

© ОСТРОУМОВА О.Д., АКИМОВА Е.С., КОЧЕТКОВ А.И.

УДК: 616-06

DOI: 10.20333/25000136-2021-3-35-43

Лекарственно-индуцированный острый панкреатит: патогенетические механизмы

О.Д. Остроумова^{1,2}, Е.С. Акимова³, А.И. Кочетков¹¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва 125993, Российская Федерация²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва 119991, Российская Федерация³Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва 127423, Российская Федерация

Резюме. Лекарственно-индуцированный (ЛИ) острый панкреатит (ОП) – это трудное для диагностики заболевание, составляющее до 2% от всех случаев ОП, которое может повлечь развитие опасных для жизни осложнений. В данной статье рассматриваются потенциально опасные лекарственные средства, а также наиболее значимые варианты повреждения поджелудочной железы (ПЖ): структурно-функциональные изменения протока ПЖ, прямое цитотоксическое воздействие, метаболические нарушения, сосудистые нарушения, иммуноопосредованное повреждение ПЖ, гиперчувствительность. Обзор проводился на основании публикаций, представленных в электронных базах Elibrary и PubMed за период с 1965 по 2020 годы. Из-за регулярного появления сообщений о потенциальной связи тех или иных лекарственных препаратов с развившимся ОП, практикующим врачам необходимо знать о потенциально-опасных препаратах и механизмах развития ЛИ ОП.

Ключевые слова: острый панкреатит, лекарственно-индуцированный панкреатит, лекарственно-индуцированное повреждение поджелудочной железы, патогенетические механизмы, лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции.

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

Для цитирования: Остроумова ОД, Акимова ЕС, Кочетков АИ. Лекарственно-индуцированный острый панкреатит: патогенетические механизмы. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(3):35-43. DOI: 10.20333/25000136-2021-3-35-43

Drug-induced acute pancreatitis: pathogenetic mechanisms

O.D. Ostroumova^{1,2}, E.S. Akimova³, A.I. Kochetkov¹¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow 125993, Russian Federation²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119991, Russian Federation³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow 127423, Russian Federation

Abstract. Drug-induced (DI) acute pancreatitis (AP) is a difficultly diagnosed disease amounting to 2% among all AP cases that may lead to development of life-threatening complications. This article considers potentially hazardous medicinal products as well as the most significant variants of the pancreas: structural and functional impairment of the pancreatic duct, direct cytotoxic effects, metabolic disorders, vascular disorders, immune-mediated damage to the pancreas and hypersensitivity. The review was performed based on the publications present in the E-library and PubMed databases dated 1965-2020. Due to regular publication of reports on potential associations between specific medicinal products and AP development, medical practitioners must be informed about the potentially hazardous drugs and mechanisms of DI AP development.

Key words: acute pancreatitis, drug-induced pancreatitis, drug-induced impairment of the pancreas, pathogenetic mechanisms, medicinal products, adverse drug reactions.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ostroumova OD, Akimova ES, Kochetkov AI. Drug-induced acute pancreatitis: pathogenetic mechanisms. *Siberian Medical Review.* 2021; (3):35-43. DOI: 10.20333/25000136-2021-3-35-43

Введение

Лекарственно-индуцированный (ЛИ) острый панкреатит (ОП) – это острое воспаление поджелудочной железы (ПЖ), которое может распространиться на прилегающие ткани, вызванное лекарственными средствами (ЛС), которые применяют по медицинским показаниям в терапевтических дозах и вводят в организм предусмотренными для каждого медикамента путями [1].

Острый панкреатит сам по себе является серьёзной проблемой для здравоохранения во всех развитых странах: на долю всех случаев острого панкреатита приходится более 230 000 госпитализаций в США, что вносит существенный вклад в расходы на здравоохранение [2, 3]. Заболеваемость ОП в США - примерно 17 случаев на

100 000 человек в год [1]. В среднем 2000 пациентов ежегодно умирают от осложнений, связанных с ОП [1].

Наиболее частыми причинами ОП (в более чем 90% случаев) являются желчекаменная болезнь и злоупотребление алкоголем [4]. Другими довольно частыми причинами ОП являются приём токсичных веществ, особенно при сочетании с табакокурением, органическая патология ПЖ, включая внутрипротоковую опухоль или паразитов. К развитию ОП предрасполагают повышенное давление внутри протока ПЖ, проведение оперативного вмешательства на ПЖ или рядом расположенных органах, инвазивные методы исследования (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, манометрия нижнего пищеводного сфинктера),

травмы ПЖ и рядом расположенных тканей [1]. Метаболические или системные заболевания и патологические состояния, например, гиперлипидемия, инфекции, хроническая гиперкальциемия, также могут стать причиной развития ОП [5]. К инфекционным заболеваниям, наиболее часто способствующим возникновению ОП относятся эпидемический паротит, инфекция, вызванная вирусом Коксаки, гепатита В, цитомегаловирусом, вирусом ветряной оспы, вирусом простого герпеса, вирусом иммунодефицита человека, бактериальные инфекции, вызванные микоплазмой, легионеллой, лептоспирой, сальмонеллой, аспергиллом, токсоплазмой, криптоспоридиями, аскаридами. Сосудистые заболевания и беременность также могут индуцировать развитие ОП [1]. ЛИ панкреатит составляет всего лишь 0,1–2% всех случаев острого панкреатита [6], но он часто приводит к опасным для жизни осложнениям [2], увеличивая длительность госпитализации и, как следствие, расходы на здравоохранение, примерно в 25% случаев требуется проведение интенсивной терапии [1,4,7,8].

Диагноз ЛИ ОП – это диагноз исключения. Иными словами, для его постановки необходимо исключить другие возможные причины ОП [1]. Сбор анамнеза, в том числе лекарственного, имеет большое значения для определения этиологии ОП. Например, особенно важно указание в анамнезе употребления алкоголя, табакокурение, наличие органической патологии желчевыводящих путей, лекарственный анамнез, наличие хронических заболеваний у родственников, травмы, способные послужить причиной ОП [1]. В определении лекарственной этиологии ОП важно определить временную связь между приемом ЛС и развитием симптомов панкреатита. С этой целью предложены специальные подробные алгоритмы сбора фармакологического анамнеза [9, 10].

С развитием ЛИ ОП ассоциирован прием многих ЛС, таких как антибиотики, синтетические антибактериальные средства, противогрибковые, противовирусные, противотуберкулезные препараты, противоопухолевые, антиаритмические средства, ряд антигипертензивных препаратов, диуретики, гиполипидемические средства, анальгетики и противовоспалительные средства, включая нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и наркотические анальгетики, иммуносупрессоры, гормональные препараты, нейролептики, антидепрессанты, противоэпилептические средства, антисекреторные и сахароснижающие препараты, а также использование рентгеноконтрастных средств [11]. Патофизиологические механизмы развития ЛИ ОП в каждом отдельном случае разные, и целью настоящего обзора является анализ литературных данных о механизмах развития ЛИ ОП. Настоящий обзор проводился на основании публикаций, представленных в электронных базах Elibrary и PubMed за период с 1965 по 2020 годы.

Патогенетические механизмы ЛИ ОП

Точные механизмы лекарственно-индуцированного ОП не известны [1]. Однако патогенез ОП одинаков для любых этиологических факторов, отличаясь только механизмом повреждения. Патогенез острого панкреатита можно разделить на 3 этапа [1]:

1. Преждевременная активация трипсина в ацинарных клетках и как следствие самопереваривание клеток;
2. Воспаление поджелудочной железы;
3. Воспаление окружающих тканей.

Каскад воспалительных реакций при развитии ОП любой этиологии следующий: при повреждении ацинарных клеток и/или клеток протока поджелудочной железы происходит выход проферментов из тканей ПЖ, и их последующая активация. Активированные ферменты разрушают мембраны клеток поджелудочной железы, поддерживая реакции воспаления, увеличивая проницаемость сосудов, процессы экссудации. Таким образом возникают кровоизлияние, отек, ишемия, и в ряде случаев – некроз клеток ПЖ [1, 5].

Исследования на животных моделях также показывают, что нарушение секреции и преждевременное слияние зимогенных гранул с лизосомами избыточно активирует проферменты поджелудочной железы и приводит к саморазрушению клеток [1].

Существует несколько вариантов механизма развития ЛИ ОП: иммуноопосредованное повреждение ПЖ, прямое цитотоксическое воздействие, структурно-функциональные изменения протока ПЖ, нарушение оттока желчи, изменения в сосудистом ложе ПЖ (включая тромбозы), метаболические нарушения и гиперчувствительность [1, 12,13].

В каждом варианте также выделяют латентный период, в течение которого еще отсутствуют клинические признаки развивающегося ЛИ ОП [14]. Например, было выявлено, что при иммуноопосредованном ОП клинические симптомы наблюдаются в пределах первого месяца приёма препарата, а при прямом цитотоксическом воздействии - через несколько месяцев от начала лечения. Симптомы гиперчувствительности возникали после 4-8 недель лечения, тогда как симптоматика, обусловленная накоплением токсичного метаболита начинает проявляться только через несколько месяцев после начала лечения [1]. Гипертриглицеридемия возникает после нескольких месяцев от начала лечения, дозозависимая токсичность может проявляться практически мгновенно, а идиосинкразическое повреждение имеет довольно длительный латентный период (более 1 месяца) [1].

Остановимся более подробно на 5 наиболее значимых вариантах механизма развития ЛИ ОП, они суммированы в таблице. Также в таблице представлены примеры ЛС, которые могут вызывать развитие ЛИ ОП через конкретные патофизиологические механизмы.

Патофизиологические механизмы развития ЛИ ОП [1, 2, 11, 53]

Pathophysiological mechanisms of DI AP development [1, 2, 11, 53]

Варианты патофизиологического механизма развития ЛИ ОП	Примеры ЛС
<p>1. Функциональное или структурное изменение протока поджелудочной железы.</p>	<p>Антибиотики (макролиды (эритромицин, кларитромицин), цефтриаксон, метронидазол, антиаритмические средства (амиодарон, прокаинамид), ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл, каптоприл, периндоприл), блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, ирбесартан), петлевые диуретики (фуросемид, буметанид), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (хлорталидон, хлортиазид, гидрохлортиазид), фибраты (безафибрат), ингибиторы протеинкиназ (акситиниб, сунитиниб, nilотиниб, вемурафениб), моноклональные антитела (бентуксимаб), противоопухолевые средства растительного происхождения (винбластин, винкристин, паклитаксел), антиметаболиты (6-меркаптопурин, цитарабин, 5-фторурацил), наркотические анальгетики (кодеин, пропоксифен, опиум), НПВС (сулиндак, оксифенбутазон, напроксен, ибупрофен, диклофенак, пироксикам, целекоксиб, рофекоксиб, парацетамол, индометацин, аспирин), иммуносупрессоры (азатиоприн, циклоспорин, такролимус), гормональные ЛС (октреотид, даназол), H2-антигистаминные средства (циметидин, ранитидин), ингибиторы протонного насоса (омепразол), другие ЛС (эрготамин, алендронат натрия, дапсон, колхицин, дипиридамол)</p>
<p>2. Прямое цитотоксическое повреждение</p>	<p>Антибиотики (тетрациклины, пенициллины(ампициллин)), сульфаниламиды (сульфаметоксазол), фторхинолоны (ципрофлоксацин), нитрофураны (нитрофурантоин), метронидазол, пентамидин, противотуберкулёзные препараты (изониазид, рифампицин), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (диданозин, ставудин, ламивудин, зальцитабин) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (невирапин), ингибитор протеазы ВИЧ (нелфинавир), ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл, каптоприл, периндоприл), статины (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин), петлевые диуретики (фуросемид, буметанид), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (хлорталидон, хлортиазид, гидрохлортиазид), этакриновая кислота, цитостатики (L-аспарагиназа), ингибиторы протеазы (бортезомиб), цитотоксические ЛС (цисплатин), антрациклиновые антибиотики (доксорубицин), антиметаболиты (6-меркаптопурин, цитарабин, 5-фторурацил), НПВС (сулиндак, оксифенбутазон, напроксен, ибупрофен, диклофенак, пироксикам, целекоксиб, рофекоксиб, парацетамол, индометацин, аспирин), 5-аминосалициловая кислота, иммуносупрессоры (азатиоприн, циклоспорин, такролимус), глюкокортикостероиды (дексаметазон, преднизолон), нейролептики (оланзапин, клозапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон), противосудорожные ЛС (вальпроевая кислота, карбамазепин), антидепрессанты (сертралин), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, вилдаглиптин), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (эксенатид, лираглутид, альбиглутид, дулаглутид), бигуаниды (метформин)</p>
<p>3. Метаболическое повреждение поджелудочной железы</p>	<p>Антибиотики (тетрациклины), триметоприм+сульфаметоксазол, метронидазол, ингибитор протеазы ВИЧ (нелфинавир), статины (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин), петлевые диуретики (фуросемид, буметанид), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (хлорталидон, хлортиазид, гидрохлортиазид), этакриновая кислота, β-адреноблокаторы, цитостатики (L-аспарагиназа), антрациклиновые антибиотики (доксорубицин), антиметаболиты (6-меркаптопурин, цитарабин, 5-фторурацил), НПВС (сулиндак, оксифенбутазон, напроксен, ибупрофен, диклофенак, пироксикам, целекоксиб, рофекоксиб, парацетамол, индометацин, аспирин), интерлейкин-2, эстрогенсодержащие ЛС, октреотид, нейролептики (оланзапин, клозапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон), другие ЛС (пропифол, орлистат, препараты кальция, изотретиноин, производные ретиноидов)</p>

<p>4. Иммуноопосредованное повреждение</p>	<p>Сульфаниламиды (сульфаметоксазол), фторхинолоны (ципрофлоксацин), нитрофураны (нитрофурантоин), противогрибковые (итраконазол), метронидазол, противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (диданозин, ставудин, ламивудин, зальцитабин) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (невирапин) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (диданозин, ставудин, ламивудин, зальцитабин), противовирусные ЛС (рибавирин), ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл, каптоприл, периндоприл), статины (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин), петлевые диуретики (фуросемид, буметанид), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (хлорталидон, хлортиазид, гидрохлортиазид), этакриновая кислота, ингибиторы протеасомы (бортезомиб), мультиткиназные ингибиторы (сорафениб), цитотоксические ЛС (цисплатин), ингибиторы протеинкиназ (акситиниб, сунитиниб, нилотиниб, вемурафениб), алкилирующие ЛС (ифосфамид, циклофосфамид), антрациклиновые антибиотики (доксорубицин), антиметаболиты (6-меркаптопурин, цитарабин, 5-фторурацил), НПВП (сулиндак, оксифенбутазон, напроксен, ибупрофен, диклофенак, пироксикам, целекоксиб, рофекоксиб, парацетамол, индометацин, аспирин), 5-аминосалициловая кислота, интерферон-α, интерлейкин-2, глюкокортикостероиды (дексаметазон, преднизолон), нейролептики (оланзапин, клозапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон), противосудорожные ЛС (вальпроевая кислота, карбамазепин), антидепрессанты (сертралин), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, вилдаглиптин), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (эксенатид, лираглутид, альбиглутид, дулаглутид), другие ЛС (метимазол)</p>
<p>5. Сосудистое/ишемическое повреждение поджелудочной железы</p>	<p>Петлевые диуретики (фуросемид, буметанид), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (хлорталидон, хлортиазид, гидрохлортиазид), этакриновая кислота, иммуносупрессоры (азатиоприн, циклоспорин, такролимус), эстрогенсодержащие ЛС</p>

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ЛИ – лекарственно-индуцированный, ЛС – лекарственное средство, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОП – острый панкреатит.

Note: ACE – angiotensin-converting enzyme, HIV – human immunodeficiency virus, LI – drug-induced, drugs – drug, NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs, OP – acute pancreatitis.

Структурные или функциональные изменения протока поджелудочной железы

В этом варианте механизма развития ЛИ ОП ведущую роль играет спазм, обструкция или воспаления главного протока ПЖ [1]. Самая частая причина возникновения обструкции – холедохолитиаз и/или образование конкрементов в желчном пузыре, реже воспаление двенадцатиперстной кишки при болезни Крона.

К ЛС, способным потенциально увеличивать риск камнеобразования в желчном пузыре, относится цефтриаксон – цефалоспорин третьего поколения, единственный из своей группы, выводящийся с желчью [1]. В данном случае ЛИ ОП вторичный – на фоне цефтриаксон-индуцированного холедохолитиаза [15]. Другие препараты группы цефалоспоринов выводятся через почки, поэтому сообщений о развитии на фоне их приема ОП не зарегистрировано [1].

Способствует камнеобразованию в желчном пузыре также увеличение секреции холестерина с желчью

[1]. Повышенное образование и секреция холестерина зависят от действия фермента 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А редуктазы, контролирующей скорость мевалонатного пути, производящего холестерин и другие изопреноиды [16]. Например, длительный прием дипиридамола и октреотида повышает риск образования камней в желчном пузыре, поскольку способствует выпадению нерастворимых веществ в осадок [1, 17,18].

Некоторые ЛС вызывают дисфункцию сфинктера Одди [1]. Сфинктер Одди расположен на границе желчного и панкреатического протоков в месте, где они входят в двенадцатиперстную кишку, и служит для регулирования оттока желчи и панкреатического сока, предотвращения рефлюкса дуоденального содержимого в панкреатобилиарную систему. Субстратом его дисфункции являются два основных состояния: папиллярный стеноз, вызванный отеком или гипертрофией, и дискинезия, например, вызванная

спазмом [1]. Эти нарушения способствуют частичной или полной обтурации протока ПЖ, и, как следствие, - панкреатиту [19]. Среди ЛС, вызывающих дисфункцию сфинктера Одди и ОП, такие препараты как октреотид, опиоиды, опиум и кодеин [20, 21].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, такие как, каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и др. также ассоциированы с возникновением ОП [1]. ОП в одном случае может возникнуть из-за обструкции панкреатического протока, вызванной местным ангионевротическим отеком, который является нежелательной побочной реакцией данной группы препаратов [1].

Эритромицин оказывает прокинетическое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта и желчный пузырь, тем самым увеличивая давление в потоковой системе печени, повышая нагрузку на сфинктер Одди и приводя к развитию ОП [1, 22]. Так как все антибиотики группы макролидов обладают прокинетическим действием разной степени выраженности, то все макролиды в той или иной степени способны индуцировать ОП [1,22]. Однако есть сообщения об отсутствии ассоциации кларитромицина и азитромицина с ОП [1].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) и другие НПВС ингибируют образование простагландинов, что ведет к спазму и обструкции главного протока ПЖ [1, 12]. Также в экспериментальных моделях доказано, что АСК увеличивает проницаемость стенок протока ПЖ. Всё это способствует нарушению транспорта ионов кальция через мембрану клеток ПЖ, создается большая концентрация внеклеточного кальция, что считается маркером повреждения поджелудочной железы [1]. Существует несколько исследований, показавших, что простагландины могут оказывать протективное воздействие на клетки поджелудочной железы [23], стабилизируя мембранный потенциал клетки ПЖ. Сулиндак является лидером по числу сообщений о случаях развития ОП на фоне приёма НПВП [24-27].

Прямое цитотоксическое воздействие ЛС на поджелудочную железу

Характерными особенностями ОП, обусловленного прямым токсическим воздействием ЛС на клетки ПЖ являются длительный латентный период (более 30 дней) и дозозависимый характер [1]. Таким действием, в частности, обладают вальпроевая кислота [14], препараты из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы [1]. Механизм митохондриальной токсичности вальпроевой кислоты включает в себя ингибирование фермента ДНК-полимеразы-гамма, отвечающего за репликацию и репарацию митохондриальной ДНК [28]. Нарушение функций этого фермента приводит к непарному

окислительному фосфорилированию и невозможности синтезировать аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ), которая жизненно важна для всех энергетических реакций внутри клетки [1]. Исходя из этого, ткани с наибольшей потребностью в энергии являются более восприимчивыми к повреждению.

Степень митохондриальной токсичности препаратов, а также гистоспецифические клинические проявления внутри группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы разнятся [29]. Из представителей этого класса ЛС с токсическим воздействием на ПЖ ассоциирован прием невирапина, в то время как для эфавиренза такая связь не выявлена [30, 31].

W.M. Steinberg [32] предположил, что причиной развития ОП при приёме тетрациклина также может служить накопление неуставленного токсичного метаболита [1, 33].

Пентамидин также оказывает цитотоксическое действие на островки β -клеток поджелудочной железы, в результате чего может вызвать гипогликемию или гипергликемию [1].

Метаболические нарушения

Метронидазол вызывает ОП метаболической природы [1]. В аэробных условиях действующее вещество вступает в окислительно-восстановительные реакции, способствуя образованию различных свободных радикалов, таких как пероксид анион, супероксид анион и др. Эти радикалы токсичны для бета-клеток поджелудочной железы, в результате их воздействия развивается ОП [1, 34].

Экспериментальные модели на животных показали, что L-аспарагиназа нарушает аминокислотный состав плазмы, а также синтез белка в ацинарных клетках, что влечёт за собой ингибирование экзоцитоза и как следствие - разрушение зимогенных гранул прямо в цитоплазме клетки, выход, активацию проферментов и лизис клеточных структур [35].

Прием тетрациклинов, включая сам тетрациклин, миноциклин и окситетрациклин также ассоциируются с развитием ОП, а также жировой трансформацией печени [1, 36-38]. Причем имеются сообщения о развитии ОП без признаков жировой инфильтрации печени на фоне приёма тетрациклина [1]. Предполагается, что высокая концентрация самого тетрациклина в желчных путях (более чем в 3 раза превышающая его содержание в плазме крови!), способствует нарушению реологических свойств и стазу желчи и ассоциируется с развитием острого панкреатита [1, 39].

Гипертриглицеридемия также приводит к метаболическому повреждению ПЖ [1]. Повышение уровня триглицеридов (ТГ) более 1000 мг/дл увеличивает риск возникновения ОП [40]. Продукты распада ТГ под действием поступившей в кровь липазы – токсичные свободные жирные кислоты повреждают эндотелий мел-

ких сосудов ПЖ, возникает микротромбоз, локальная ишемия, отек и воспаление тканей ПЖ [1]. При данном варианте ОП в сыворотке крови может наблюдаться повышение уровня липазы при нормальном уровне сывороточной амилазы [41, 42]. К ЛС, которые индуцируют развитие ОП по механизму гипертриглицеридемии относятся эстрогены, изотретиноин, пропифол, ретиноиды, ингибиторы протеазы ВИЧ, β -адреноблокаторы, тиазидные диуретики и фуросемид [1].

Наиболее изучен механизм эстроген-индуцированного ОП, который возникает в течение первых месяцев после начала приёма препарата [1]. Экзогенные эстрогены увеличивают содержание в плазме крови ТГ и жирных кислот [43]. Пациенты с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемией подвержены большому риску развития острого панкреатита. [41]. Интересно, что появляются сообщения, что эстроген-индуцированный ОП может возникать и без повышения концентрации липидов в сыворотке крови [44,45]. В этом случае основную роль в патогенезе ОП отводят артериальным микротромбозам [44,46]. Синтетические аналоги эстрогена, тамоксифен и кломифен также ассоциируются с ОП, который возникает по тем же механизмам, что и эстроген-индуцированный ОП [1].

Бензодиазепины (клозапин, оланзапин и кветиапин) действуют по аналогичному механизму [1]. Нейролептики других групп (рисперидон, zipразидон) оказывают меньшее влияние на уровень липидов в крови [47].

М.Ф. Elmore и J.D. Rogge [37] предположили, что тетрациклин-индуцированный ОП также может развиваться через повышения ТГ плазмы. Тетрациклин подавляет синтез белка, связываясь с 30S субъединицей рибосом, нарушая функцию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК). Это может привести к накоплению дефектных белков внутри гепатоцитов, что приведет к накоплению ТГ в печени, к развитию гипертриглицеридемии и, вследствие этого, ОП [1, 36].

Гиперкальциемия является еще одним вариантом метаболического повреждения клеток ПЖ [1]. Кальций считается одним из самых важных внутриклеточных элементов. Он играет роль в постоянстве трансмембранного потенциала, от его концентрации внутри клетки зависит множество энергетических и метаболических процессов, а в ПЖ он обеспечивает сопряжение процессов секреции панкреатических ферментов с поступающими извне стимулами, указывающими на такую потребность. Иными словами, кальций служит первоочередным фактором, побуждающим ацинарные клетки ПЖ к секреторной активности именно тогда, когда в просвет двенадцатиперстной кишки поступают субстраты, требующие ферментативного воздействия [1, 48]. Следовательно,

при гиперкальциемии возникают условия для нарушения секреторного процесса в ПЖ, на фоне чего и может возникнуть ОП [1]. В экспериментальных исследованиях было показано, что увеличение концентрации экстрацеллюлярного кальция приводит к функциональному ингибированию секреции гранул, и что это процесс является дозозависимым эффектом [49]. Гиперкальциемия приводит к длительному повышению концентрации кальция в цитозоле за счет избыточного высвобождения кальция из его депозитов в органеллах (прежде всего, в эндоплазматическом ретикулуме), в результате чего нарушаются процессы секреции гранул зимогена, происходит активация трипсиногена и переход его в трипсин, что приводит к разрушению клетки, локальному отеку и даже некрозу ПЖ [1, 50]. Эта гипотеза подтверждается ассоциацией гиперкальциемии с увеличением уровня ферментов ПЖ в плазме [41]. Внутривенное введение избыточного количества кальция было также ассоциировано с развитием ОП, что подтверждалось 2 сообщениями [1]. Кроме того, была выявлена прямая корреляция между возникновением ОП и случаями отравления витамином D [51]. Не исключается, что все препараты, вызывающие гиперкальциемию, могут индуцировать ОП [1].

Сосудистые нарушения в ПЖ

Сосудистый (ишемический) механизм развития ОП встречается довольно редко [1]. Инфаркты поджелудочной железы могут возникать у пациентов с атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями. Но такая ситуация в реальности возникает довольно редко, поскольку ПЖ богато васкуляризирована из нескольких различных сосудистых бассейнов [1].

Ишемический тип поражения поджелудочной железы и печени может быть ассоциирован с приёмом сильнодействующих вазоконстрикторов (адреналин, норадреналин, допамин, эфедрин, фенамин)[1].

Тиазидные диуретики снижают артериальное давление, что может привести к ишемии поджелудочной железы, что также способствует развитию ОП [1].

Следует также упомянуть, что системные аутоиммунные заболевания, и ассоциированные с ними васкулиты тоже могут вызвать развитие ОП [1]. Примером вторичного ЛИ ОП является синдром лекарственной волчанки (ЛВ), ассоциированный с приемом, например, прокаинамида, хинидина и др. ЛС [52,53]. Однако, синдром ЛВ не является темой настоящего обзора.

Панкреатит, индуцированный применением контрастных веществ обусловлен увеличением вязкости крови и, как следствие, - нарушением кровотока в сосудах поджелудочной железы [1]. Например, йопамидол имеет вязкость 9,4 мПа*с при 37 °С в то время как человеческая плазма - 1,72 мПа*с при ге-

матокрите 43% [1]. Подобный патофизиологический каскад, связанный с увеличением вязкости крови на фоне применения контрастных агентов, был описан при контраст-индуцированном поражении почек [1], поэтому можно предполагать, что этот же механизм ведет к аналогичному повреждению поджелудочной железы и развитию ОП.

Иммуноопосредованный тип повреждения ПЖ

При возникновении иммуноопосредованного ОП латентный период обычно длится не более одного месяца [1]. Другим признаком, свидетельствующим о заинтересованности иммунной системы является быстрый рецидив ОП после повторного использования ЛС [1]. Латентный период в случае первого эпизода ЛИ ОП составляет от одной недели до месяца, но повторный приём препарата приводит к рецидиву ЛИ ОП через один-три дня [14]. Примером ЛС, вызывающих ОП по такому механизму, являются сульфаниламиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин и месалазин), азатиоприн, препараты тиопуриновых оснований [1, 54-56].

Имеется достаточно много сообщений о развитии ОП на фоне лечения меркаптопурином [1]. Исследования показали, что лица со сниженным уровнем фермента, метаболизирующего тиопуринов, инозин трифосфат пиррофосфатазы, имеют повышенный риск развития тиопуринов-индуцированного ОП [1]. Однако 6-тиогуанин-индуцированный панкреатит встречается реже, чем тиопуринов-индуцированный [1]. Лишь у 1% пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), у которых ранее отмечалась непереносимость тиопуринов, развился ОП при лечении 6-тиогуанином [57].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ) способны вызывать иммуноопосредованное повреждение поджелудочной железы, способствуя развитию аллергической реакции [1]. Однако имеются данные, что каптоприл структурно отличается от эналаприла и лизиноприла, и аллергическую реакцию он вызывает реже [1].

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что ЛИ ОП является относительно не часто встречающимся заболеванием, сложность его диагностики, недостаточная изученность вопросов того, какие ЛС, потенциально способны его вызвать, а также развитие в ряде случаев тяжёлых жизнеугрожающих осложнений, диктуют необходимость актуализации для практикующих врачей этого лекарственно-индуцированного заболевания с крайне высокой настороженностью в отношении симптомов последнего и взаимосвязи их дебюта с применением того или иного препарата. Точные механизмы развития ЛИ ОП до конца не изучены. Для объяснения патогенеза данного заболевания предложены различ-

ные варианты механизма повреждения ПЖ включая структурные, токсические, иммуноопосредованные, метаболические и сосудистые типы нарушений. Следует отметить, что в настоящее время требуются дальнейшие исследования механизмов ЛИ ОП, на основании которых можно будет расширить и формализовать список всех потенциально токсичных для ПЖ ЛС. Эти знания помогут практикующему врачу улучшить профилактику ЛИ ОП и его раннюю диагностику, а также совершенствовать подходы к его лечению, что, в целом, позволит улучшить прогноз для пациентов.

Литература / References

1. Hung WY, Abreu Lanfranco O. Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different perspective. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2014;5(4):405-15. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.405
2. Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, Barbeau P, Rice D, Beck A, Butler C, Esmaeilisaraji L, Skidmore B, Moher D, Hutton B. Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231883. DOI: 10.1371/journal.pone.0231883
3. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Stizenberg K, Morgan DR, Ringel Y, Kim HP, DiBonaventura MD, Carroll CE, Allen JK, Cook SF, Sandler RS, Kappelman MD, Shaheen NJ. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-1187.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.002
4. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Safety*. 2008;31(10):823-37. DOI: 10.2165/00002018-200831100-00002
5. Soran A, Chelluri L, Lee KK, Tisherman SA. Outcome and quality of life of patients with acute pancreatitis requiring intensive care. *Journal of Surgical Research*. 2000;91(1):89-94. DOI: 10.1006/jsre.2000.5925
6. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner Journal*. 2015;15(1):45-51
7. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut*. 1998;42(6):886-91. DOI: 10.1136/gut.42.6.886
8. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Koizumi M, Otsuki M, Matsuno S; JPN. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2006;13(1):10-24. DOI: 10.1007/s00534-005-1047-3
9. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Аляутдинова ИА, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор*. *Фарматека* 2020;(60):

- 113-126. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126 [Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Aljautdinova IA, Goloborodova IV. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance. Pharmateca*. 2020;(60): 113-126. (In Russian)]
10. Tisdale JE, Miller DA. *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd ed. American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1400p
11. Остроумова ОД, Качан ВО. Лекарственно-индуцированный панкреатит. *Лечебное дело*. 2020;(3):14-25. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12251 [Ostroumova OD, Kachan VO. Drug-induced pancreatitis. *General Medicine* 2020;(3):14-25. (In Russian)]
12. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007;48(7):1223-44. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01041.x
13. Underwood TW, Frye CB. Drug-induced pancreatitis. *Clinical pharmacology*. 1993;12(6):440-8.
14. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2011;27(3):57-64. DOI: 10.1185/03007995.2011.602964
15. Zinberg J, Chernaik R, Coman E, Rosenblatt R, Brandt LJ. Reversible symptomatic biliary obstruction associated with ceftriaxone pseudolithiasis. *The American Journal of Gastroenterology*. 1991;86(9):1251-4.
16. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Annals of Epidemiology*. 2007;17(7):491-7. DOI: 10.1016/j.annepidem.2007.02.002
17. Trendle MC, Moertel CG, Kvols LK. Incidence and morbidity of cholelithiasis in patients receiving chronic octreotide for metastatic carcinoid and malignant islet cell tumors. *Cancer*. 1997;79(4):830-4. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970215)79:4<830::aid-cnrcr20>3.0.co;2-#
18. Tauber JP, Poncet MF, Harris AG, Barthel HR, Simonetta-Chateaufneuf C, Buscail L, Bayard F. The impact of continuous subcutaneous infusion of octreotide on gallstone formation in acromegalic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1995;80(11):3262-6. DOI: 10.1210/jcem.80.11.7593435
19. Chen JW, Thomas A, Woods CM, Schloithe AC, Toouli J, Saccone GT. Sphincter of Oddi dysfunction produces acute pancreatitis in the possum. *Gut*. 2000;47(4):539-45. DOI: 10.1136/gut.47.4.539
20. Vidal J, Sacanella E, Muñoz E, Miro JM, Navarro S. Acute pancreatitis related to octreotide in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Pancreas*. 1994;9(3):395-7. DOI: 10.1097/00006676-199405000-00021
21. Soule S, Conway G, Hatfield A, Jacobs H. Effectiveness and tolerability of slow release lanreotide treatment in active acromegaly: six-month report on an Italian multicentre study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996;81(12):4502-3. DOI: 10.1210/jcem.81.12.8954072
22. Berger TM, Cook WJ, O'Marcaigh AS, Zimmerman D. Acute pancreatitis in a 12-year-old girl after an erythromycin overdose. *Pediatrics*. 1992;90(4):624-6
23. Chen HM, Chen JC, Ng CJ, Chiu DF, Chen ME. Melatonin reduces pancreatic prostaglandins production and protects against caerulein-induced pancreatitis in rats. *Journal of Pineal Research*. 2006;40(1):34-9. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00271.x
24. Goldstein J, Laskin DA, Ginsberg GH. Sulindac associated with pancreatitis. *Annals of Internal Medicine*. 1980;93(1):151. DOI: 10.7326/0003-4819-93-1-151_1
25. Siefkin AD. Sulindac and pancreatitis. *Annals of Internal Medicine*. 1980;93(6):932-3. DOI: 10.7326/0003-4819-93-6-932_2
26. Memon AN. Pancreatitis and sulindac. *Annals of Internal Medicine*. 1982;97(1):139. DOI: 10.7326/0003-4819-97-1-139_1
27. Lerche A, Vyberg M, Kirkegaard E. Acute cholangitis and pancreatitis associated with sulindac (clinoril). *Histopathology*. 1987;11(6):647-53. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1987.tb02675.x
28. Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS (London, United Kingdom)*. 1998;12(14):1735-44. DOI: 10.1097/00002030-199814000-00004
29. Dalton SD, Rahimi AR. Emerging role of riboflavin in the treatment of nucleoside analogue-induced type B lactic acidosis. *AIDS Patient Care STDS*. 2001;15(12):611-4. DOI: 10.1089/108729101753354608
30. Wester CW, Thomas AM, Bussmann H, Moyo S, Makhema JM, Gaolathe T, Novitsky V, Essex M, deGruttola V, Marlink RG. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor outcomes among combination antiretroviral therapy-treated adults in Botswana. *AIDS (London, United Kingdom)*. 2010;24 (1):27-36. DOI: 10.1097/01.aids.0000366080.91192.55
31. Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, Lundgren JD, Gill MJ, Gatell JM, Rauch A, Montaner JS, de Wolf F, Reiss P, Mocroft A; Nevirapine Toxicity Multicohort Collaboration. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS (London, United Kingdom)*. 2009;23(13):1689-99. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32832d3b54.
32. Steinberg WM. Acute drug and toxin induced pancreatitis. *Hospital practice (Office ed.)*. 1985;20(5):95-102. DOI: 10.1080/21548331.1985.11703057
33. Gilson M, Moachon L, Jeanne L, Dumaine V, Eyrolle L, Morand P, Ben m'Rad M, Salmon D. Acute pancreatitis related to tigecycline: case report and review of the literature. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2008;40(8):681-3. DOI: 10.1080/00365540801938949
34. Sura ME, Heinrich KA, Suseno M. Metronidazole-associated pancreatitis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2000;34(10):1152-5. DOI: 10.1345/aph.10021. PMID: 11054984.
35. Suzuki M, Shimizu T, Kudo T, Shoji H, Ohtsuka Y, Yamashiro Y. Octreotide prevents L-asparagi-

nase-induced pancreatic injury in rats. *Experimental Hematology*. 2008;36(2):172-80. DOI: 10.1016/j.exphem.2007.09.005

36. Nicolau DP, Mengedoht DE, Kline JJ. Tetracycline-induced pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 1991;86(11):1669-71

37. Elmore MF, Rogge JD. Tetracycline-induced pancreatitis. *Gastroenterology*. 1981;81(6):1134-6

38. Kunelis CT, Peters JL, Edmondson HA. Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy. *The American Journal of Medicine*. 1965;(38):359-77. DOI: 10.1016/0002-9343(65)90145-2

39. Macdonald H, Kelly RG, Allen ES, Noble JF, Kanegis LA. Pharmacokinetic studies on minocycline in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1973;14(5):852-61. DOI: 10.1002/cpt1973145852

40. Frick TW, Spycher MA, Heitz PU, Largiadèr F, Goodale RL. Hypercalcaemia and pancreatic ultrastructure in cats. *European Journal of Surgery*. 1992;158(5):289-94

41. Kimura W, Mössner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *International Journal of Pancreatology*. 1996;20(3):177-84. DOI: 10.1007/BF02803766

42. Wilde PJ, Chu BS. Interfacial & colloidal aspects of lipid digestion. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2011;165(1):14-22. DOI: 10.1016/j.cis.2011.02.004

43. Foster ME, Powell DE. Pancreatitis, multiple infarcts and oral contraception. *Postgraduate Medical Journal*. 1975;51(599):667-9. DOI: 10.1136/pgmj.51.599.667

44. Mungall IP, Hague RV. Pancreatitis and the pill. *Postgraduate Medical Journal*. 1975;51(602):855-7. DOI: 10.1136/pgmj.51.602.855

45. Murley RS. Pancreatitis from oral contraceptives. *The BMJ*. 1974;(1):161. DOI: 10.1136/bmj.1.5899.161-f

46. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;63(5):425-33. DOI: 10.4088/jcp.v63n0509

47. Petersen OH. Stimulus-excitation coupling in plasma membranes of pancreatic acinar cells. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1982;694(2):163-84. DOI: 10.1016/0304-4157(82)90023-5

48. Frick TW, Mithöfer K, Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Hypercalcemia causes acute pancreatitis by pancreatic secretory block, intracellular zymogen accumulation, and acinar cell injury. *The American Journal of Surgery*. 1995;169(1):167-72. DOI: 10.1016/s0002-9610(99)80127-5

49. Frick TW. The role of calcium in acute pancreatitis. *Surgery*. 2012;152(1):157-63. DOI: 10.1016/j.surg.2012.05.013

50. Khan AS, Latif SU, Eloubeidi MA. Controversies in the etiologies of acute pancreatitis. *Journal of the Pancreas*. 2010;11(6):545-52.

51. Gorges R, Ghalayini W, Zughaib M. A case of contrast-induced pancreatitis following cardiac catheterization. *Journal of Invasive Cardiology*. 2013;25(10):E203-4.

52. Falko JM, Thomas FB. Letter: Acute pancreatitis due to procainamide-induced lupus erythematosus. *Annals of Internal Medicine*. 1975;83(6):832-3. DOI: 10.7326/0003-4819-83-6-832

53. Клюквина НГ, Гунчи́кова ВМ, Новикова АМ. Синдром лекарственной волчанки. *Современная ревматология*. 2018;12(4):32-41. [Kljukvina NG, Gunchikova VM, Novikova AM. Lupus drug syndrome. *Modern Rheumatology*. 2018;12(4):32-41. (In Russian)] DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-32-41

54. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaepeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet (London, United Kingdom)*. 1988;2(8625):1411-3. DOI: 10.1016/s0140-6736(88)90596-x

55. Niemelä S, Lehtola J, Karttunen T, Lähde S. Pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Hepato-Gastroenterology*. 1989;36(3):175-7.

56. de Boer NK, Derijks LJ, Gilissen LP, Hommes DW, Engels LG, de-Boer SY, den Hartog G, Hooymans PM, Mäkelburg AB, Westerveld BD, Naber AH, Mulder CJ, de Jong DJ. On tolerability and safety of a maintenance treatment with 6-thioguanine in azathioprine or 6-mercaptopurine intolerant IBD patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(35):5540-4. DOI: 10.3748/wjg.v11.i35.5540

57. Bruminhent J, Carrera P, Li Z, Amankona R, Roberts IM. Acute pancreatitis with saw palmetto use: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2011;(5):414. DOI: 10.1186/1752-1947-5-414

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; тел.: +7(903)169 6828; e-mail: ostromova.olga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Акимова Елизавета Сергеевна, ординатор первого года кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, адрес: Российская Федерация, 127423, г. Москва, ул. Десятская, д. 20/1; тел.: +7(926)654 4769; e-mail: akimova.liza.96@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9261-009X>

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; тел.: +7(906)089 5581; e-mail: ak_info@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Author information

Olga D. Ostromova, Dr.Med.Sci., Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbidity Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University; Address: 2/1, bld. 1, Barrikadnaya, Str., Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +7(903)169 6828; e-mail: ostromova.olga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Elizaveta S. Akimova, resident, chair of outpatient therapy, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Address: 20/1, Delegatskaya Str., Moscow, Russian Federation 127423; Phone: +7(926)654 4769; e-mail: akimova.liza.96@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9261-009X>

Aleksey I. Kochetkov, Cand.Med.Sci., Associate professor, Chair of Therapy and Polymorbidity Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: 2/1, bld. 1, Barrikadnaya, Str., Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +7(906)089 5581, <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>, e-mail: ak_info@list.ru

Дата поступления: 24.05.2021

Дата рецензирования: 26.05.2021

Принята к печати: 31.05.2021

Received 24 May 2021

Revision Received 26 May 2021

Accepted 31 May 2021