
25. Bubenik GA, Konturek SJ. Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J. Physiol. Pharmacol.* 2011 Feb;62(1):13–9. PMID: 21451205.
26. Waldhauser F., Weissenbacher G., Frisch H., Zeithuber U., Waldhauser M., Wurtman RJ. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet.* 1984 Feb 18;1(8373):362–5. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)90412-4
27. Рапопорт С.И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? // Клиническая медицина. 2012. № 8. С. 73–75.
Rapoport S. I. Chronomedicine, circadian rhythms. Who needs it? // *Clinical medicine.* 2012. No. 8. P. 73–75.
28. Zisapel N. Drugs for insomnia. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2012 Sep;17(3):299–317. DOI: 10.1517/14728214.2012.690735
29. Pierpaoli W., Bulian D., Bulian G., Kistler G. Thyrotropin-Releasing Hormone Accelerates and Enhances the Age-Postponing Effects of Melatonin. *Journal of Anti-Aging Medicine.* Jan 1999;3:343–348. DOI: 10.1089/rej.1.1999.2.343
30. Забелина В.Д. Мелатонин – «гормон сна» и не только // Consilium provisorum. 2006. № 3. С. 9–12.
Zabelina V. D. Melatonin – «sleep hormone» and not only // *Consilium provisorum.* 2006. No. 3. S. 9–12.
31. Ляшенко Е.А., Левин О.С. Расстройства сна в клинической практике // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2017. № 1. 22–28. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasstroystva-sna-v-klinicheskoy-praktike> (дата обращения: 16.11.2022).
Lyashenko E. A., Levin O. S. Sleep disorders in clinical practice. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2017; 4: 57–61. https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2017/spv2017_4/rasstroystva-sna-v-klinicheskoy-praktike/
32. Зыбина Н.Н., Тихомирова О.В. Нарушение секреции мелатонина и эффективность заместительной терапии при расстройствах сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(4-2):92–98.
Zybina NN, Tikhomirova OV. Disturbances in melatonin secretion and the efficacy of replacement therapy in sleep disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2018; 118(4-2):92–98 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184292>
33. Сtrygin K.Н., Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Формы инсомнии и возможности ее медикаментозного лечения // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 3. С. 38–43.
Strygin K. N., Poluektov M. G., Levin Ya. I. Forms of insomnia and the possibility of its drug treatment // *Effective pharmacotherapy.* 2012. No. 3. S. 38–43. https://umedp.ru/articles/formy_insomni_i_vozmozhnosti_ee_medikamentoznogo_lecheniya.html
34. Cappuccino FP, Cooper D, D'Elia L, Strazullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur. Heart J.* 2011 Jun;32(12):1484–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr007
35. Cappuccino FP, D'Elia L, Strazullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010 Feb;33(2):414–20. DOI: 10.2337/dc09-1124
36. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J, Matas Z, Laudon M, Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2011;4:307–13. DOI: 10.2147/DMSO.S23904.
37. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA.* 2013 Feb 20;309(7):706–16. DOI: 10.1001/jama.2013.193.
38. Агальцов М.В. Обзор результатов международных клинических исследований применения препарата пролонгированного мелатонина (Циркадин) при нарушениях сна // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 6 (12). С. 38–44.
Agaltsov MV. An overview of the results of international clinical trials of the sustained-release melatonin (Circadin) for sleep disorders. *Effektivnaya farmakoterapiya. [Suppl. «son i ego rasstroystva»].* 2013;(12):38–46. (In Russ.)
39. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, Britton TC, Crowe C, Dijk DJ, Espie CA, Gringras P, Hajak G, Idzikowski C, Krystal AD, Nash JR, Selsick H, Sharpley AL, Wade AG. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J. Psychopharmacol.* 2010 Nov;24(11):1577–601. DOI: 10.1177/0269881110379307
40. Hughes RJ, Sack RL, Lewy AJ. The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in a clinical trial of melatonin replacement. *Sleep.* 1998;21(1):52–68. PMID: 9485533.
41. Leger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am. J. Med.* 2004 Jan 15;116(2):91–5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.07.017
42. Ellis CM, Lemmens G, Parkes JD. Melatonin and insomnia. *J. Sleep. Res.* 1996 Mar;5(1):61–5. DOI: 10.1046/j.1365-2869.1996.00003.x
43. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н. и др. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 9. С. 26–31.
Poluektov MG, Levin Ial, Boiko AN, Skoromets AA, Bel'skaia GN, Gustov AV, Doronin BM, Poverennova IE, Spirin NN, Iakupov EZ. [The results of Russian multicenter open-label observational study of the efficacy and safety of melaxen (melatonin) for the treatment of disordered sleep in patients with chronic cerebral ischemia]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova.* 2012;112(9):26–31.
44. Ochoa-Sanchez R, Comai S, Lacoste B, Bambico FR, Dominguez-Lopez S, Spadoni G, Rivara S, Bedini A, Angeloni D, Fraschini F, Mor M, Tarzia G, Descaries L, Gobbi G. Promotion of non-rapid eye movement sleep and activation of reticular thalamic neurons by a novel MT2 melatonin receptor ligand. *J. Neurosci.* 2011 Dec 14;31(50):18439–52. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2676-11.2011
45. Liu C., Weaver D. R., Jin X., Shearman L. P., Pieschl R. L., Gribkoff V. K., Reppert S. M. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron.* 1997;19:91–102. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80350-5
46. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharmacol.* 2018;175:3190–3199. DOI: 10.1111/bph.14116
47. Amaral F. G. D., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2018;62:472–479. DOI: 10.20945/2359-3997000000066
48. Huysmans S, De Hert M, Desplenter F. Melatonine en slaapproblemen: literatuuroverzicht en toetsing aan de psychiatrische praktijk [Melatonin and sleep disorders: Overview of literature and testing in psychiatric practice]. *Tijdschr Psychiatr.* 2019;61(12):854–861. Dutch. PMID: 31907900.

49. Riha R.L. The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018;24:543–548. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000522.
50. Luthringer R, Muzet M, Zisapel N, Stanier L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009 Sep;24(5):239–49. DOI: 10.1097/YIC.0b013e3283283e9b08.
51. Kryger's Principles and Practice of Sleep Medicine. By Meir H. Kryger, Thomas Roth, Cathy A Goldstein. Elsevier Health Sciences, 2021. 2240 pp.
52. Hoevenaar-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WM. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep.* 2011 Nov 1;34(11):1487–92. DOI: 10.5665/sleep.1382.
53. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu. Rev. Pathol.* 2018 Jan 24;13:379–394. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018.
54. León J, Acuña-Castroviejo D, Escames G, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. *J. Pineal. Res.* 2005 Jan;38(1):1–9. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00181.x.
55. Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Tzischichinsky O, Maldonado M, Herer P, Lavie P. Actigraphic sleep-wake patterns and urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with Alzheimer's disease. *Chronobiol. Int.* 2001 May;18(3):513–24. DOI: 10.1081/cbi-100103973.
56. Musiek ES, Xiong DD, Holtzman DM. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. *Exp. Mol. Med.* 2015 Mar 13;47(3):e148. DOI: 10.1038/emmm.2014.121.
57. Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Brusco LI. Melatonin Therapy in Patients with Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel).* 2014 Apr 10;3(2):245–77. DOI: 10.3390/antiox3020245.
58. Wang YY, Zheng W, Ng CH, Ungvari GS, Wei W, Xiang YT. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017 Jan;32(1):50–57. DOI: 10.1002/gps.4571.
59. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One.* 2013 May 17;8(5):e63773. DOI: 10.1371/journal.pone.0063773.
60. Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin. Drug. Investig.* 2016 Mar;36(1):169–75. DOI: 10.1007/s40261-015-0368-5.
61. Li T, Jiang S, Han M, Yang Z, Lv J, Deng C, Reiter RJ, Yang Y. Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol.* 2019 Jan;52:22–28. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.06.004.
62. Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Neurol.* 2022 Jan;269(1):205–216. DOI: 10.1007/s00415-020-10381-w.
63. Диагностика и лечение нарушения сна / учебно-методическое пособие / Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитина / МЧС России. СПб.: ООО «ИПО ПБ АС», 2020. 52 с. Diagnosis and treatment of sleep disorders / teaching aid / All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine. A.M. Nikiforov EMERCOM of Russia. St. Petersburg: NPO PB AS LLC. 2020. 52 p.
64. McDonagh MS, Holmes R, Hsu F. Pharmacologic Treatments for Sleep Disorders in Children: A Systematic Review. *J. Child. Neurol.* 2019 Apr;34(5):237–247. DOI: 10.1177/0883073818821030.
65. Мусина Н.З., Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Родионов О.Н. Коррекция биоритмов мелатонином у летного состава // Росс. мед. журнал. 2005. № 6. С. 37–39. Musina N.Z., Alyautdin R.N., Romanov B.K., Rodionov O.N. Correction of biorhythms by melatonin in flight personnel // *Russ. honey. magazine.* 2005. No. 6. P. 37–39.
66. Мендель В.Э., Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике // *PMJ.* 2010;6:336. http://www.rmj.ru/articles/terapiya/Melatonin_rol_v_organizme_i_terapiyevicheskie_vozmozhnosti_Opyt_primeneniya_preparata_Melaksen_v_rossiyskoy_medicinskoy_praktike/#ixzz7kt6Vlh6D
67. Mendel V.A., Mendel O.I. Melatonin: role in the body and therapeutic. The experience of the drug Melaxen in the Russian medical practice. *Russian medical journal.* 2010. Vol. 18. № 6. P. 336–341. https://www.researchgate.net/publication/288834949_W_Mendel_O_Mendel_Experience_of_application_of_Melaxen_in_the_Russian_medical_practice_Russian_Medical_Journal_volume_18_number_4_2010_Conclusions_Clinical_Research_in_Russian_clinics_confirmed_the_ef
68. Comperatore CA, Lieberman HR, Kirby AW, Adams B, Crowley JS. Melatonin efficacy in aviation missions requiring rapid deployment and night operations. *Aviat. Space. Environ. Med.* 1996 Jun;67(6):520–4.
69. Liira J, Verbeek JH, Costa G, Driscoll TR, Sallinen M, Isotalo LK, Ruotsalainen JH. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Aug 12(8): CD009776. DOI: 10.1002/14651858.CD009776.pub2. PMID: 25113164.
70. Mostafaei SA, Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Keshkar AA, Hosseini S, Eshraghian MR, Motlagh TA, Alipour R, Keshavarz SA. Role of Melatonin in Body Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr. Pharm. Des.* 2017;23(23):3445–3452. DOI: 10.2174/13816128226661129145618.
71. Bacaro V., Ballesio A., Cerolini S., Vacca M., Poggiogalle E., Donini L.M., Lucidi F., Lombardo C. Sleep duration and obesity in adulthood: An updated systematic review and meta-analysis. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2020;14:301–309. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.03.004.
72. Shih D.P., Lin P.Y., Liang W.M., Tseng P.C., Kuo H.W., Wang J.Y. Sleep duration and effort-reward imbalance (ERI) associated with obesity and type II diabetes mellitus (T2DM) among Taiwanese middle-aged public servants. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17:6577. DOI: 10.3390/ijerph17186577.
73. Lao X.Q., Liu X., Deng H.B., Chan T.C., Ho K.F., Wang F., Vermeulen R., Tam T., Wong M.C.S., Tse L.A., et al. Sleep quality, sleep duration, and the risk of coronary heart disease: A prospective cohort study with 60,586 adults. *J. Clin. Sleep Med.* 2018;14:109–117. DOI: 10.5664/jcsm.6894.
74. St-Onge M.P. Sleep-obesity relation: Underlying mechanisms and consequences for treatment. *Obes. Rev.* 2017;18(Suppl. S1):34–39. DOI: 10.1111/obr.12499.
75. Suriagandhi V., Nachiappan V. Protective effects of melatonin against obesity-induced by leptin resistance. *Behav. Brain Res.* 2021;417:113598. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113598.
76. Sharma R., Sahota P., Thakkar M.M. Melatonin promotes sleep in mice by inhibiting orexin neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *J. Pineal Res.* 2018;65:e12498. DOI: 10.1111/jpi.12498.
77. Gombert M., Martin-Carbonell V., Pin-Arboledas G., Carrasco-Luna J., Carrasco-García A., Codoñer-Franch P. Melatonin levels in children with obesity are associated with metabolic risk and inflammatory parameters. *Nutrients.* 2021;13:3629. DOI: 10.3390/nu13103629.
78. Xu P.F., Wang J.L., Hong F., Wang S., Jin X., Xue T.T., Jia L., Zhai Y.G. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *J. Pineal Res.* 2017;62:e12399. doi: 10.1111/jpi.12399.
79. Gao T., Wang Z., Dong Y., Cao J., Lin R., Wang X., Yu Z., Chen Y. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *J. Pineal Res.* 2019;67:e12574. DOI: 10.1111/jpi.12574.
80. Simonneau V., Pevet P. (2006). Neuropeptides and Photoperiodic Regulation of Melatonin Synthesis. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 839. 284–287. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10776.x.
81. Kazula A., Nowak JZ, Iuvone PM. Regulation of melatonin and dopamine biosynthesis in chick retina: the role of GABA. *Vis Neurosci.* 1993 Jul-Aug;10(4):621–9. DOI: 10.1017/s0952523800005320.
82. Chase MH, Soja PJ, Morales FR. Evidence that glycine mediates the postsynaptic potentials that inhibit lumbar motoneurons during the atonia of active sleep. *J. Neurosci.* 1989 Mar;9(3):743–51. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.09-03-00743.1989.
83. Curtis DR, Hösl L, Johnston GA. Inhibition of spinal neurons by glycine. *Nature.* 1967 Sep 30;215(5109):1502–3. DOI: 10.1038/2151502a0. PMID: 4293850.
84. Bannai M, Kawai N. New therapeutic strategy for amino acid medicine: glycine improves the quality of sleep. *J. Pharmacol. Sci.* 2012;118(2):145–8. DOI: 10.1254/jphs.11r04fm.
85. Bannai M, Kawai N, Nagao K, Nakano S, Matsuzawa D, Shimizu E. Oral administration of glycine increases extracellular serotonin but not dopamine in the prefrontal cortex of rats. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011 Mar;65(2):142–9. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2010.02181.x.
86. Lynch JW. Native glycine receptor subtypes and their physiological roles. *Neuropharmacology.* 2009 Jan;56(1):303–9. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.034.
87. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата, рег. номер: ЛП-007897.
88. Mathur P, Rana A, Saroha K, Mathur K. Sublingual Route: An Approach to Administered Drugs in Systemic Circulation. *Int J Pharma Res Health Sci.* 2019; 7 (1): 2869–73. doi: 10.21276/ijphs.2019.01.01.
89. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата, рег. номер: ЛП-005295.

Статья поступила / Received 14.11.22
Получена после рецензирования / Revised 17.11.22
Принята в печать / Accepted 18.11.22

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.м.н., ассистент кафедры диетологии и клинической нутрициологии¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Пигарева Юлия Анатольевна, к.м.н., зав. отделением клинической диетологии². E-mail: 1092153068@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-4749-731X

Анkvab Эсма Витальевна, студентка 6-го курса лечебного дела медицинского факультета¹. ORCID:0000-0003-3021-5208

Хаджимуратова Тоня Ильясовна, студентка 6-го курса лечебного дела медицинского факультета¹. ORCID: 0000-0001-9897-9293

¹ ФGAO BO «Российский университет дружбы народов», Москва
² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения Москвы»

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

Abouts authors

Orlova Svetlana V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology¹. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4689-3591

Nikitina Elena A., PhD Med, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology¹. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000-0003-3220-0333

Balashova Natalya V., PhD Bio, assistant at Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology¹. E-mail: BalashovaN77@mail.ru. SPIN: 2355-6837. Author ID: 832745. ORCID: 0000-0002-0548-3414

Pigareva Yulia A., PhD Med, head of Dept of Clinical Dietetics². E-mail: yupigareva@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4749-731X

Ankvab Esmat V., 6th year medical student of the Faculty of Medicine¹. ORCID:0000-0003-3021-5208

Khadzhimuratova Tonia I., 6th year medical student of the Faculty of Medicine¹. ORCID: 0000-0001-9897-9293.

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
² City Clinical Hospital n.a. V.V. Vinogradov, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Орлова С.В., Никитина Е.А., Балашова Н.В., Пигарева Ю.А., Анkvab Э.В., Хаджимуратова Т.И. Роль экзогенного мелатонина в регуляции сна. *Медицинский алфавит.* 2022; (25): 26–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-26-33>.

For citation: Orlova S.V., Nikitina E.A., Balashova N.V., Pigareva Yu. A., Ankvab E.V., Khadzhimuratova T.I. The role of exogenous melatonin in the regulation of sleep. *Medical alphabet.* 2022; (25): 26–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-26-33>.

Дефицит железа и постковидный синдром: клинический случай

О. А. Полякова¹, М. В. Клепикова¹, Н. М. Долдо², Ю. А. Исаакян³, О. Д. Остроумова¹

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

² Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Россия, Москва

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Постковидный синдром – это серьезная проблема общественного здравоохранения, затрагивающая миллионы людей по всему миру. В настоящее время накапливается все больше сведений о том, что у людей могут проявляться симптомы после повреждения органов, развившегося во время острой фазы COVID-19, в то время как другие испытывают новые симптомы после легкой инфекции, без каких-либо признаков приобретенного повреждения органов или тканей. В связи с этим понимание детерминант и регуляторов патологии COVID-19 и постковидного синдрома является важной клинической задачей, решение которой даст возможность лучше справиться с будущими вариантами и волнами пандемии. Предполагается, что между гомеостазом железа, COVID-19 и постковидным синдромом существует тесная взаимосвязь, патогенетические аспекты которой еще предстоит определить. Тем не менее в имеющейся литературе уже есть данные, указывающие на то, что дефицит железа и железодефицитная анемия (без анемии воспаления) у пациентов с постковидным синдромом встречается в 30 и 9% случаев соответственно. Учитывая, важность и актуальность данной проблемы и то, что каждый третий пациент с постковидным синдромом может иметь дефицит железа, в данной статье приводится случай из клинической практики, в котором у пациентки с постковидным синдромом был выявлен дефицит железа и железодефицитная анемия, а лечение данного состояния и заболевания привело к улучшению общего самочувствия и регрессированию симптоматики. Таким образом, последствия от COVID-19 на обмен железа существуют, и они могут поддаваться коррекции. Применение пероральных препаратов железа, в частности, препарата сульфата железа, позволяет добиться оптимального терапевтического и клинического эффектов в данной клинической ситуации наряду с хорошей переносимостью и профилем безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, постковидный синдром, дефицит железа, железодефицитная анемия, сульфат железа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Iron deficiency and postcovid syndrome: a clinical case

O. A. Polyakova¹, M. V. Klepikova¹, N. M. Doldo², Yu. A. Isaakian³, O. D. Ostroumova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² Private healthcare institution «Central clinical hospital of the medicine of the Russian Railways», Russian Federation, Moscow

³ The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

SUMMARY

Postcovid syndrome is a serious public health problem affecting millions of people worldwide. There is a growing body of evidence that people may exhibit symptoms after organ damage developed during the acute phase of COVID-19, while others experience new symptoms after a mild infection, without any evidence of acquired organ or tissue damage. In this regard, understanding the determinants and regulators of COVID-19 and postcovid syndrome pathology is an important clinical challenge that will enable better management of future variants and pandemic waves. There is presumably a close relationship between iron homeostasis, COVID-19, and postcovid syndrome, the pathogenetic aspects of which have yet to be determined. Nevertheless, the available literature already indicates that iron deficiency and iron deficiency anemia (without inflammatory anemia) in patients with postcovid syndrome occur in 30% and 9% of cases, respectively. Given the importance and urgency of this problem and the fact that one in three patients with postcovid syndrome may have iron deficiency, this article presents a case from clinical practice in which a patient with postcovid syndrome was found to have iron deficiency and iron deficiency anemia, and treatment of this condition and disease resulted in improvement in general well-being and regression of symptoms. Thus, the effects of COVID-19 on iron metabolism exist, and they can be corrected. The use of oral iron preparations, in particular iron sulfate, allows optimal therapeutic and clinical effects in this clinical situation along with a good tolerability and safety profile.

KEY WORDS: COVID-19, postcovid syndrome, iron deficiency, iron deficiency anemia, iron sulfate.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is not conflict of interests.

Введение

На ранних стадиях пандемии новой коронавирусной инфекции (Coronavirus disease 2019, COVID-19), вспышка которой была официально объявлена в марте 2020 г., было признано, что последствия SARS-CoV-2 (с англ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), вероятно,

варьируются от бессимптомной инфекции до мультисистемного заболевания [1]. В то время как большинство пациентов выздоравливали в течение нескольких недель после острой инфекции, быстро появились доказательства того, что некоторые люди сообщали о персистировании

или появлении широкого спектра симптомов с различной интенсивностью, независимо от начальной тяжести заболевания [2, 3]. Учитывая это, в мае 2020 г. впервые был введен термин «long COVID-19», именуемый как «длительный COVID-19» [4].

Однако пациенты с сохраняющимися симптомами составляли довольно разнородную группу, поэтому первоначально не существовало общепринятого во всем мире определения длительного COVID-19. Позже, в декабре 2020 г., Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (с англ. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) предложил определение, основанное на времени, прошедшем с момента острого заболевания, когда все еще сообщалось о симптомах, необъяснимых альтернативным диагнозом [5, 6]. Затем было проведено различие между «ongoing symptomatic COVID-19» – продолжающимся симптоматическим COVID-19, который применялся к пациентам, сообщившим о симптомах в период от 4 до 12 недель после острого COVID-19, и «post-COVID-19 syndrome» – постковидным синдромом, который применялся к тем, кто все еще испытывает симптомы через 12 недель после начала заболевания [5, 6]. В октябре 2021 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила консенсусное определение того, что они назвали «post-COVID-19 condition» – состоянием после COVID-19 [7]. Это состояние было определено как наличие симптомов, длящихся не менее 2 месяцев у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе [7]. При этом, по данным ВОЗ, это состояние обычно проявляется через 3 месяца после начала острого заболевания и не может быть объяснено альтернативным диагнозом [7].

Теперь не вызывает сомнений то, что постковидный синдром – это серьезная проблема общественного здравоохранения, учитывая, что в настоящее время он затрагивает миллионы людей по всему миру [8]. Управление национальной статистики Великобритании подсчитало, что распространенность симптомов, остающихся после 12 недель, варьировалась от 3 до 11,7%, что оказывало существенное негативное влияние на социальную и профессиональную жизнь, а также на повседневную деятельность [5]. Поскольку жалобы, о которых сообщалось, могут совпадать с несколькими другими состояниями, которые конкретно не связаны с COVID-19 (например, обострение ранее существовавших хронических заболеваний), сохраняется значительная неопределенность в отношении причин возникновения длительных симптомов. По сути, у людей могут проявляться симптомы после повреждения органов, развившегося во время острой фазы заболевания, в то время как другие испытывают новые симптомы после легкой инфекции без каких-либо признаков приобретенного повреждения органов или тканей [9–11]. Таким образом, понимание детерминант и регуляторов патологии COVID-19 и постковидного синдрома является важной клинической задачей, решение которой даст возможность лучше справляться с будущими вариантами и волнами пандемии.

Согласно накопленным данным, COVID-19 часто связан с дисгомеостазом железа [12]. Последнее, в свою очередь, ассоциировано с тяжестью острого заболевания и выздоровлением от COVID-19 [13]. Железо необходимо для нормальной клеточной и физиологической функции. Низкий уровень железа может привести к анемии, тогда как высокий уровень вызывает чрезмерный окислительный стресс, который повреждает клетки/органы. Интересно, что как низкий, так и высокий уровень железа в организме увеличивают риск инфекции [14]. В совокупности эти аспекты показывают важность гомеостаза железа в организме. Дисгомеостаз железа наблюдается при нескольких патологиях, включая респираторные заболевания и легочный фиброз, которые связаны с более высоким уровнем железа в легких [12, 15, 16]. Сценарий низкого уровня железа в организме и более высокого уровня железа в тканях был связан с более низкой функцией легких у женщин в возрасте 20–49 лет [17]. Кроме того, картина высокого уровня ферритина в сыворотке крови, но низкого уровня сывороточного железа и трансферрина в течение 3 дней после поступления в отделение интенсивной терапии может наблюдаться более чем у 75 % пациентов в критическом состоянии [14], что указывает на важность железа и связанных с ним белков в данной ситуации, при этом критическое течение заболевания наблюдается в случаях COVID-19. Также исследования показали, что уровень железа в сыворотке был ниже нормального диапазона примерно у 90 % госпитализированных пациентов с COVID-19 [18, 19]. По данным T. Sonnweber et al. [20], при наблюдении за пациентами с COVID-19 (n=109) от легкой до критической степени, большинство из которых получали стационарное лечение, было выявлено, что через 60 дней после начала заболевания у 38 % пациентов по-прежнему присутствовала гиперферритинемия, у 30 % пациентов все еще наблюдался дефицит железа, а у 9 % была анемия, в основном классифицируемая как анемия воспаления. Позже (опубликовано в июне 2022 г.) этой же группой ученых были представлены данные (n=108) более длительного наблюдения (60, 100, 180 и 360 дней после начала заболевания), которые показали, что анемия воспаления была преобладающей чертой в раннем периоде после острого периода наблюдения, тогда как фенотип анемии сместился в сторону железодефицитной анемии (ЖДА) и комбинации ЖДА и дефицита железа до 360 дней наблюдения [13]. При этом распространенность анемии со временем снизилась, но дисгомеостаз железа оставался частым явлением на протяжении всего исследования [13].

Таким образом, предполагается тесная связь между гомеостазом железа, COVID-19 и постковидным синдромом. Учитывая важность и актуальность данной проблемы, приводим случай из клинической практики, в котором у пациентки с постковидным синдромом был выявлен дефицит железа, а лечение данного состояния привело к улучшению общего самочувствия и регрессированию симптоматики.

Клинический случай

Пациентка Е., 46 лет, домохозяйка, обратилась 16 июня 2022 г. в поликлинику по месту жительства в связи с жалобами на:

- общую слабость, неспособность полноценно отдохнуть;
- повышенную утомляемость, усталость и головокружение, возникающие преимущественно перед началом менструаций;
- плохую переносимость физических нагрузок.

Анамнез болезни. Из анамнеза стало известно, что в октябре 2021 г. пациентка находилась на стационарном лечении в связи с подтвержденным случаем инфекции COVID-19 среднетяжелого течения с двухсторонним поражением легких до 20 % по данным компьютерной томографии. После проведенного лечения больная была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями дальнейшего амбулаторного наблюдения у участкового врача-терапевта. Спустя 3 месяца после выписки из стационара пациентка стала отмечать появление таких симптомов, как усталость и быстрая утомляемость, к специалистам не обращалась. Через 4 месяца после первой госпитализации, в феврале 2022 г., у больной вновь была верифицирована инфекция COVID-19. В связи с легким течением заболевания пациентка не была госпитализирована – наблюдалось амбулаторно. На протяжении последующих 4 месяцев больная стала отмечать прогрессирование общей усталости и слабости, появление выше указанных жалоб, в связи с чем и обратилась в поликлинику.

Анамнез жизни. В детском возрасте перенесла корь, ветряную оспу, во взрослом возрасте – хронический гастродуоденит, ассоциированный с *H. pylori*, последнее обострение 8 лет назад, проводилась эрадикационная терапия с положительным терапевтическим эффектом; пациентка наблюдается у гастроэнтеролога, соблюдает диету (при этом, со слов, в рационе питания часто отсутствуют мясные продукты); при проведении плановой эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) 3 года назад патологии выявлено не было. За последние годы потери веса не отмечает. Эпизоды, связанные с ознобами, носовыми кровотечениями, кровоточивостью десен, появлением гематом нетравматического генеза отрицает. Случаи гематохезии, мелены, гематурии, желтухи и печеночной недостаточности в анамнезе не фиксируются. Наличие эпизодов обесцвеченного стула, мочи темного цвета отрицает. Гинекологический анамнез: 2 беременности, аборт не было, 2 неосложненных срочных родов; менструации регулярные по 5–7 дней, болезненные в первые 2 дня, обильные, цикл 26–28 дней; аномальных кровотечений не отмечалось; в июне 2021 г. выполнена маммография – со слов, без патологии. Острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, вирусные гепатиты, вирус иммунодефицита человека, туберкулез отрицает. Травм и операций, со слов пациентки, не было. Аллергологический анамнез не отягощен. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. Профессиональные вредности отрицает. Наследственность не отягощена.

Объективный статус в момент обращения: состояние удовлетворительное. Рост 158 см, вес 72 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 29 кг/м²; окружность талии (ОТ) – 85 см. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы бледные, цианоза нет, видимые слизистые чистые, обычной окраски; периферические лимфоузлы не пальпируются; отеков нет. Органы дыхания: грудная клетка правильной формы, частота дыхательных движений 16 в мин., дыхание равномерное; над легкими легочный перкуторный звук; при аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов, крепитаций, шумов нет. Сатурация кислорода – 97%. Органы кровообращения: сердечного горба нет, верхушечный толчок не пальпируется, пульс 105 ударов в минуту, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление (АД) на правом плече 107/67 мм рт. ст., АД на левом плече 105/70 мм рт. ст. При аускультации: тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Пульсация артерий стоп сохранена, шумов в проекции сонных артерий нет. Ортостатических изменений гемодинамических параметров не выявлено. Органы пищеварения: глотание не затруднено; не ярко выраженная гиперемия в дистальной области зева; язык нормальной окраски, влажный, в области корня обложен желтоватым налетом; при аускультации живота выслушивается перистальтика; при пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется у края реберной дуги, при перкуссии вертикальный размер печени по срединно-ключичной линии 10 см, свободной жидкости в брюшной полости нет; селезенка не пальпируется. Мочеполовая система: поясничная область не изменена, почки не пальпируются, поясничная область при поколачивании безболезненная с обеих сторон. Нейроэндокринная система: сознание ясное, память сохранена, менингеальные знаки не выявляются, черепно-мозговая иннервация в норме, объем и сила в конечностях в полном объеме сохранены; в позе Ромберга устойчива; состояние чувствительной сферы – повышенный психоэмоциональный фон; щитовидная железа мягко-эластичной консистенции, не увеличена, подвижна при глотании, при пальпации безболезненна.

В связи с выявленными признаками сидеропенического и анемического синдрома и факторами риска развития дефицита железа (жалобы на головокружение, плохую переносимость физических нагрузок, усталость и повышенную утомляемость, возникающую преимущественно перед началом менструаций, ограничение мясных продуктов в рационе, особенность гинекологического анамнеза, включающая болезненные и обильные менструации, и выявленная на осмотре бледность кожных покровов, гипотония и тахикардия) был выставлен следующий *предварительный диагноз*:

- Основной: U09.9 – состояние после COVID-19. Постковидный синдром.
- Осложнения: дефицит железа? железодефицитная анемия?
- Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, ассоциированный с *H. pylori* (эрадикационная терапия и последнее обострение в 2014 г.). Избыточная масса тела, абдоминальное ожирение.

План лабораторного и инструментального обследования был составлен в соответствии с Российскими временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 16; 18.08.2022) [21] и клиническими рекомендациями «Железодефицитная анемия» (2021) [22] и включал следующее: клинический анализ крови с лейкоформулой и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ); биохимический анализ крови, включая показатели обмена железа (ферритин, трансферрин, железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС), сывороточное железо и коэффициент насыщения трансферрина железом) и уровень С-реактивного белка; общий анализ мочи; рентгенография органов грудной полости; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, щитовидной железы; электрокардиография (ЭКГ).

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

Клинический анализ крови: гемоглобин – 101 г/л, эритроциты – $4,55 \cdot 10^{12}$ /л, ретикулоциты – 0,8 %, гематокрит – 33,3 %, цветовой показатель – 0,67, средний объем эритроцита – 73 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците – 22 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците – 303 г/л, ширина распределения эритроцитов – 27,3 %, тромбоциты – $362 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты – $6,37 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы – 45 %, базофилы – 0,8 %, эозинофилы – 3,2 %, лимфоциты – 35,2 %, моноциты – 8,4 %, СОЭ (по Вестергрену) – 19 мм/час.

Заключение: отмечаются признаки анемии в виде снижения уровня гемоглобина, гематокрита, анизоцитоза и увеличения СОЭ; снижение цветового показателя, средней концентрации и среднего содержания гемоглобина в эритроците (гипохромия), а также микроцитоз свидетельствуют о наличии дефицита железа и ЖДА.

Биохимический анализ крови: общий белок – 78 г/л, общий билирубин – 13,2 мкмоль/л, аланин-аминотрансфераза – 27 ед/л, аспартат-трансаминаза – 20,5 ед/л, креатинин – 81,4 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ: 75 мл/мин/1,73м²), мочевины – 4 ммоль/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л, общий холестерин – 4,03 ммоль/л, триглицериды – 0,8 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 2,5 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,2 ммоль/л, натрий – 138,7 ммоль/л, калий – 4,49 ммоль/л, хлор – 104,5 ммоль/л, гаптоглобин – 110 мг/дл, фолиевая кислота – 22 нг/мл, цианокобаламин – 197 пмоль/л, С-реактивный белок – 2,1 г/л.

Заключение: дефицит фолиевой кислоты и цианокобаламина, повышение уровня С-реактивного белка отсутствует, в других биохимических параметрах без значимых отклонений.

Биохимический анализ крови (показатели обмена железа): сывороточное железо – 8,9 мкмоль/л, ферритин – 5,7 мкг/л, ОЖСС – 87 мкмоль/л, трансферрин – 3,1 г/л, коэффициент насыщения трансферрина железом – 17 %.

Заключение: снижение уровня сывороточного железа, коэффициента насыщения трансферрина железом, исто-

щение тканевых запасов железа (ферритин) на фоне повышения ОЖСС и уровня трансферрина свидетельствуют о наличии у пациентки абсолютного дефицита железа.

Общий анализ мочи: без отклонений от нормальных значений.

ЭКГ (12 отведений): синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 103 удара в минуту; нормальное положение электрической оси сердца.

Рентгенография органов грудной полости: легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений, легочный рисунок не деформирован; корни не расширены; диафрагма четкая, обычно расположена, латеральные синусы свободные; тень средостения не смещена, не расширена; тень сердца не увеличена.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, щитовидной железы: патологии не выявлено.

В связи с поиском возможного источника кровотечения и выявления сопутствующей патологии, вероятных причин мальабсорбции пациентке также была назначена консультация гастроэнтеролога, по рекомендациям которого проведены ЭГДС и колоноскопия.

ЭГДС с мультифокальной биопсией желудка с оценкой по классификации OLGA и определением *H. pylori*: хронический неатрофический гастрит, *H. pylori* отрицательный.

Колоноскопия: патологии не выявлено.

Таким образом, на основании клинко-гематологической картины заболевания и наличия лабораторных доказательств абсолютного дефицита железа у пациентки была верифицирована ЖДА средней степени тяжести. В основе генеза ЖДА можно выделить несколько факторов, а именно алиментарный дефицит железа, потери железа вследствие кровопотери (при обильных менструациях) и, вероятно, дисгомеостаз железа, ассоциированный с постковидным синдромом.

Диагноз. Основной: D 50.8 – железодефицитная анемия средней степени тяжести смешанного генеза.

Фоновый: U 09.9 – состояние после COVID-19. Постковидный синдром.

Сопутствующие заболевания: хронический неатрофический гастрит, не ассоциированный с *H. pylori*. Избыточная масса тела, абдоминальное ожирение.

Лечение. Основной целью лечения дефицита железа и ЖДА является восполнение запасов железа (целевой уровень ферритина сыворотки > 30 мкг/л) и нормализация концентрации гемоглобина (целевой уровень у женщин 120–140 г/л) при наличии анемии [22]. Согласно Российским клиническим рекомендациями «Железодефицитная анемия» (2021) [22] с целью возмещения дефицита железа в организме, лечения и профилактики ЖДА в качестве стартовой терапии рекомендовано назначение препаратов железа в лекарственной форме для перорального применения. При этом лечебную тактику принято разделять на несколько этапов:

1-й этап – купирование анемии: максимальные дозы препаратов железа (согласно ВОЗ оптимальная доза составляет 120 мг в сутки) до нормализации уровня гемоглобина, сывороточного железа и появления нормоцитоза; длительность лечения до 3 недель;

2-й этап – купирование тканевого дефицита железа: применение половинных доз препаратов железа от 2–3 до 6–12 месяцев под контролем уровня ферритина сыворотки крови;

3-й этап – профилактика рецидивов: поддерживающая (прерывистая) терапия по 6–7 дней в месяц препаратами железа в максимальной дозе.

Наиболее часто используемой пероральной формой препарата железа является препарат двухвалентного железа, в частности сульфат железа, поскольку двухвалентное железо лучше усваивается, чем трехвалентное, и обладает высоким уровнем эффективности. Кроме того, наличие таблетированных форм препарата сульфата железа с замедленным высвобождением позволяет повысить переносимость и комплаенс пациентов к терапии. Также дополнительные компоненты, такие как витамин С/аскорбиновая кислота, которые могут содержаться в препаратах железа, способны влиять на его биодоступность, увеличивая ее.

В связи с этим пациентке была назначена ферротерапия препаратом «Сорбифер Дурулес» (EGIS Pharmaceuticals, Венгрия), содержащим в одной таблетке, покрытой пленочной оболочкой, 100 мг сульфата железа и 60 мг аскорбиновой кислоты. Схема лечения была следующей:

- 1–5-й день по 1 таблетке 1 раз в сутки (100 мг сульфата железа в день);
- 6-й день – 2 месяца по 1 таблетке 2 раза в сутки до нормализации уровня гемоглобина >120 г/л (200 мг сульфата железа в день);
- 3–6 месяцев по 1 таблетке 1 раз в сутки до нормализации уровня ферритина > 30 мкг/л (100 мг сульфата железа в день).

При этом следует отметить, что за счет наличия уникального полимерного матрикса «Дурулес» обеспечивается длительное и постепенное высвобождение активного вещества, позволяющее нивелировать пиковые концентрации железа в просвете кишечника. Последнее способствует профилактике развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Результаты лечения. Пациентка Е. повторно посетила клинику через 3 недели от начала терапии. Состояние здоровья значительно улучшилось: регрессировали жалобы на усталость перед менструацией и головокружение. Побочных эффектов от проводимой терапии не зафиксировано.

Объективный статус при осмотре: пульс симметричный, ритмичный, ЧСС 76 ударов в минуту, не напряжен, удовлетворительного наполнения. АД на правом плече 120/75 мм рт. ст., АД на левом плече 120/70 мм рт. ст. (переносит хорошо). Пастозности и периферических отеков нет. По остальным системам и органам без особенностей.

Лабораторные данные: клинический анализ крови – гемоглобин 125 г/л на фоне терапии препаратом железа, ретикулоциты 5 %; в биохимическом анализе крови наблюдается повышение уровня сывороточного железа до 20 мкмоль/л и ферритина до 21 мкг/л (10–120 мкг/л).

Таким образом, на фоне терапии препаратом железа самочувствие пациентки улучшилось, отмечается позитивная динамика лабораторных и инструментальных показателей (нормализация уровня гемоглобина, увеличение уровня ферритина, нормализация гемодинамических показателей).

Выводы. Данный случай ЖДА демонстрирует влияние COVID-19 на уровень железа и развитие ЖДА. Появление у пациентки жалоб на снижение толерантности к физической активности через 3 месяца после COVID-19 свидетельствует о вероятном развитии анемии как элемента постковидного синдрома. В связи с этим для профилактики тяжелого течения, рецидивов COVID-19 и развития постковидного синдрома необходимо своевременно выявлять и лечить пациентов с дефицитом железа.

Гомеостаз железа и COVID-19

Гомеостаз железа регулируется различными факторами, включая эритропоэз, гипоксию и воспаление [13]. При COVID-19 часто обнаруживается нарушение регуляции гомеостаза железа, что связано с индукцией провоспалительных сигнальных путей, таких как интерлейкин-6 – преобразователь сигнала и активатор каскада транскрипции 3 (с англ. signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) [23–26]. Экспрессия интерлейкина-6 обычно высока во время острого COVID-19, особенно при тяжелом течении заболевания, и индуцирует выработку гепсидина.

Гепсидин служит основным регулятором гомеостаза железа, поскольку он блокирует экскрецию клеточного железа посредством деградации единственного клеточного экспортера двухвалентного железа ферропортина-1 [27]. Последнее приводит к снижению усвоения пищевого железа в двенадцатиперстной кишке, секвестрации железа в моноцитарно-макрофагальной системе и увеличению продукции основного клеточного белка-депо железа – ферритина [27]. Хотя эта адаптация является неотъемлемой частью «пищевого» иммунитета и может препятствовать вирулентности SARS-CoV-2, она также имеет некоторые недостатки, поскольку персистирующая депривация усвоения железа приводит к нарушению кроветворения [28]. Соответственно, как анемия воспаления, так и ЖДА часто обнаруживаются при тяжелом течении COVID-19 и могут способствовать заболеваемости и смертности от острого заболевания [20, 23, 29, 30]. Кроме того, локальное накопление железа, например, в воспаленной легочной или сердечной ткани, может способствовать повреждению органов, связанному с COVID-19. Перегрузка локальных железосвязывающих белковых возможностей способствует появлению свободного двухвалентного железа, которое катализирует образование токсичных радикалов посредством реакции Фентона, тем самым способствуя повреждению тканей [31]. Гистологические оценки показали накопление железа при вызванном COVID-19 фиброзе легких и повреждении миокарда левого желудочка пациентов, умерших от COVID-19 [32, 33].

Высокая распространенность дисгомеостаза железа при COVID-19 была обнаружена на раннем этапе, поскольку гипоферремия и гиперферритинемия

часто обнаруживаются у пациентов с COVID-19 [34, 35]. В частности, тяжелое течение COVID-19 обычно связано с гиперферритинемией, а дисгомеостаз железа является фактором риска неблагоприятного исхода COVID-19 [13, 36]. Вместе с тем в настоящее время точные патогенетические механизмы развития COVID-19-ассоциированных изменений гомеостаза железа не определены. Также неизвестно, являются ли связанные с COVID-19 изменения в гомеостазе железа только отражением процесса адаптации к острой инфекции или SARS-CoV-2 сам по себе взаимодействует с гомеостазом железа, и, таким образом, дисгомеостаз железа является патогномичным признаком COVID-19. Последняя теория подтверждается наблюдением, что гиперферритинемия может быть непропорционально высокой во время COVID-19 и не может быть объяснена исключительно индукцией воспаления. В этом контексте недавно было показано, что фрагмент шиповидного белка SARS-CoV-2, который называется «ковидин», может имитировать биологическую функцию гепсидина и изменять гомеостаз железа независимо от триггеров воспаления [32]. Кроме того, SARS-CoV-2 инфицирует клетки-предшественники эритроцитов, поэтому высокая распространенность анемии во время острого течения COVID-19 может быть связана не только с системной воспалительной реакцией, но и с изменением обмена железа, связанным с SARS-CoV-2 и синтезом гемоглобина в костном мозге [29, 37, 38]. С другой стороны, тяжелая форма COVID-19 связана с массивным образованием гамма-интерферона, что индуцирует образование ферритина, что также наблюдается при в чем-то похожем, но патофизиологически отличающемся синдроме гемофагоцитоза [39, 40]. Кроме того, противовоспалительное лечение значительно улучшает дисгомеостаз железа при COVID-19, подтверждая теорию преимущественно вызванного воспалением изменения гомеостаза железа при COVID-19 [29]. Наконец, роль гиперферритинемии при COVID-19 по-прежнему связана со многими неясностями. Ферритин является наиболее важным белком-депо клеточного железа и индуцируется как загрузкой клеточного железа, так и воспалительными цитокинами [41]. В то время как роль внутриклеточного ферритина в хранении железа и клеточной секвестрации железа хорошо изучена, физиологическая роль сывороточного ферритина и особенно гиперферритинемии во время инфекции остается неясной. Некоторые утверждают, что гиперферритинемия может быть просто «невинным наблюдателем», эта теория подвергается сомнению в связи с наблюдением различных иммунологических функций субъединицы Н-ферритина, включая иммуномодулирующие и тканепротективные функции [25, 34, 42, 43]. Например, ферритин сам по себе может проявлять провоспалительную активность и способствовать гипервоспалению во время COVID-19 [13].

Принимая во внимание эти неясности в отношении дисгомеостаза железа, связанного с COVID-19, в ряде исследований изучалась роль гомеостаза железа и кровотока во время острого COVID-19, раннего постострого

периода наблюдения после COVID-19 [13, 20, 23, 29] и постковидного синдрома. В результате сообщалось о значительном прогностическом влиянии дефицита железа и анемии при остром COVID-19 и постковидном синдроме и связи персистирующего воспаления, дисгомеостаза железа и нарушения восстановления легких в раннем постостром периоде наблюдения после COVID-19.

Заключение

Проблема дефицита железа, его диагностики и лечения у пациентов с COVID-19 и постковидным синдромом является чрезвычайно сложной и неопределенной. Многие патогенетические аспекты взаимосвязи гомеостаза железа и COVID-19 еще предстоит определить. Тем не менее по имеющимся данным уже можно сделать вывод, что последствия от COVID-19 на обмен железа существуют и они могут поддаваться коррекции. Так, своевременное выявление факторов риска развития дефицита железа и анализ клинической картины у пациентов, перенесших COVID-19, позволяют в кратчайшие сроки назначить необходимое лабораторное и инструментальное обследование, позволяющее выявить признаки анемического синдрома и провести дифференциальную диагностику между ЖДА и анемией хронических заболеваний. Тактика ведения пациентов с дефицитом железа/ЖДА и постковидным синдромом соответствует таковой, как и при его отсутствии. При этом важно, что применение пероральных препаратов железа, в частности, как было показано в клиническом случае – препарата сульфата железа «Сорбифер Дурулес» (EGIS Pharmaceuticals, Венгрия), позволяет добиться оптимальных терапевтического и клинического эффектов наряду с хорошей переносимостью и профилем безопасности.

Список литературы / References

1. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / под ред. проф. П. А. Воробьева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021;7–8:3–96. *Rekomendacii po vedeniyu bol'nyh s koronavirusnoj infekciej COVID-19 v ostroj faze i pri postkovidnom sindrome v ambulatornykh usloviyakh / pod red. prof. P. A. Vorob'eva. Problemy standartizacii v zdravooohranenii. 2021;7–8:3–96 (in Russ.).* <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>
2. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(5):297–310. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>
3. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.* 2021;27(4):626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
4. Yong SJ, Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. *Rev. Med. Virol.* 2022;32(4): e2315. <https://doi.org/10.1002/rmv.2315>
5. Ayoubkhani D, Pawelek P, Gaughan C. Technical article: Updated estimates of the prevalence of post-acute symptoms among people with coronavirus (COVID-19) in the UK: 26 April 2020 to 1 August 2021. Office for National Statistics. 2021 Sep 16. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/technicalarticleupdatedestimatesoftheprevalenceofpostacutesymptomsamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk/26april2020to1august2021>
6. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) Guidance. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Available at: www.nice.org.uk/guidance/NG188
7. WHO (World Health Organization). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. (WHO); 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
8. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med.* 2022;54(1):1473–1487. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2076901>
9. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 2020;26(8):1200–1204. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>

10. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Post-acute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect. Dis.* 2020;7(12): ofaa509. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>
11. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
12. Suriawinata E, Mehta KJ. Iron and iron-related proteins in COVID-19. *Clin. Exp. Med.* 2022;1–23. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00851-y>
13. Sonnweber T, Grubwieser P, Sahanic S. et al. The Impact of Iron Dyshomeostasis and Anaemia on Long-Term Pulmonary Recovery and Persisting Symptom Burden after COVID-19: A Prospective Observational Cohort Study. *Metabolites.* 2022;12(6):546. <https://doi.org/10.3390/metabo12060546>
14. Litton E, Lim J. Iron Metabolism: An Emerging Therapeutic Target in Critical Illness. *Crit Care.* 2019;23(1):81. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2373-1>
15. Ali MK, Kim RY, Brown AC. et al. Critical role for iron accumulation in the pathogenesis of fibrotic lung disease. *J. Pathol.* 2020;251(1):49–62. <https://doi.org/10.1002/path.5401>
16. Carota G, Ronisvalle S, Panarello F, Tibullo D, Nicolosi A, Li Volti G. Role of Iron Chelation and Protease Inhibition of Natural Products on COVID-19 Infection. *J. Clin. Med.* 2021;10(11):2306. <https://doi.org/10.3390/jcm10112306>
17. Brigham EP, McCormack MC, Takemoto CM, Matsui EC. Iron status is associated with asthma and lung function in US women. *PLoS One.* 2015;10(2): e0117545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117545>
18. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Serum Iron Level as a Potential Predictor of Coronavirus Disease 2019 Severity and Mortality: A Retrospective Study. *Open Forum Infect. Dis.* 2020;7(7): ofaa250. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa250>
19. Nai A, Loré NI, Pagani A. et al. Hepcidin levels predict Covid-19 severity and mortality in a cohort of hospitalized Italian patients. *Am. J. Hematol.* 2021;96(1): E32–E35. <https://doi.org/10.1002/ajh.26027>
20. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S. et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res.* 2020;21(1):276. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01546-2>
21. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации, утвержденные Минздравом РФ. Версия 16 (18.08.2022).
Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации, утвержденные Минздравом РФ. Версия 16 (18.08.2022) (in Russ.). Режим доступа: https://static001.mindzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf
22. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации, утвержденные Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2021.
Zhelezodefitsitnaya anemiya. Klinicheskie rekomendacii, utverzhdennye Nauchno-prakticheskim sovetom Minzdrava RF, 2021 (in Russ.). Режим доступа: https://cr.mindzdrav.gov.ru/recomend/669_1
23. Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barkert R. et al. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *J. Clin. Med.* 2020;9(8):2429. <https://doi.org/10.3390/jcm9082429>
24. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood.* 2006;108(9):3204–3209. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-027631>
25. Girelli D, Marchi G, Busti F, Vianello A. Iron metabolism in infections: Focus on COVID-19. *Semin Hematol.* 2021;58(3):182–187. <https://doi.org/10.1053/j.semin-hematol.2021.07.001>
26. Liu T, Zhang J, Yang Y. et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol. Med.* 2020;12(7): e12421. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012421>
27. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J. Mol. Sci.* 2021;22(12):6493. <https://doi.org/10.3390/ijms22126493>
28. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40–50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
29. Lanser L, Burkert FR, Bellmann-Weiler R. et al. Dynamics in Anemia Development and Dysregulation of Iron Homeostasis in Hospitalized Patients with COVID-19. *Metabolites.* 2021;11(10):653. <https://doi.org/10.3390/metabo11100653>
30. Kilerick M, Ucal Y, Serdar M, Serter M, Ozpinar A, Schweigert FJ. Zinc protoporphyrin levels in COVID-19 are indicative of iron deficiency and potential predictor of disease severity. *PLoS One.* 2022;17(2): e0262487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262487>
31. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitro-stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2013;65:1174–1194. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.001>
32. Gupta Y, Maciorowski D, Medernach B. et al. Iron dysregulation in COVID-19 and reciprocal evolution of SARS-CoV-2: Natura nihil frustra facit. *J. Cell. Biochem.* 2022;123(3):601–619. <https://doi.org/10.1002/jcb.30207>
33. Baier MJ, Wagner S, Hupf J. et al. Cardiac iron overload promotes cardiac injury in patients with severe COVID-19. *Infection.* 2022;50(2):547–552. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01722-6>
34. Chen G, Wu D, Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020;130(5):2620–2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
35. Hippchen T, Altamura S, Muckenthaler MU, Merle U. Hypoferremia is Associated With Increased Hospitalization and Oxygen Demand in COVID-19 Patients. *Hemisphere.* 2020;4(6): e492. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000492>
36. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z. et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J. Autoimmun.* 2022;126:102778. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102778>
37. Kronstein-Wiedemann R, Stadtmüller M, Traikov S. et al. SARS-CoV-2 Infects Red Blood Cell Progenitors and Dysregulates Hemoglobin and Iron Metabolism. *Stem. Cell. Rep.* 2022;18(5):1809–1821. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10322-8>
38. Mancilha EMB, Oliveira JSR. SARS-CoV-2 association with hemoglobin and iron metabolism. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2021;67(9):1349–1352. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210555>
39. Kim YM, Shin EC. Type I and II interferon responses in SARS-CoV-2 infection. *Exp. Mol. Med.* 2021;53(5):750–760. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00592-0>
40. Pachlopnick Schmid J, Ho CH, Chrétien F. et al. Neutralization of IFN γ depletes haemophagocytosis in LCMV-infected perforin- and Rab27a-deficient mice. *EMBO Mol. Med.* 2009;1(2):112–124. <https://doi.org/10.1002/emmm.200900009>
41. Kell DB, Preterius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6(4):748–773. <https://doi.org/10.1039/c3mt00347g>
42. Mancini F, Cattaneo GM, Capelli P. Serum ferritin levels in inflammation: a retrospective comparative analysis between COVID-19 and emergency surgical non-COVID-19 patients. *World J. Emerg. Surg.* 2021;16(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00354-3>
43. Haschka D, Tymoszyk P, Petzer V. et al. Ferritin H deficiency deteriorates cellular iron handling and worsens Salmonella typhimurium infection by triggering hyperinflammation. *JCI Insight.* 2021;6(13): e141760. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141760>

Статья поступила / Received 24.10.22

Получена после рецензирования / Revised 28.10.22

Принята в печать / Accepted 31.10.22

Сведения об авторах

Полякова Ольга Александровна, к.м.н., ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси¹.
E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-0491-8823

Клепикова Мария Викторовна, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси¹.
E-mail: pelageam@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0003-4258-1889

Долдо Николай Михайлович, врач-кардиолог, заведующий терапевтическим отделением². E-mail: Kolj.spb@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-2546-1340

Исаакян Юрий Арсенович, студент 5-го курса, персонализированная медицина³. E-mail: yuri.isaakyan@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-7614-2836

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси¹.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-0795-8225

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

² Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Россия, Москва

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

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

Для цитирования: Полякова О. А., Клепикова М. В., Долдо Н. М., Исаакян Ю. А., Остроумова О. Д. Дефицит железа и постковидный синдром: клинический случай. Медицинский алфавит. 2022; (25): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-34-40>.

About authors

Polyakova Olga A., Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi¹.
E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-0491-8823

Klepikova Mariya V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi¹.
E-mail: pelageam@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0003-4258-1889

Doldo Nikolay M., cardiologist, head of the therapeutic department².
E-mail: Kolj.spb@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-2546-1340

Isaakyan Yuri A., 5th year student, Personalized medicine³.
E-mail: yuri.isaakyan@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-7614-2836

Ostroumova Olga D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M. S. Vovsi¹.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-0795-8225

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² Private healthcare institution «Central clinical hospital of the medicine of the Russian Railways», Russian Federation, Moscow

³ The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

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

For citation: Polyakova O. A., Klepikova M. V., Doldo N. M., Isaakyan Yu. A., Ostroumova O. D. Iron deficiency and postcovid syndrome: a clinical case. *Medical alphabet.* 2022; (25): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-34-40>.



Эндокринные нарушения, ассоциированные с COVID-19. Надпочечниковая недостаточность

Н. В. Орлова^{1,2}, А. А. Печерских^{1,3}, Е. Н. Черенкова³, М. С. Журавлева¹

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора, Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

COVID-19 оказывает негативное воздействие не только на дыхательную систему, но и на другие органы и системы, в т.ч. эндокринную. Описаны случаи поражения гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, гонад и поджелудочной железы. Гипокортицизм у больных COVID-19 может быть обусловлен разными причинами: повреждение эндотелия надпочечников, кровоизлияния и инфаркты. Надпочечниковая недостаточность у пациентов с COVID-19 способна оказывать негативное влияние на прогноз коронавирусной инфекции. Приведен клинический случай первичной надпочечниковой недостаточности. Больной в течение 2 месяцев трижды был госпитализирован с жалобами на диспепсические явления, похудание. Резкое нарастание жалоб отмечено после перенесенного COVID-19. Диагноз надпочечниковой недостаточности предположили после появления специфической коричневой окраски кожных покровов. Гипокортицизм подтвержден лабораторно. Случаи развития первичной адреналовой недостаточности после перенесенного COVID-19 могут вызывать затруднения в диагностике, т.к. клинические проявления сходны с явлениями постковидного синдрома в виде астенического синдрома: слабости, снижения аппетита, снижения веса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, гипокортицизм, первичная адреналовая недостаточность, патогенез, диагностика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Endocrine disorders associated with COVID-19. Adrenal insufficiency

N. V. Orlova^{1,2}, A. A. Pecherskikh^{1,3}, E. N. Cherenkova³, M. S. Zhuravleva¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia

SUMMARY

COVID-19 has a negative impact not only on the respiratory system, but also on other organs and systems, including the endocrine. Cases of lesions of the hypothalamus, pituitary gland, thyroid gland, adrenal glands, gonads and pancreas are described. Hypocorticism in COVID-19 patients can be caused by various reasons: damage to the adrenal endothelium, bilateral hemorrhages and heart attacks. Adrenal insufficiency in patients with COVID-19 can have a negative impact on the prognosis of coronavirus infection. A clinical case of primary adrenal insufficiency is presented. The patient was hospitalized three times within 2 months with complaints of dyspeptic phenomena, weight loss. A sharp increase in complaints was noted after the transferred COVID-19. The diagnosis of adrenal insufficiency was assumed after the appearance of a specific brown color of the skin. Hypocorticism has been confirmed in the laboratory. Cases of primary adrenal insufficiency after COVID-19 can cause difficulties in diagnosis, because clinical manifestations are similar to the phenomena of post-ovoid syndrome in the form of asthenic syndrome: weakness, decreased appetite, weight loss.

KEYWORD: COVID-19, hypocorticism, primary adrenal insufficiency, pathogenesis, diagnosis.

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

Актуальность

Надпочечниковая недостаточность — клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников. Ведущей лабораторной характеристикой является снижение кортизола — основного гормона из группы глюкокортикоидов. Задача кортизола — оказывать противовоспалительное и иммунодепрессивное действие в стрессовых ситуациях для организма. Глюкокортикоиды поддерживают водно-электролитный обмен, повышают концентрацию глюкозы крови, повышают катаболизм белков в различных тканях, стимулируют анаболизм белков в печени, участвуют в костном обмене. Причинами первичной надпочечниковой недостаточности являются разрушение коры надпочечников при кровоизлияниях, травмах, аутоиммунных процессах, бактериальных, вирусных и грибковых инфекциях, амилоидозе и гемохроматозе, поражении надпо-

чечников метастазами. Вторичная адреналовая недостаточность обусловлена снижением активирующей способности адренокортикотропного гормона (АКТГ) за счет нарушений функции гипофиза или гипоталамуса. Клиническая картина проявляется диспепсическими расстройствами (тошнота, рвота, диарея); гипогликемией; снижением веса; слабостью; гипотензией; гипонатриемией и гиперкалиемией. Отличительным симптомом в клинике первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности является характерная коричневая пигментация кожи и слизистых [1].

Надпочечниковая недостаточность впервые описана англичанином Аддисоном в 1855 г. и получила одноименное название. Гипокортицизм поражает 4 человека на 1000 000 населения ежегодно, имеет стертую клиническую картину, что определяет сложности диагностики [2]. Болезнь

Аддисона имеет хроническое течение с продолжительным «молчащим» доклиническим периодом, так как дефицит кортизола может не проявляться месяцами или даже годами без необходимого стрессорного воздействия на организм. Выделяют следующие периоды заболевания: потенциальный, субклинический, клинический. Потенциальный период характеризуется появлением аутоантител на фоне наследственной предрасположенности и отсутствием нарушения функции коры надпочечников. В субклиническом периоде происходит увеличение активности ренина плазмы при нормальных или низких показателях альдостерона, затем, от нескольких месяцев до нескольких лет, отмечается снижение выброса кортизола на введение АКТГ, а позже – стойкое увеличение уровня АКТГ и снижение кортизола [3].

Провоцирующим фактором у людей с генетической предрасположенностью может послужить инфекция, например, COVID-19, вызываемая *SARS-CoV-2* – РНК-содержащим вирусом из семейства коронавирусов. Зачастую рецептором для *SARS-CoV-2* является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2). АПФ-2 широко экспрессируется в различных тканях, в том числе в надпочечниках, что может быть причиной развития внелегочных, а именно эндокринных, осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Описание клинического случая

Пациент Ш., 70 лет, 17.03.2022 г. госпитализирован в стационар с жалобами на слабость, резкое похудание, диспепсические явления. Считает себя больным около года (недомогание, слабость, похудание). За два месяца до последней госпитализации обращался в поликлинику с жалобами на боли в животе, тошноту, рвоту. Получал четырехкомпонентную схему эрадикационной терапии по поводу гастрита. Обследование не проводилось.

С 3.02.2022 г. по 14.02.2022 г. находился на лечении в хирургическом стационаре с жалобами на многократную рвоту, похудание на 20 кг в течение нескольких месяцев, желтуху. Проведена компьютерная томография органов брюшной полости, ЭГДС. В стационаре был выявлен COVID-19, и пациент был переведен в обсервационное отделение. Выписан с диагнозом: антибиотикассоциированный колит. Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (положительный мазок от 07.02.2022 г.).

С 1.03.2022 г. по 6.03.2022 г. был госпитализирован в терапевтическое отделение с диагнозом: эрозивно-геморрагический гастрит с очагами атрофии слизистой. Эрозивный дуоденит. Был проведен онкопоиск, включая лабораторные исследования, УЗИ органов брюшной полости и предстательной железы, рентгенологическое обследование органов грудной клетки, ЭГДС, колоноскопию. Патологии выявлено не было. Состояние пациента было расценено как последствия побочного эффекта проведенной амбулаторно эрадикационной терапии по поводу эрозивного гастрита.

Анамнез жизни: хронических заболеваний, в т.ч. перенесенного острого инфаркта миокарда, сахарного диабета, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, туберкулеза, бронхиальной астмы, у пациента нет. Живет один, жилищные и санитарно-гигиенические условия удовлетворительные. Пенсионер, до пенсии работал водителем. Питание регулярное, сбалансированное. Вредные привычки: отрицает. Отмечает аллергию на амоксициллин (проявляется кожными высыпаниями). Наследственность: не отягощена.



Рисунок 1



Рисунок 2

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, контактен, ориентирован. Пациент астенического телосложения, индекс массы тела 18,9 кг/м² (ИМТ в феврале – 21,2 кг/м²). Температура тела 36,7°C. Кожные покровы коричневого цвета (рис. 1, 2). Сыпь отсутствует. Рубцы отсутствуют. Ногти: форма нормальная, цвет бледно-розовый. Слизистые оболочки обычной физиологической окраски, чистые. Периферические лимфоузлы основных групп не пальпируются. Степень развития мышц удовлетворительная. Тонус симметричен, сохранен. Мышцы безболезненны при пальпации. Кости: деформаций нет, безболезненны при пальпации, безболезненны при поколачивании. Суставы: конфигурация в норме, отека нет, безболезненны при пальпации. Движения в суставах: безболезненны, в полном объеме. Вены шеи не набухшие. Отеков нет. При аускультации легких – жесткое дыхание, отсутствие побочных дыхательных шумов. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Сатурация 98%. Границы сердца в норме. Тоны сердца приглушены. Частота сердечных сокращений 88 уд./мин. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий и безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень и селезенка перкуторно не увеличены.

Физикальные методы обследования

04.02.2022. Ультразвуковое исследование почек, надпочечников, забрюшинного пространства: УЗИ-признаки кист почек.

04.02.2022. Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства: надпочечники в размерах не увеличены. Киста левой почки.

07.02.2022. Эхокардиография: уплотнение стенок аорты, створок аортального, митрального клапанов; незначительная недостаточность трикуспидального клапана.

07.02.2022. Эзофагогастродуоденоскопия: эрозивный дуоденит. Эрозивно-геморрагический гастрит с очагами атрофии слизистой.

01.03.2022. Рентгенография органов грудной клетки: в легких очаговых и инфильтративных теней не выявлено.

04.03.2022. Ультразвуковое исследование предстательной железы

трансректальное: диффузные изменения паренхимы предстательной железы, гиперплазии железы.

04.03.2022. Ультразвуковое исследование мочевого пузыря: УЗ-признаков патологии нет.

05.03.2022. Колоноилеоскопия: патологии не выявлено.

14.03.2022. КТ головного мозга: патологических изменений головного мозга не выявлено. Костных травматических изменений костей свода и основания черепа не выявлено.

15.03.2022. Компьютерная томография органов грудной полости: без очаговых и инфильтративных изменений.

15.03.2022. ЭКГ: синусовый ритм, ЭОС горизонтальная, нарушение внутрижелудочковой проводимости, гипертрофия миокарда левого желудочка.

15.03.2022. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, почек, кисты почек.

21.03.2022. УЗИ щитовидной железы: выраженные диффузные изменения паренхимы и узловое образование левой доли щитовидной железы.

26.03.2022. Компьютерная томография надпочечников: КТ-данные гипотрофии обоих надпочечников. КТ-признаки слабовыраженной билиарной гипертензии. Скопление небольшого количества жидкости в брюшной полости и полости таза.

Анализ проведенных исследований в динамике выявил, что с февраля 2022 года у пациента отмечались изменения лабораторных показателей: снижение гемоглобина, что, по-видимому, обусловлено затяжным периодом заболевания, скудным питанием последние месяцы болезни, рвотой, тошнотой. Изменение показателей уровня натрия, калия, хлора с тенденцией к снижению, что указывает на нарушения водно-электролитных процессов вследствие обезвоживания и влияния эндокринной патологии. Отмечается повышение СРБ и ферритина. КТ-исследование в феврале 2022 года не выявило изменения размеров надпочечников, что свидетельствует, что гипотрофия появилась позже. Учитывая специфический коричневый цвет кожных покровов, предположен диагноз болезнь Аддисона, проведено исследование уровня гормонов.

23.03.2022. Заключение врача-эндокринолога: первичная надпочечниковая недостаточность. Первичный гипотиреоз.

В стационаре пациент находился на щадящем режиме и медикаментозном лечении преднизолоном, метоклопрамидом, натрия хлорида, аллопуринола и железа III гидроксид полимальтозата. Выписан на амбулаторное наблюдение и лечение.

Обсуждение

Приведенный нами клинический случай демонстрирует сложность в постановке диагноза надпочечниковой недостаточности, что обусловлено редкостью патологии. Несмотря на типичные клинические проявления – диспепсические нарушения, снижение веса, водно-электролитные нарушения, – при отсутствии изменения окраски кожных покровов диагноз гипокортицизм поставлен не был. В представленных выписках предыдущих госпитализаций указание на коричневый оттенок кожи отсутствовало. В клиническом течении заболевания обращает на себя внимание длитель-

Клинический анализ крови (24.03.2022)			
Тест	Результат	Ед. изм.	Реф. значения
HGB	88	г/л	126–174
RBC	2,90	10 ¹² /л	3,80–5,80
WBC	2,0	10 ⁹ /л	4,5–10,4
HCT	25,5	%	37,0–51,0
MCH	30,3	пг	27,0–34,0
MCV	87,9	фл	81–103
MCHC	345	г/л	310–360
RDW	12,1	%	12,0–16,0
PLT	205	10 ⁹ /л	150–400
MPV	10,30	фл	7,40–12,00
PCT	0,21	%	0,15–0,55
PDW	11,50	фл	10,00–20,00
NEU,%	65,40	%	47,00–72,00
NEU	1,30	10 ⁹ /л	2,04–5,80
LYM,%	28,6	%	19–37
LYM	0,57	10 ⁹ /л	1,20–3,00
MON,%	6,00	%	3,00–12,00
MON	0,12	10 ⁹ /л	0,30–0,90
EOS,%	0	%	0,5–5,0
EOS	0,00	10 ⁹ /л	0,05–0,70
BASO,%	0,00	%	0,00–1,00
BASO	0,00	10 ⁹ /л	0,00–0,06

Биохимическое исследование крови (24.03.2022)			
Тест	Результат	Ед. изм.	Реф. значения
Общий белок	62,0	г/л	64,0–87,0
Альбумин	38,5	г/л	39,7–49,4
Мочевина	12,8	ммоль/л	1,7–8,3
Креатинин в крови	89,0	ммоль/л	62,0–106,0
Мочевая кислота	595,6	ммоль/л	202–417
Глюкоза	7,50	ммоль/л	4,56–6,38
ЩФ	54,0	Ед/л	0,0–135,0
ЛДГ	134	Ед/л	0–270
Калий	4,62	ммоль/л	3,50–5,30
Натрий	127	ммоль/л	135–147
Железо	9,6	мкмоль/л	10,6–28,3
Ферритин	614,9	нг/мл	30,0–400,0
С-реактивный белок	63,0	мг/л	0,0–5,0

Гормональные исследования (21.03.2022)

Тест	Результат	Ед. изм.	Реф. значения
ТТГ	6,00	мкМЕ/мл	0,27–4,20
T4 (свободный)	1,01	нг/дл	0,93–1,71
Кортизол	1,4	Мкг/дл	6,2–19,4 (утро) 2,3–11,9 (вечер)
АКТГ	741,3	Пг/мл	7,2–63,3

ность нарастания симптомов в течение года и усиление их выраженности после перенесенного COVID-19. Инфекция COVID-19 в данном случае явилась стрессорным воздействием, приведшим к усилению адренолальной недостаточности.

В литературе описаны случаи надпочечниковой недостаточности как проявление COVID-19 [4]. У пациентов COVID-19 с сепсисом описана недостаточность кортикостероидов, которую авторы связывали с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой дисфункцией, снижением метаболизма кортизола и резистентностью тканей к глюкокортикоидам [5]. Низкий уровень кортизола и АКТГ описаны не только при критических

состояниях, но также у пациентов COVID-19 легкой и средней степени тяжести [6]. Рассматривается несколько причин гипокортицизма. Вирус COVID-19 способен повреждать эндокринную систему. ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются в нескольких эндокринных тканях, а именно в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе, надпочечниках, гонадах и островках поджелудочной железы. SARS-CoV-2 содержит различные аминокислотные последовательности, гомологичные ключевым остаткам АКТГ. В связи с этим антитела против вируса COVID-19 могут быть направлены на АКТГ хозяина и вызывать относительную недостаточность кортизола. Рецептор-связывающий домен шиповидного белка SARS-CoV-2 использует АПФ-2 хозяина в качестве рецептора для слияния мембран, тем самым потенциально нарушая его гипоталамическую экспрессию. Антитела против SARS-CoV-2 могут препятствовать циркулирующему АКТГ, что может снизить вызванную стрессом выработку кортизола [7]. Надпочечники содержат самую высокую концентрацию антиоксидантов для компенсации повышенной выработки активных форм кислорода, побочных продуктов стероидогенеза, которые вместе с повышенным внутринадпочечниковым воспалением могут способствовать гибели клеток коры надпочечников [8].

Исследования, проведенные у пациентов с COVID-19, подтверждают повреждение эндотелия надпочечников, двусторонние кровоизлияния и инфаркты [9]. Исследование аутопсийных материалов у пациентов с COVID-19 выявило дополнительные признаки острого фибриноидного некроза мелких сосудов в паренхиме надпочечников, субэндотелиальную вакуолизацию и апоптотический дебрис [10]. Изучение ткани надпочечников 40 умерших от COVID-19 выявило признаки повреждения клеток и васкулит мелких сосудов (эндотелиит) в периадренальной жировой ткани. Отмечалась усиленная периваскулярная лимфоплазматическая инфильтрация различной плотности и эпизодически легкая экстравазация эритроцитов [11]. Проведенное исследование среди 13 пациентов с почечной недостаточностью диализного центра, у которых был COVID-19, выявило, что, несмотря на диализ, у них наблюдалась стойкая гиперкалемия и гипонатриемия. Исследователи предположили, что эти пациенты могли иметь надпочечниковую недостаточность в дополнение к острой почечной недостаточности [12]. Риск гипокортицизма у больных COVID-19 также может быть обусловлен резким прекращением лечения глюкокортикоидами, что вызывает вторичную надпочечниковую недостаточность с возможным развитием адреналового криза.

Заключение

Большинство авторов считают, что в настоящее время недостаточно данных, позволяющих считать, что поражение сосудов надпочечников связано с гипоксией, аномальными сосудистыми реакциями, прямым вирусным цитопатическим эффектом, иммуноопосредованным повреждением или комбинацией таких факторов. Однако наличие надпочечниковой недостаточности у пациентов с COVID-19 способно оказывать негативное влияние на прогноз коронавирусной инфекции. Случаи развития первичной адреналовой недостаточности после перенесенного COVID-19 могут вызывать затруднения в диагностике, т.к. клинические проявления сходны с явлениями постковидного синдрома в виде астенического синдрома: слабости, снижения аппетита, снижения веса и др.

Список литературы / References

1. Hellesen A, Bratland E, Husebye ES. Autoimmune Addison's disease – An update on pathogenesis. *Ann Endocrinol. (Paris)*. 2018 Jun;79(3):157–163. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.008
2. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J. Endocrinol. Invest.* 2019 Dec;42(12):1407–1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6
3. Мельниченко Г.А., Марина Т.А., Александрова Г.Ф. Современные аспекты этиологии и патогенеза первичной хронической надпочечниковой недостаточности // Проблемы эндокринологии. 2006;52(6):45–50.
4. Mel'nikhenko G.A., Marina T.A., Aleksandrova G.F. Sovremennyye aspekty etiologii i patogeneza pervichnoy khronicheskoy nadpochechnikovoy nedostatochnosti. *Problems of Endocrinology*. 2006;52(6):45–50. <https://doi.org/10.14341/probl200652645-50>
5. Elkhoully MMN, Elazab AA, Moghul SS. Bilateral adrenal hemorrhage in a man with severe COVID-19 pneumonia. *Radiol. Case. Rep.* 2021 Jun;16(6):1438–1442. doi: 10.1016/j.radcr.2021.03.032
6. Hashim M, Athar S, Gaba WH. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021 Jan 18;14(1): e237690. doi: 10.1136/bcr-2020-237690
7. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, Aljamei H, Baksh A, Alsudani N, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocr Pract.* 2021 Feb;27(2):83–89. doi: 10.1016/j.eprac.2020.10.014
8. Xu J, Zhao S, Teng T, et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*. 2020;12(2):244. doi: 10.3390/v12020244
9. Tonnus W, Gembardt F, Latk M, Parmentier S, Hugo C, Bornstein SR, et al. The clinical relevance of necroinflammation-highlighting the importance of acute kidney injury and the adrenal glands. *Cell. Death. Differ.* 2019 Jan;26(1):68–82. doi: 10.1038/s41418-018-0193-5
10. Iuga AC, Marboe CC, M Yilmaz M, Lefkowitz JH, Gauran C, Lagana SM. Adrenal Vascular Changes in COVID-19 Autopsies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020 Oct 1;144(10):1159–1160. doi: 10.5858/arpa
11. Kanczkowski W, Evert K, Stadtmüller M, Haberecker M, Laks L, Chen LS, et al. COVID-19 targets human adrenal glands. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jan;10(1):13–16. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00291-6
12. Paul T, Ledderose S, Bartsch H, Sun N, Sollman S, Märkl B, et al. Adrenal tropism of SARS-CoV-2 and adrenal findings in a post-mortem case series of patients with severe fatal COVID-19. *Nat. Commun.* 2022 Mar 24;13(1):1589. doi: 10.1038/s41467-022-29145-3
13. de Almeida CAP, Guimarães MR, de Oliveira MFA, Seabra V, Smolentsov I, Reichert BV, et al. Is there a link between COVID-19 and adrenal insufficiency? *J. Nephrol.* 2022 Aug 23:1–3. doi: 10.1007/s40620-022-01431-9

Статья поступила / Received 07.10.22

Получена после рецензирования / Revised 12.10.22

Принята в печать / Accepted 13.10.22

Сведения об авторах

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета^{1, 2}. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Печерских Андрей Александрович, ассистент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹, зав. терапевтическим отделением³.

Черенкова Екатерина Николаевна, врач-терапевт терапевтического отделения³.

Журавлева Мария Сергеевна, студентка педиатрического факультета¹.

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

² ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения Москвы»

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

About authors

Orlova Natalya V., DM Sci (habil.), professor at Faculty Therapy Dept of Faculty of Pediatrics^{1, 2}. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Pecherskikh Andrey A., assistant at Faculty Therapy Dept of Faculty of Pediatrics¹, head of Therapeutic Dept³

Cherenkova Ekaterina N., therapist Therapeutic Dept³

Zhuravleva Maria S., student at Faculty Therapy Dept of Faculty of Pediatrics¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia

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

Для цитирования: Орлова Н.В., Печерских А.А., Черенкова Е.Н., Журавлева М.С. Эндокринные нарушения, ассоциированные с COVID-19. Надпочечниковая Недостаточность. Медицинский алфавит. 2022; (25): 41–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-41-44>.

For citation: Orlova N.V., Pecherskikh A.A., Cherenkova E.N., Zhuravleva M.S. Endocrine disorders associated with COVID-19. Adrenal insufficiency. *Medical alphabet*. 2022; (25): 41–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-41-44>.



Местное применение гепариновой мази как пусковой фактор развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении

И. В. Счастливцев, К. В. Лобастов, А. В. Аленичев

ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – парадоксальная реакция тромбоцитов на гепарин (их агрегация и разрушение), потенциально опасная развитием венозных и артериальных тромбозов, реже кровотечений. Существуют серьезные проблемы своевременной диагностики данного осложнения. Они обусловлены как недостаточной информированностью специалистов, так и наличием отрицательного психологического настроя. Представлен клинический случай лечения пациентки 57 лет, у которой по поводу катетерного тромбоза поверхностных вен левой верхней конечности было назначено местное применение гепариновой мази. Через 8 дней у пациентки развилась клинко-инструментальная картина окклюзивного тромбоза правой плечевой вены. Пациентке назначен эноксапарин 0,6х2 раза в день подкожно. По прошествии 4 суток с момента назначения эноксапарина резкое ухудшение состояния пациентки: развилась нижняя параплегия с нарушением функции тазовых органов. Произошло снижение уровня тромбоцитов более чем в 2 раза до $49 \times 10^9/\text{л}$. Вероятность развития ГИТ по шкале 4Т – 8 баллов (высокая вероятность ГИТ). Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось с развитием тромбоза инфраренального отдела аорты, обеих общих подвздошных артерий, массивной тромбоземболии ствола, сегментарных и субсегментарных ветвей левой легочной артерии, внутримозгового кровоизлияния с прорывом в желудочковую систему.

Заключение. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения, редкое, но крайне опасное осложнение, наблюдаемое у пациентов, получающих гепарин. Ключом к предотвращению катастрофических последствий ГИТ является осведомленность, настороженность клиницистов и применение современных алгоритмов диагностики и лечения ГИТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепарин-индуцированная тромбоцитопения, гепарин, шкала 4Т, венозный тромбоз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local application of heparin ointment as a trigger factor for the heparin-induced thrombocytopenia

I. V. Schastlivtsev, K. V. Lobastov, A. V. Alenichev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

SUMMARY

Heparin-induced thrombocytopenia (GIT) is a paradoxical reaction of platelets to heparin (their aggregation and destruction), potentially dangerous by the development of venous and arterial thrombosis, less often bleeding. There are serious problems of timely diagnosis of this complication. They are due to both insufficient awareness of specialists and the presence of a negative psychological attitude. The article presents a clinical case of treatment of a 57-year-old patient who was prescribed local application of heparin ointment for catheter thrombosis of the superficial veins of the left upper limb. After 8 days, the patient developed a clinical and instrumental picture of occlusive thrombosis of the right brachial vein. The patient was prescribed enoxaparin 0.6 x 2 times a day subcutaneously. After 4 days since the appointment of enoxaparin, a sharp deterioration in the patient's condition: lower paraplegia with impaired pelvic organ function developed. There was a decrease in platelet levels by more than 2 times to $49 \times 10^9/\text{l}$. The probability of developing GIT on the «4T» scale is 8 points (high probability of GIT). Despite the treatment, the patient's condition progressively worsened with the development of thrombosis of the infrarenal aorta, both common iliac arteries, massive trunk thromboembolism, segmental and subsegmental branches of the left pulmonary artery, intracerebral hemorrhage with a breakthrough into the ventricular system.

Conclusion: heparin-induced thrombocytopenia, a rare but extremely dangerous complication observed in patients receiving heparin. The key to preventing the catastrophic consequences of GIT is awareness, alertness of clinicians and the use of modern algorithms for the diagnosis and treatment of GIT.

KEYWORDS: heparin-induced thrombocytopenia, heparin, 4T scale, venous thrombosis.

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

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения – парадоксальная реакция тромбоцитов на гепарин (их агрегация и разрушение), потенциально опасная развитием венозных и артериальных тромбозов, реже – кровотечений.

ГИТ развивается как при применении нефракционированного гепарина (НФГ), так и низкомолекулярных гепаринов (НМГ), чаще у хирургических пациентов, чем у терапевтических [1].

Парадоксальность реакции при ГИТ заключается в том, что: тромбозы при ГИТ индуцируются антикоагулянтами;

на фоне введения гепарина при ГИТ основной проблемой являются тромбозы, а не кровотечения; тромбозы могут иметь атипичную локализацию; трансфузия тромбоцитов при тромбоцитопении значительно повышает риск тромбозов; простая отмена гепарина, индуцировавшего процесс, не только не устраняет опасность тромбозов, но и провоцирует их прогрессирование.

ГИТ 1-го типа (неиммунная) обусловлена прямым взаимодействием гепарина с тромбоцитами. Характеризуется умеренным снижением числа тромбоцитов (более

100х10⁹/л), манифестирует в течение первых 4 дней, ассоциируется с введением высоких доз гепарина, протекает доброкачественно, бессимптомно, прекращается спонтанно, даже несмотря на продолжение введения гепарина [2, 3].

ГИТ 2-го типа (иммунная) обусловлена появлением антител против комплекса гепарин-тромбоцитарный фактор-4, способных взаимодействовать с рецепторами тромбоцитов [3, 4]. Тромбоцитарный фактор-4 (ТФ-4) является гликопротеином, который расположен в α -гранулах тромбоцитов. Концентрация ТФ-4 повышается при активации тромбоцитов. Присоединение антител к комплексу гепарин-ТФ-4 вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов с уменьшением их количества в крови. ГИТ 2-го типа характеризуется поздним началом, спустя 5–10 дней от первого введения гепарина [3–5].

К сожалению, несмотря на опасность ГИТ, сегодня существуют серьезные проблемы своевременной диагностики данного осложнения. Они обусловлены как недостаточной информированностью специалистов, так и наличием отрицательного психологического настроя. Как следствие проблем диагностики – часть пациентов с ГИТ проходят под другим диагнозом.

Целью данной публикации является повышение информированности специалистов о рисках развития ГИТ.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 57 лет, госпитализирована с жалобами на кашель, повышение температуры тела до 39 °С, сердцебиение и одышку. Жалобы беспокоили в течение недели. Состояние средней степени тяжести. В легких на фоне жесткого дыхания выслушиваются множественные сухие хрипы, ЧСС 20 в мин. При рентгенографии легких патологии не выявлено, при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены фиброзные изменения, при КТ – ангиопульмонографии данных за ТЭЛА не выявлено. При ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС) вен нижних конечностей тромбоз глубоких и поверхностных вен исключен. В анализе крови: нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, гемоглобин 146 г/л, тромбоциты 225х10⁹/л. Консультация пульмонолога: ХОБЛ, эмфизематозный тип, обострение, ДН 2-й ст. В условиях терапевтического отделения проводилась антибактериальная терапия. Через 10 дней от момента госпитализации отмечено появление болей, гиперемии кожи в области установленного кубитального катетера на левой верхней конечности. Периферический катетер был удален и выполнено УЗАС: в просвете основной вены выявлены гетерогенные тромботические массы. Отмечался отек мягких тканей. Ситуация расценена как развитие катетерного тромбоза поверхностных вен левой верхней конечности. Пациентке назначено местное применение гепариновой мази. Через трое суток отмечено купирование болей и гиперемии кожи. Через 18 дней от момента госпитализации отмечено появление отека правой кисти и предплечья. В общем анализе крови: 220х10⁹/л тромбоцитов. При повторном УЗАС: окклюзивный тромбоз правой плечевой вены на всем протяжении. Пациентка переведена в отделение сосудистой хирургии, назначен эноксапарин 0,6х2 раза в день подкожно. На 22 сутки

от момента госпитализации отмечено резкое ухудшение состояния пациентки: развилась нижняя параплегия с нарушением функции тазовых органов. При осмотре: пациентка в сознании, контактна, адекватна, движения в верхних конечностях не нарушены. Кожные покровы нижних конечностей розовые, теплые, артериальная пульсация на бедренных, подколенных артериях отчетливая, однако болевая и тактильная чувствительность не определяется. Консультирована неврологом, дообследована. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) поясничного отдела позвоночника выявлены дегенеративные изменения. При МРТ головного мозга диагностировано субарахноидальное кровоизлияние левой теменной области. В клиническом анализе крови: гемоглобин 132 г/л, тромбоциты 49х10⁹/л. Учитывая снижение уровня тромбоцитов более чем в 2 раза после назначения низкомолекулярного гепарина, у пациентки заподозрено развитие ГИТ. Проведена оценка вероятности развития ГИТ по шкале 4Т American College of Chest Physicians (ACCP) 2012 года [6]. Результат – 8 баллов, что соответствует высокой вероятности ГИТ. Следует отметить: последнюю дозу эноксапарина 0,6 мг пациентка получила за 2 часа до развития симптомов нижней параплегии. Принято решение об отмене НМГ и назначении альтернативного антикоагулянта. В отделении реанимации состояние прогрессивно ухудшалось: через 6 часов от момента развития нижней параплегии отмечено исчезновение пульса на бедренных и подколенных артериях. При компьютерной ангиографии выявлен тромбоз инфраренального отдела аорты и обеих общих подвздошных артерий (рис. 1). При компьютерной ангиопульмонографии: массивная тромбоэмболия ствола, сегментарных и субсегментарных ветвей левой легочной артерии (рис. 3). Отмечено нарастание неврологического дефицита, при компьютерной томографии головного мозга диагностировано внутримозговое кровоизлияние с прорывом в желудочковую систему (рис. 4). К сожалению, несмотря на проводимое лечение, быстрое развитие осложнений стало причиной летального исхода.



Рисунок 1. Компьютерная аортоартериография. Тромбоз инфраренального отдела аорты



Рисунок 2. Компьютерная аортоартериография. Тромбоз обеих общих подвздошных артерий

Обсуждение

Впервые феномен гепарин-индуцированной тромбоцитопении описали в 1958 году R. E. Weismann и R. W. Tobin. Ими были представлены 10 случаев развития парадоксальных артериальных тромбозов на фоне применения гепарина [7]. Авторы отметили, что при отмене гепарина происходит прекращение дальнейшего образования тромбов, что привело их к рекомендации о необходимости отмены гепарина при подозрении на развитие данного состояния. В дальнейшем, наблюдая подобных пациентов, E. A. Natelson обнаружил снижение числа тромбоцитов как важный симптом заболевания [8]. Среди основных причин развития ГИТ, так же как и при других заболеваниях, в основе которых лежат иммунологические и воспалительные реакции, рассматривается генетическая предрасположенность. ГИТ обусловлена в первую очередь антителами IgG, специфичными к комплексам тромбоцитарный фактор 4/гепарин (PF4/Hs), которые активируют тромбоциты посредством FcγRIIA. Риск тромбоза и ГИТ 2-го типа выше у пациентов, проявляющих экспрессию R-изоформы полиморфизма гена FcγRIIA H131R. Установлено, что полиморфизмы FcγRIIA R/R 131, HPA-1a/b и PECAM1-V/V125 достоверно чаще присутствуют у пациентов с ГИТ. Факторы риска окружающей среды, вероятно, взаимодействуют с этими полиморфизмами генов, тем самым увеличивая риск тромбоза. [9–11].

Клиническая картина ГИТ складывается из поражения кожи, венозных и артериальных тромбозов, системных воспалительных реакций. Характерно развитие локальных некрозов кожи, появление эритематозных папул. Венозные тромбозы при ГИТ встречаются чаще артериальных [12]. Чаще всего развивается проксимальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Парадоксальность тромбозов при ГИТ проявляется в том числе и развитием тромбозов атипичной локализации: почечные вены, вены надпочечников, венозные синусы головного мозга, вены верхних конечностей, пениса. Венозные тром-



Рисунок 3. Компьютерная ангиопульмонография. Массивная тромбозация ствола, сегментарных ветвей левой легочной артерии



Рисунок 4. Компьютерная томография головного мозга. Внутримозговое кровоизлияние с прорывом в желудочковую систему

бозы могут осложняться гангреной пальцев рук и ног, конечностей, сосков. Артериальные тромбозы чаще всего локализуются в коронарных, сонных, почечных артериях, артериях кишечника, периферических артериях конечностей [6, 12–14].

Основным клиническим проявлением ГИТ является тромбоцитопения. После воздействия гепарина количество тромбоцитов быстро снижается, иногда на 50% и более от исходного уровня. Количество тромбоцитов падает ниже $150 \times 10^9/\text{л}$ у 90% пациентов с медианой на уровне $55 \times 10^9/\text{л}$ [14].

Таким образом, своевременный скрининг уровня тромбоцитов у пациентов, получающих препараты гепарина, является основой ранней диагностики ГИТ. При назначении препаратов гепарина необходимо оценить риск развития ГИТ. В рекомендациях 2018 года American Society of Hematology (ASH) выделены три степени риска развития ГИТ: низкий, промежуточный, высокий [4].

При низком риске частота развития ГИТ менее 0,1%. К этой группе относятся пациенты, получающие НМГ после небольшой операции или небольшой травмы, все пациенты, получающие фондапаринукс.

При промежуточном риске частота развития ГИТ 0,1–1,0%. К данной группе относятся нехирургические пациенты, получающие НФГ, пациенты, получающие НМГ после большой операции или серьезной травмы.

При высоком риске частота развития ГИТ более 1,0%: хирургические и травматологические пациенты, получающие после операции НФГ.

Пациентам низкого риска мониторинг количества тромбоцитов не показан. При промежуточном риске необходимо придерживаться следующего алгоритма: если пациент получил гепарин за 30 дней до текущего курса гепарина, показан мониторинг количества тромбоцитов, начинающийся в день 0 (день начала гепарина). Если пациент не получал гепарин за 30 дней до текущего курса гепарина, необходимо контролировать количество тромбоцитов с 4-го до 14-го дня или до остановки гепарина, в зависимости от того, что произойдет раньше. Контроль каждые 2–3 дня.

При высоком риске контроль уровня тромбоцитов необходимо проводить ежедневно.

При снижении уровня тромбоцитов необходимо оценить риск вероятности ГИТ по шкале 4Т [4, 6].

Шкала 4Т оценивает следующие 4 критерия (табл. 1): 1) степень тромбоцитопении; 2) время снижения тромбоцитов после введения гепарина; 3) наличие тромбоза или других осложнений ГИТ; 4) вероятность других причин тромбоцитопении. Каждой категории присваивается оценка от 0 до 2. Сумма баллов определяет вероятность риска ГИТ: 0–3 – низкая, 4–5 – промежуточная, 6–8 – высокая вероятность. Система 4Т имеет высокую отрицательную прогностическую ценность и является предпочтительным методом исключения ГИТ [15], так как вероятность наличия ГИТ у пациентов с низкими показателями незначительная [16]. Однако положительное прогностическое

Таблица
Шкала вероятности наличия ГИТ – 4Т (по АССР 2012)

4Т	2 балла	1 балл	0 баллов
Тромбоцитопения (Trombocytopenia)	Снижение уровня тромбоцитов >50% при минимальном их уровне $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ и при отсутствии оперативного вмешательства в течение последних 3 суток	Снижение уровня тромбоцитов >50% при наличии оперативного вмешательства в течение последних 3 суток. Сочетание любой степени снижения тромбоцитов и минимального их уровня, не попадающее под критерии 2 баллов (например, степень снижения 30–50%, минимальный уровень – $10-19 \times 10^9/\text{л}$)	Снижение уровня тромбоцитов <30%. Любое снижение уровня тромбоцитов до минимального значения $< 10 \times 10^9/\text{л}$
Время начала снижения тромбоцитов или развития тромбоза (Timing)	Снижение тромбоцитов на 5–10-е сутки после начала введения гепарина. Снижение тромбоцитов в течение 1-го дня от момента начала введения гепарина при условии предшествующего введения в течение предыдущих 5–30 дней	Неоднозначное снижение тромбоцитов на 5–10-е сутки после начала введения гепарина (например, отсутствуют исходные цифры). Снижение тромбоцитов в течение 1-го дня от момента начала введения гепарина при условии предшествующего введения в течение предыдущих 31–100 дней. Снижение уровня тромбоцитов спустя 10 дней и более от начала введения гепарина	Снижение уровня тромбоцитов в пределах 4 дней от начала применения гепарина при отсутствии недавнего его применения на протяжении 100 дней
Тромбозы или другие последствия (Trombosis)	Подтвержденный новый тромбоз. Некроз кожи в зоне инъекции гепарина. Анафилактическая реакция на в/в введение болюса гепарина. Кровоизлияние в надпочечник	Рецидив ВТЭО на фоне использования лечебных доз антикоагулянтов. Подозрение на тромбоз (до инструментальной верификации). Эритема в зоне инъекции гепарина	Нет подозрений на тромбоз
Другая причина тромбоцитопении (The cause for thrombocytopenia)	Нет других причин для объяснения тромбоцитопении	Возможна иная причина тромбоцитопении (сепсис без подтвержденного очага инфекции, ассоциированная с ИВЛ тромбоцитопения и пр.)	Определена другая причина тромбоцитопении (хирургическое вмешательство, бактериемия, фунгемия, химиотерапия, ДВС-синдром, посттрансфузионная пурпура, лекарственная тромбоцитопения и пр.)

значение (от 10 до 20% для промежуточной вероятности, от 40 до 80% для высокой вероятности) менее надежное и сильно зависит от клинициста, оценивающего пациента. Таким образом, промежуточный или высокий балл должен побуждать к лабораторным исследованиям, дальнейшему обследованию пациента и возможной альтернативной антикоагуляции [16–19].

Лабораторные тесты для диагностики ГИТ основаны на идентификации антител к комплексу PF-4/гепарин и делятся на 2 группы: антигенные (с использованием комплекса PF-4/гепарин в качестве антигена) и функциональные (тесты с активацией тромбоцитов). К антигенным тестам относят твердофазный иммуноферментный анализ, к функциональным – тест на высвобождение серотонина, агрегация тромбоцитов, гепарин-индуцированная агрегация тромбоцитов. Твердофазный иммуноферментный анализ высокочувствителен, но низкоспецифичен, что ограничивает его применение рамками первичного скрининга [1]. Функциональные тесты характеризуются высокой чувствительностью. Тест высвобождения серотонина характеризуется чувствительностью 60–80%, специфичностью до 90%, что делает данный тест золотым стандартом диагностики ГИТ. Функциональные тесты должны использоваться для окончательной верификации диагноза [3, 4, 6].

Согласно ASH при низкой вероятности по шкале 4Т показаний к лабораторной диагностике ГИТ нет, показаний к эмпирическому лечению нет. Введение гепарина прекращать не следует, на альтернативный антикоагулянт перевод не требуется. При промежуточной вероятности по шкале 4Т показана отмена гепарина и назначение альтернативного антикоагулянта: аргатробан, бивалирудин, данапароид, фондапаринукс, прямых оральных антикоагу-

лянтов (ПОАК) [4]. Отказ от назначения альтернативной антикоагулянтной терапии в полной терапевтической дозе ассоциируется с прогрессирующим риском новых тромбозов и летального исхода.

В Российской Федерации при лечении ГИТ возможно применение бивалирудина, фондапаринукса и ПОАК. У пациентов с повышенным риском кровотечения или повышенной потенциальной необходимостью операции следует отдавать предпочтение бивалирудину [4], тогда как фондапаринукс и ПОАК являются разумными вариантами терапии у клинически стабильных пациентов при среднем риске кровотечения [4].

В последние годы все больше появляется сообщений об эффективности и безопасности ПОАК при подтвержденной ГИТ 2-го типа у пациентов с венозными тромбозами и без них [19–21]. Однако возможность применения ПОАК у пациентов с артериальными тромбозами не изучена.

Таким образом, развитие ГИТ без тромбоза, как и тромбоза при ГИТ, является показанием к отмене гепарина и назначению альтернативного антикоагулянта. Учитывая наличие у пациентки не только венозного тромбоза и ТЭЛА, но и тромбоза аорты и обеих общих подвздошных артерий, препаратами выбора являются бивалирудин и фондапаринукс. Однако наличие геморрагических осложнений, особенно развитие кровотечений в анатомически значимые области (внутричерепное кровоизлияние с прорывом в желудочковую систему), принципиально усложняет принятие решения о дальнейшей тактике. Развитие внутричерепного кровоизлияния ставит под сомнение возможность АКТ с первых суток. В качестве возможных вариантов под вопросом установка кава-фильтра и трансфузия тромбоцитов. В отношении

первого рекомендации ASH четко постулируют: установка кава-фильтра не показана [4]. В отношении второго долгое время считалось, что переливание тромбоцитов у пациентов с ГИТ противопоказано. Первые два ранних сообщения семидесятых годов прошлого века легли в основу данного мнения [22, 23]. В этих публикациях описано переливание тромбоцитов всего у трех пациентов. У всех трех отмечена плохая динамика числа тромбоцитов: с 16 до $<20 \times 10^9/\text{л}$, с 16 до $13 \times 10^9/\text{л}$; с 20 до $25 \times 10^9/\text{л}$. У двух пациентов тромбозы не развились, у одного развился артериальный тромбоз. Несмотря на столь скудный клинический материал, долгое время эти работы учитывались в написании рекомендаций по проблеме. Однако уже в 8-й редакции рекомендаций American College of Chest Physicians 2008 года отмечено, что переливание тромбоцитов может быть клинически показано некоторым пациентам с ГИТ, например, пациентам с кровотечением [3]. Авторы рекомендаций ASH при отрицательном отношении к трансфузии тромбоцитов при ГИТ обозначают ее возможность при активном кровотечении или его высоком риске [4]. По данным ретроспективного анализа Refaai MA, 37 пациентам с ГИТ выполнено одно или несколько переливаний тромбоцитов [24]. Из них у 13 пациентов по поводу кровотечения с целью гемостаза. Ни у одного из 37 пациентов не было зарегистрировано тромботических событий после переливания тромбоцитов. Сегодня вопрос эффективности и безопасности переливания тромбоцитов при ГИТ остается открытым, необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения – редкое, но крайне опасное осложнение, наблюдаемое у пациентов, получающих гепарин. Ключом к предотвращению катастрофических последствий ГИТ являются осведомленность, настороженность клиницистов и применение современных алгоритмов диагностики и лечения ГИТ.

Список литературы / References

1. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, Fischer GW. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016 May 31;67(21):2519–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.073>
2. Szokol JW. Heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010 Mar;14(1):73–4. <https://doi.org/10.1177/1089253210362795>
3. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):340S–380S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0677>

4. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3360–3392. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>
5. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in 2011: an epidemic of overdiagnosis. *Thromb Haemost.* 2011 Dec;106(6):993–4. <https://doi.org/10.1160/TH11-09-0677>
6. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S–e530S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2303>
7. Weismann RE, Tobin RW. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA Arch. Surg.* 1958 Feb;76(2):219–25. <https://doi.org/10.1001/arch-surg.1958.01280200041005>
8. Nafelson EA, Lynch EC, Alfrey CP Jr, Gross JB. Heparin-induced thrombocytopenia. An unexpected response to treatment of consumption coagulopathy. *Ann Intern. Med.* 1969 Dec;71(6):1121–5. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-71-6-1121>
9. Орлова Н.В. Генетическая обусловленность воспаления при атеросклеротическом поражении сосудов сердца // Журнал сердечная недостаточность. 2008. Т. 9. № 4 (48). С. 180–183. ID: 11924138. <https://elibrary.ru>
10. Orlova N. V. Genetic conditioning of inflammation in atherosclerotic lesions of the heart vessels // Russian Heart Failure Journal. 2008. V. 9. No. 4 (48). pp. 180–183. ID: 11924138. <https://elibrary.ru>
11. Rollin J, Pouplard C, Gruel Y. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia: Focus on Fcγ receptors. *Thromb Haemost.* 2016 Oct 28;116(5):799–805. doi: 10.1160/TH16-02-0109
12. Pamela S, Anna Maria L, Elena D, Giovanni M, Emanuele A, Silvia V, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: the role of platelets genetic polymorphisms. *Platelets.* 2013;24(5):362–8. doi: 10.3109/09537104.2012.701026
13. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am. J. Med.* 1996 Nov;101(5):502–7. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(96\)00258-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00258-6)
14. Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia. *Clin. Toxicol. (Phila.)*. 2014 Jul;52(6):579–83. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.917181>
15. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad. Med. J.* 2007 Sep;83(983):575–82. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.059188>
16. Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc. Hematol. Educ. Program.* 2013;2013:668–74. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.668>
17. Cuker A, Gimothy PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2012 Nov 15;120(20):4160–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-443051>
18. Greinacher A. Clinical practice. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl. J. Med.* 2015 Jul 16;373(3):252–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpl411910>
19. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J. Thromb. Haemost.* 2006 Apr;4(4):759–65. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x>
20. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, Shivakumar S, Manji RA, Wells PS, et al. Crowther MA. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J. Thromb. Haemost.* 2016 Jun;14(6):1206–10. <https://doi.org/10.1111/jth.13330>
21. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood.* 2017 Aug 31;130(9):1104–1113. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-778993>
22. Barlow A, Barlow B, Reinaker T, Harris J. Potential Role of Direct Oral Anticoagulants in the Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Pharmacotherapy.* 2019 Aug;39(8):837–853. <https://doi.org/10.1002/phar.2298>
23. Babcock RB, Dumper CW, Scharfman WB. Heparin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl. J. Med.* 1976 Jul 29;295(5):237–41. <https://doi.org/10.1056/NEJM197607292950501>
24. Cimo PL, Moake JL, Weinger RS, Ben-Menachem YB, Khalil KG. Heparin-induced thrombocytopenia: association with a platelet aggregating factor and arterial thromboses. *Am. J. Hematol.* 1979;6(2):125–33. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830060204>
25. Refaai MA, Chuang C, Menegus M, Blumberg N, Francis CW. Outcomes after platelet transfusion in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.* 2010 Jun;8(6):1419–21. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03861.x>

Статья поступила / Received 03.10.22

Получена после рецензирования / Revised 07.10.22

Принята в печать / Accepted 11.10.22

Сведения об авторах

Счастьев Илья Вениаминович, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета. E-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1306-1502

Лобастов Кирилл Викторович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии лечебного факультета. E-mail: lobastov_kv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5358-7218

Аленичев Александр Владимирович, ординатор. E-mail: alenichev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0018-7173

ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Аленичев Александр Владимирович. E-mail: alenichev@yandex.ru

About authors

Schastlivtsev Ilya V., PhD Med, associate professor of General Surgery Dept. E-mail: Schastlivtsev.ilya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1306-1502

Lobastov Kirill V., PhD Med, associate professor of General Surgery Dept. E-mail: lobastov_kv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5358-7218

Alenichev Alexander V., resident. E-mail: alenichev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0018-7173

Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Corresponding author: Alenichev Alexander V. E-mail: alenichev@yandex.ru

Для цитирования: Счастьев И.В., Лобастов К.В., Аленичев А.В. Местное применение гепариновой мази как пусковой фактор развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. *Медицинский алфавит.* 2022; (25): 45–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-45-49>

For citation: Schastlivtsev I.V., Lobastov K.V., Alenichev A.V. Local application of heparin ointment as a trigger factor for the heparin-induced thrombocytopenia. *Medical alphabet.* 2022; (25): 45–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-25-45-49>