

© О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.И. Мартынов, М.А. Сорокина, Е.Ю. Егорова, 2017

## СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНОВ В РАМКАХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

**О.А. ГРОМОВА<sup>1,2</sup>, И.Ю. ТОРШИН<sup>2</sup>, А.И. МАРТЫНОВ<sup>3</sup>, М.А. СОРОКИНА<sup>4</sup>, Е.Ю. ЕГОРОВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

<sup>2</sup> ФГБУ ФИЦ Информатики и Управления РАН, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва



Помимо фундаментальную роль витаминов как эссенциальных микронутриентов, имеющиеся клинические данные указывают на важность использования препаратов витаминов при госпитализации пациентов. Настоящая работа представляет собой систематизацию имеющейся информации по данному вопросу. В частности, особо важно применение витаминов С, D и группы В. Дотации витамина С способствуют уменьшению продолжительности пребывания в стационаре, целесообразно включения витамина С в протоколы лечения опухолевых заболеваний. Совместное применение гидрокортизона, витамина С и тиамин внутривенно эффективно для лечения тяжелого сепсиса и септического шока. Витамин D эффективен в терапии пациентов с туберкулезом, способствует снижению длительности пребывания в стационаре пациентов в критическом состоянии, важен в адъювантной терапии опухолевых заболеваний, для снижения побочных эффектов химиотерапии. Низкий уровень витамина D ассоциируется с повышенным риском прогрессирования рассеянного склероза и муковисцидоза, бронхиальной астмы, гиперпаратиреоза у пациентов с хроническим заболеванием почек, преэклампсии, болевой диабетической невропатии. Витамины группы В важны для снижения гипергомоцистеинемии (например, при гемодиализе), ускоряют заживление ран, способствуют снижению сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** госпитализация, пребывание в стационаре, витаминотерапия, витамин С, витамин А, витамин D, витамины группы В

**Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Громова О.А., Торшин И.Ю., Мартынов А.И., Сорокина М.А., Егорова Е.Ю. Систематический анализ применения витаминов в рамках многопрофильного стационара. Терапия. 2017;6(16):89-99

## SYSTEMATIC ANALYSIS OF VITAMINS USE IN THE FRAMES OF MULTI-SPECIALITY HOSPITAL

**O.A. GROMOVA<sup>1,2</sup>, I.JU. TORSHIN<sup>2</sup>, A.I. MARTYNOV<sup>3</sup>, M.A. SOROKINA<sup>4</sup>, E.JU. EGOROVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Ivanovo state medical academy of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo

<sup>2</sup> Federal research center of informatics and management of RAS, Moscow

<sup>3</sup> A.I. Evdokimov MSUMD, Moscow

<sup>4</sup> M.V. Lomonosov Moscow state university, Moscow

Besides the fundamental role of vitamins as essential micronutrients, current clinical data point out at the importance of using the vitamine remedies for hospitalization of patients. Current work could be cosidered as systematization of available information for current point. In particular, the most important is vitamins C, D and B group use. Vitamin C donations help to reduce duration time

in hospital. It is helpful to include vitamin C in protocols of tumorous diseases treatment. Joint intravenous use of hydrocortison, vitamine C and thiamine is efficient for severe sepsis and septic shock treatment. Vitamin D is effective in therapy with vitamin C and thiamine for tuberculosis patients, it helps to reduce time of hospital staying for patients in critical condition, it is important in adjuvant therapy of tumorous diseases, for decrease of sight effects of chemotherapy. Low vitamin D level is associated with higher risk of progressing of multiple sclerosis, mucoviscidosis, bronchial asthma, hyperparathyroidism in patients with chronic renal disease, preeclampsia, algeti diabetic neuropathy. Vitamins of B group are important for hyperhomocysteinemia decrease (during hemodialysis for example), they enhance wounds healing and help to reduce cardiovascular risk.

**Key words:** hospitalization, staying in hospital, vitamin therapy, vitamin C, vitamin A, vitamin D, vitamins of B group.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests.**

**For citation:** Gromova O.A., Torshin I.Ju., Martynov A.I., Sorokina M.A., Egorova E.Ju. Systematic analysis of vitamins use in the frames of multi-spectrum hospital. Therapy. 2017;6(16):89-99

## ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания зачастую сопровождаются комплексной недостаточностью эссенциальных микронутриентов, в т. ч. витаминов. Одни заболевания негативно сказываются на количестве потребляемой пищи (например, из-за отсутствия аппетита, трудностей, связанных с приемом пищи и др.), вследствие чего поступление витаминов падает. Другие заболевания сопровождаются снижением усвоения витаминов (гастрит, гастродуоденит, патологии печени, дисфункция поджелудочной железы, кишечные инфекционные заболевания). Существуют также патологические состояния, приводящие к значительной потере витаминов (хроническая диарея, хроническая почечная недостаточность, гипертермия, инфекции) или к повышению потребности в них (травмы, ранения, послеоперационный период). Кроме того, многие фармацевтические препараты негативно влияют на обмен витаминов (антибиотики, противоопухолевые препараты, эстрогены, антиконвульсанты, иммуносупрессанты и др.) [1].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа практически всей имеющейся научной литературы (зарегистрированной в базе данных PUBMED) по использованию витаминов в условиях многопрофильного стационара. Следует отметить, что данная область исследований по витаминам в настоящее время накопила большой массив данных доказательного характера, но эти данные требуют систематизации.

В тоже время, мало исследован даже сам вопрос о распространенности дефицитов витаминов среди пациентов, поступающих в стационар и выписывающихся из него. В одном исследовании пациентов, находившихся в критическом состоянии, которые поступили в отделение интенсивной терапии (ОИТ;  $n=129$ ), собирались данные о них, включая диагноз, тяжесть болезни, концентрации

C-реактивного белка, витаминов А, Е, В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub> и фолатов в артериальной крови. У 55 пациентов (43%) был установлен дефицит, по крайней мере, одного из 5 витаминов. Корреляции между более высокими концентрациями C-реактивного белка и дефицитами витаминов были продемонстрированы для витаминов В<sub>12</sub>, А и Е ( $p < 0,007$ ) [2].

Эффекты воздействия тех или иных терапевтических процедур на дефициты витаминов также остаются практически не систематизированными. Например, что сочетанный дефицит нескольких витаминов является известным осложнением у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на желудке [3]. Достаточная обеспеченность витамином С ассоциирована со снижением смертности в гериатрической больнице [4] и др.

Фармакоэкономическое исследование, включившее данные о 44 млн эпизодов госпитализации взрослых, проводимое ретроспективно в течение 11 лет, показало целесообразность использования микронутриентной поддержки пациентов стационара. У пациентов, получавших микронутриентную поддержку, длительность госпитализации снижалась на 2,3 сут. (95% доверительный интервал 2,2-2,4), а средняя стоимость пребывания в госпитале уменьшалась на 22% [5].

Следует отметить, что исследования по медицинским и биологическим эффектам витаминов и других микронутриентов проводятся уже более 80 лет. В результате, получен огромный массив научно-исследовательских публикаций по биологическим и медицинским эффектам витаминов, в т. ч. при их использовании в условиях госпиталя. Например, в базе данных PUBMED общее число публикаций, рубрицированных с использованием термина «vitamin», превышает 500 000, по исследованиям эффектов дефицитов витаминов по отношению к многопрофильному стационару – более 50 100 (например, запрос «vitamin AND (hospital OR adjunctive therapy OR

trauma)»). Анализ всего это массива результатов научных исследований «вручную» не представляется возможным даже для большой группы экспертов. Поэтому, в настоящей работе анализ массива из 50 100 публикаций был проведен с использованием современных методов компьютерного обучения, развиваемых в рамках алгебраического подхода к распознаванию для целей систематического анализа научной литературы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выделения релевантных публикаций в таком достаточно большом массиве данных были использованы математические методы распознавания и машинного обучения, разрабатываемые в научной школе академика Ю.И. Журавлева. Системы машинного обучения оперируют со множествами прецедентов, представляющих собой материал обучения алгоритма. Отдельный прецедент (в нашем случае, абстракт научной публикации или ее полный текст) состоит из признаков описания (т. е. слов в составе текста) и информации о принадлежности этого объекта к определенному классу объектов (допустим, класс  $K_1$  «тексты по использованию витаминов в условиях многопрофильного стационара» и класс  $K_2$  «контрольная выборка», т. е. тексты, не имеющие непосредственного отношения к изучаемой теме). Классы принадлежности объектов, естественно, задаются экспертом-медиком.

Был проведен анализ массива из абстрактов 50 100 публикаций, найденных в PUBMED по запросу «vitamin AND (hospital OR adjunctive therapy OR trauma)». Данная выборка абстрактов сформировала класс  $K_1$  («тексты по теме»); в качестве контрольной выборки (класс  $K_2$ , «контроль») были использованы абстракты, найденные по запросу «hospital OR adjunctive therapy OR trauma» (всего 4 726 113 ссылок, случайно выбраны 50 000 абстрактов).

Для оценки ассоциаций ключевых слов с изучаемой темой (т. е. использование витаминов в условиях многопрофильного стационара) были применены математические методы анализа разрешимости [6–8]. Под разрешимостью задач понимается непротиворечивость множеств прецедентов (т. е. существования решения у задачи).

В целом, использованный для анализа научных статей алгоритм выглядит следующим образом:

(А) Экспертом создаются выборки публикаций (абстрактов) из множества всех публикаций, имеющих в базах данных, соответствующие исследуемым классам  $K_1$  и  $K_2$ . Например, текстами в классе  $K_1$  являлись абстракты публикаций, найденных в PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) по запросу «vitamin AND (hospital OR adjunctive therapy OR trauma)»; текстами в классе  $K_2$  — случайно выбранные абстракты из множества абстрак-

тов, найденных по запросу «hospital OR adjunctive therapy OR trauma».

(Б) В абстрактах отсеиваются общезначимые слова (в английском тексте, артикли, частицы, общие термины и т.д.) и термины, использованные при создании выборок текстов  $K_1$  и  $K_2$  (в нашем случае, это термины «vitamin», «hospital» и др.) и формируется терминологический словарь. Для настоящего исследования, терминологический словарь был сформирован из всех терминов предложений из класса  $K_1$ . Затем проводится тестирование критерия и устанавливаются наиболее информативные значения признаков (т. е. определенные специальные термины). Для каждого из терминов вычисляется ряд параметров, описывающих его информативность относительно классов  $K_1$  и  $K_2$ : Динф — значение оценки информативности ключевого слова для различения выборок  $K_1$  и  $K_2$ ,  $\alpha$  — порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех слов по значениям Динф.

(В) Полученный список наиболее информативных ключевых слов (которые принципиально необходимы для отличия каждого текста из  $K_1$  от каждого текста из  $K_2$ ) анализируется и рубрицируется экспертом-медиком, анализируются парные взаимодействия терминов, применяются дополнительные терминологические фильтры.

(Г) Проводится новый поиск литературы с использованием установленных уточненных наборов наиболее информативных ключевых слов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа установленных информативных терминов (*таблица*) были составлены уточненные поисковые запросы, на основе которых был сформирован список из 35 репрезентативных исследований, описывающих различные аспекты использования витаминов в условиях многопрофильного стационара.

Полученный набор информативных ключевых слов позволил рубрицировать все имеющиеся публикации по использованию витаминов в условиях многопрофильного стационара и выделить 9 основных направлений исследований:

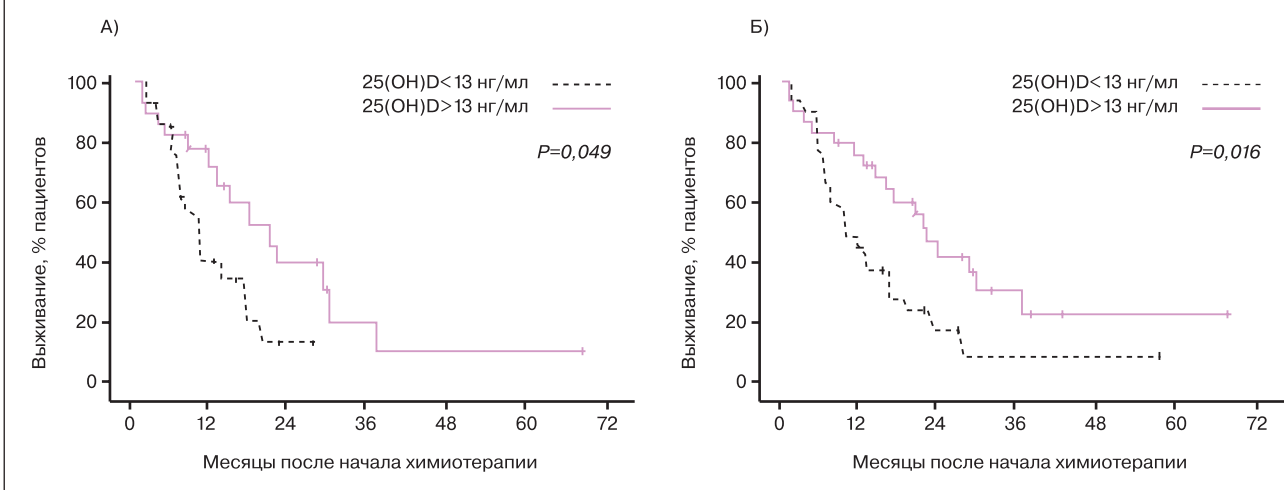
- адьювантная фармакотерапия (терапия, дозировка лекарств, побочные эффекты, антинеопластическая, химиотерапия, осложнения, профилактика, выживание пациентов);
- эффекты витамина D (витамин D, кальций, кальцитриол, холекальциферол, кость, остеопороз, переломы);
- эффекты витаминов группы В (фолиевая кислота, гомоцистеин, ниацинамид, ниацин, пиридоксин, кобаламин, рибофлавин, тиоктовая кислота, тиамин, пантотеновая кислота);
- эффекты микронутриентов-антиоксидантов (антиоксидант, селен, аскорбат, альфа-токоферол);

Таблица. Ключевые слова, достоверно ассоциированные с использованием витаминов в условиях многопрофильного стационара (список получен в результате компьютеризованного анализа массива из 50100 публикаций)

Ключевое слово (англ.)	Ключевое слово (русск.)	v1	v2	Динф	$\alpha$
Drug dosage	Дозировка лекарств	0,547	0,002	12145	5
Therapy	Терапия	0,520	0,002	11546	8
Vitamin D	Витамин D	0,252	0,004	5556	17
Adverse effects	Побочные эффекты	0,228	0,001	5073	19
Prevention	Профилактика	0,223	0,001	4960	20
Supplementation	Дотации	0,080	0,009	4517	21
Complications	Осложнения	0,202	0,001	4493	24
Hypovitaminosis	Гиповитаминоз	0,058	0,005	4284	25
Calcium	Кальций	0,167	0,010	3606	32
Bone	Кость	0,129	0,000	2874	47
Antineoplastic	Антинеопластический	0,128	0,000	2850	49
Adolescent, child	Дети, подростки	0,093	0,001	2069	66
Fractures	Переломы	0,088	0,000	1954	74
Folic acid	Фолиевая кислота	0,078	0,000	1731	88
Osteoporosis	Остеопороз	0,078	0,000	1727	89
Antioxidants	Антиоксиданты	0,064	0,000	1417	111
Ascorbate	Аскорбат	0,062	0,000	1386	114
Liver	Печень	0,060	0,000	1326	120
Survival	Выживание пациентов	0,060	0,000	1326	121
Chemotherapy	Химиотерапия	0,077	0,024	1278	130
Parathyroid	Паращитовидная железа	0,052	0,002	1147	145
Kidney	Почка	0,049	0,000	1078	160
Calcitriol	Кальцитриол	0,045	0,000	997	172
Homocysteine	Гомоцистеин	0,037	0,001	805	209
Antagonist	Антагонист	0,008	0,000	721	227
Iron	Железо	0,033	0,004	686	249
Niacinamide	Ниацинамид	0,030	0,000	676	255
Cholecalciferol	Холекальциферол	0,029	0,000	656	262
Multivitamin	Мультивитамин	0,007	0,000	656	268
Diabetes	Диабет	0,025	0,000	554	300
Alpha-tocopherol	Альфа-токоферол	0,020	0,000	451	362
Atrial fibrillation	Фибрилляция предсердий	0,020	0,000	447	365
Anemia	Анемия	0,019	0,000	423	387
Zinc	Цинк	0,020	0,002	413	404
Coagulation	Коагуляция	0,017	0,000	378	438
Thiamine	Тиамин	0,015	0,000	330	492
Selenium	Селен	0,015	0,001	318	516
Magnesium	Магний	0,013	0,001	278	596
Insulin	Инсулин	0,011	0,000	239	681
Pyridoxine	Пиридоксин	0,010	0,000	226	726
Cobalamin	Кобаламин	0,008	0,000	188	840
Riboflavin	Рибофлавин	0,008	0,000	180	866
Thioctic	Тиоктовая кислота	0,006	0,000	138	1094
Asthma	Астма	0,006	0,000	132	1134
Omega-3	Омега-3 ПНЖК	0,006	0,000	131	1141
Wounds	Ранения	0,005	0,000	116	1239
Pantothenic acid	Пантотеновая кислота	0,003	0,000	57	2085
Immunomodulatory	Иммуномодуляция	0,003	0,000	48	2236

**Примечание.** Все перечисленные в таблице ассоциации слов были статистически достоверны по сравнению с произвольным набором публикаций по клиническим исследованиям в условиях многопрофильного стационара ( $p < 0,0001$ ). v1, v2 – частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов  $K_1$  (абстракты по исследуемой теме) и в выборке абстрактов  $K_2$  (контрольная выборка абстрактов), Динф – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок  $K_1$  и  $K_2$ ;  $\alpha$  – порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям Динф.

**Рис. 1. Выживаемость пациентов с миелоидной лейкемией после терапии азацитидином при очень низких уровнях витамина D по сравнению с более высокими его уровнями до начала лечения**  
**А) Результаты анализа при исключении данных о пациентах, перенесших аллогенную трансплантацию стволовых клеток после применения азацитидина**  
**Б) Результаты анализа без исключения пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию стволовых клеток.**



- профилактика анемии (железо, анемия, паратироидная железа);
- профилактика сахарного диабета и его осложнений (диабет, инсулин, магний, цинк);
- профилактика сердечнососудистой патологии (фибрилляция предсердий, коагуляция);
- поддержка систем детоксикации организма (печень, почки);
- снижение системного воспаления (псориаз, астма, ранения).

Охват всего массива имеющихся публикаций по использованию витаминов в условиях многопрофильного стационара не представляется возможным в рамках одной статьи. Далее, мы последовательно рассмотрим наиболее важные, на наш взгляд, примеры применения определенных витаминов в условиях стационара.

### Витамин D

Более 50 лет витамин D используется для стационарного лечения пациентов с переломами, остеопорозом, рахитом и др. Однако он также является одним из важнейших микронутриентов для поддержки иммунной системы [9]. Витамин D ограничивает пролиферацию факторов приобретенного иммунитета (Т-клетки, β-клетки) при одновременном стимулировании деления клеток врожденного иммунитета (например, моноцитов). Дотации витамина D с успехом используются в терапии пациентов с туберкулезом, гепатитом С, RS-инфекцией и другими инфекциями [10].

Помимо терапии туберкулеза, перспективны и многие другие применения витамина D в условиях стационара. В частности, лучшая обеспеченность витамином D соответствует сокращению средней длительности срока пребывания в госпитале (в среднем на 1 неделю;  $p=0,002$ ) и средней стоимости пребывания в госпитале (на 54%;  $p=0,027$ ) [11].

Высокодозная терапия витамином D<sub>3</sub> способствует снижению длительности пребывания в госпитале пациентов в критическом состоянии с дефицитом витамина D ( $n=492$ , 25(OH)D  $\leq 20$  нг/мл). Группа пациентов была рандомизирована на назначение витамина D<sub>3</sub> ( $n=249$ ) либо плацебо ( $n=243$ ). Поскольку ожидалось, что пероральный прием витамина D в дозах до 4000 МЕ/сут не позволит достаточно быстро компенсировать его дефицит у пациентов в ОИТ, то способ введения витамина D<sub>3</sub>/плацебо был следующим: вводили однократно, через назогастральную трубку, в дозе 540000 МЕ в 15 мл арахисового масла, с ежемесячными поддерживающими дозами 90 000 МЕ в течение 5 месяцев. Больничная смертность была значительно ниже для группы пациентов, проходивших терапию витамином D<sub>3</sub> (29%, 95% ДИ 19-38%) по сравнению с плацебо (46%, 95% ДИ 36-56%), поэтому риск смертности был на 44% ниже (отношение рисков 0,56, 95% ДИ 0,35-0,90,  $p=0,04$ ) [12].

Дотации витамина D являются важным элементом адъювантной терапии опухолевых заболеваний [13, 14]. Низкий уровень витамина D в сыворотке крови ассоциирован с меньшей продолжительностью жизни пациентов с миелодиспластическим синдромом и вторичной олигобластной острой миелоидной лейкемией после лечения азацитидином ( $n=58$ ). Еще до начала применения азацитидина средние уровни 25(OH)D у пациентов были крайне низки (13 нг/мл, 95% ДИ 4-25 нг/мл). Оценочная вероятность выживания пациента в течение 2-х лет составила 14% в подгруппе с тяжелым дефицитом витамина D ( $\leq 13$  нг/мл,  $n=29$ ) и 40% в подгруппе со средним его дефицитом ( $>13$  нг/мл;  $n=29$ ,  $p < 0,05$ ; рис. 1). Добавление наномолярных концентраций 25(OH)D к азацитидину приводило

к потенцированию активности противоопухолевого препарата. Таким образом, терапия миелодной лейкемии обязательно должна сопровождаться дотациями витамина D, особенно при лечении азациитидином [15].

Перспективно применение витамина D и на фоне использования других противоопухолевых препаратов для снижения вызываемых ими побочных эффектов. Например, в эксперименте были продемонстрировано, что совместное использование витамина D и блеомицина снижает блеомицин-индуцированный легочный фиброз и накопление воспалительных клеток [16].

Дотации витамина D модулируют активацию иммунной системы при муковисцидозе. Считается, что стойкий воспалительный ответ в дыхательных путях играет центральную роль в прогрессировании повреждения легких при этом заболевании. Дотации витамина D представляют собой важное направление противовоспалительной терапии, которая может замедлять прогрессирование этого муковисцидоза с минимальными побочными эффектами. Три месяца лечения пациентов ( $n=16$ ) витамином D было ассоциировано с уменьшением частоты встречаемости активированных CD8<sup>+</sup> Т-клеток, ко-экспрессирующих активационные маркеры CD38 и лейкоцитарный D-антиген человека (HLA-DR). Таким образом, витамин D обладает сильным плейотропным иммуномодулирующим действием при муковисцидозе [17] и рекомендуется для использования в стационаре.

Эпидемиологические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина D связан с повышенным риском прогрессирования рассеянного склероза и, также, с неблагоприятным течением заболевания. В первую очередь, это обусловлено иммуномодулирующими и нейропротекторными эффектами витамина D. Кроме того, пациенты с рассеянным склерозом склонны к развитию остеопороза и, соответственно, характеризуются повышенным риском переломов. Поэтому, у пациента, поступающего в стационар с обострением данного заболевания, необходимо определить концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови и, посредством приема витамина D, вывести ее на уровень не ниже чем 30 нг/мл [18]. Пероральные дозы витамина D при этом не должны превышать 4000 МЕ/сут (за исключением начального лечения очень тяжелого дефицита, 25(OH)D <10 нг/мл). У пациентов с рассеянным склерозом дотации 3000 МЕ/сут холекальциферола повышают уровни 25(OH)D, в среднем до 44 нг/мл (Финляндия, Норвегия) [19, 20].

Перспективно использование витамина D в адьювантной терапии астмы, т. к. его дефи-

цит ассоциирован с повышенной гиперчувствительностью дыхательных путей, сниженной легочной функцией, ухудшением контроля над астмой и снижением реакции на стандартную антиастматическую терапию [21].

Дотации витамина D усиливают эффекты лечения анемии у пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности на гемодиализе, находящихся в отделении искусственной почки ( $n=64$ , 18-76 лет). С целью лечения анемии этим пациентам был назначен эритропоэтин. Установлена статистически достоверная взаимосвязь между дотациями витамина D и снижением потребности пациента в эритропоэтине ( $p=0,013$ ) [22].

Дотации витамина D перспективно использовать для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хроническим заболеванием почек. Вторичный гиперпаратиреоз ассоциирован с повышенным риском сердечнососудистой заболеваемости и смертности. Для пациентов с хроническим заболеванием почек характерна высокая распространенность гиповитаминоза D. При назначении витамина D в адекватных дозах и достаточным по длительности курсом повышается эффективность лечения вторичного гиперпаратиреоза [23].

Клиническое исследование указало на эффективность применения витамина D3 при лечении преэклампсии у женщин в отделении патологии беременных ( $n=74$ , в т. ч. 43 с тяжелой преэклампсией). Витамин D3 выступает в качестве конкурентного ингибитора плацентарного цитохрома P450<sub>sc</sub>, препятствующего перекисному окислению липидов и избыточному синтезу прогестерона (оба фактора лежат в основе патогенеза преэклампсии) [24].

Витамин D эффективен в терапии пациентов с болезненной диабетической невропатией ( $n=143$ , возраст  $52\pm 12$  лет). Была введена однократная доза витамина D (600000 МЕ внутримышечно), оценивалось ее влияние на оценки невропатической боли в течение 20 недель. Введение витамина D приводило к значительному увеличению уровней 25(OH)D (до  $46\pm 10$  нг/мл,  $p < 0,0001$ ), снижению болевых симптомов по шкале Douleur Neuropathique 4 ( $p < 0,0001$ ), общей шкале боли ( $p < 0,0001$ ) и опроснику Макгилла ( $p < 0,0001$ ) [25]. Таким образом, коррекция витамина D является важной технологией, повышающей эффективность лечение пациентов в стационаре.

### Витамины группы В

Витамины группы В (в частности, витамины B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, PP, B<sub>6</sub>, фолаты и B<sub>12</sub>) участвуют в метаболизме белков, липидов и углеводов. Поэтому дефициты этих витаминов приводят к ухудше-

нию энергетического метаболизма и могут способствовать развитию анемии [26], замедлению заживления ран [27], гипергомоцистеинемии и многим другим негативным процессам, замедляющим реабилитацию пациентов. Дотации фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> способны повышать эффективность лечения пациентов с шизофренией в стационаре [28].

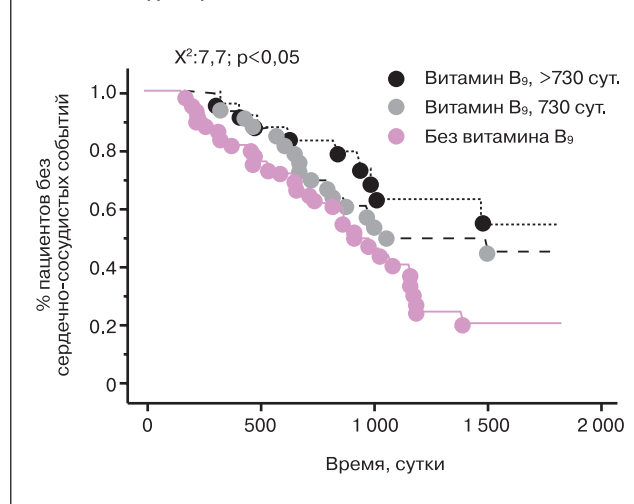
Дотации фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> нормализуют уровни гомоцистеина у пациентов, госпитализированных в ОИТ для прохождения перитонеального диализа ( $n=25$ ). Гипергомоцистеинемия присутствовала у 83% пациентов. Дотации фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> позволили достигнуть снижения уровня гомоцистеина в среднем с 20 до 15 мкмоль/л. Добавление к терапии витамина В<sub>6</sub> приводило к дополнительному снижению уровней гомоцистеина (в среднем, до 12,8 мкмоль/л), причем у 72% пациентов его уровень достиг диапазона нормы [29].

Дотации витаминов В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub> и фолиевой кислоты в течение 8 месяцев улучшали функцию гематоэнцефалического барьера у пациентов с гипергомоцистеинемией и легкой когнитивной недостаточностью ( $n=30$ ). Ни одного из пациентов в течение периода лечения в отделении неврологии не отмечалось прогрессирования деменции. Уровни тау-белка в цереброспинальной жидкости несколько снизились, хотя изменение не было статистически значимым [30].

Гомоцистеин-снижающее действие дотаций витаминов группы В способствует снижению сердечнососудистого риска у пациентов, находящихся в ОИТ на гемодиализе (который достаточно высок). Дотации 5 мг/сут фолиевой кислоты в течение 2 лет больным на гемодиализе ( $n=114$ ) достоверно снизило риск сердечнососудистых событий (41 против 63% в контроле,  $p=0,05$ ). Анализ кривых Каплана-Мейера подтвердил, что сердечнососудистые события у пациентов, получавших фолиевую кислоту (витамин В<sub>9</sub>), были достоверно реже ( $p < 0,0001$ , рис. 2) [31].

Хотя введение цианокобаламина внутримышечно, по-прежнему, является стандартной терапией для компенсации дефицита витамина В<sub>12</sub> в условиях стационара, пероральный его прием также оказался эффективен для компенсации его дефицита, например, при болезни Крона. Многоцентровое ретроспективное когортное исследование включило пациентов с болезнью Крона ( $n=94$ ). У 82% больных прием цианокобаламина (1 мг/сут) позволил нормализовать его уровень в крови. При этом, как показали результаты последующего опроса пациентов, основной причиной отсутствия

Рис. 2. Частота сердечно-сосудистых событий при длительном приеме фолиевой кислоты (более 730 сут.) или без его дотации



эффекта от приема цианокобаламина являлось отсутствие комплаентности соответствующих больных. Таким образом, пероральный прием цианокобаламина обеспечивает эффективную компенсацию витамина В<sub>12</sub> у пациентов с болезнью Крона, как с резекцией, так и без резекции подвздошной кишки [32].

Дотации витамина В<sub>6</sub> значительно снижали показатели тошноты при токсикозе беременных ( $n=64$ ; от  $5,3 \pm 2,1$  до  $3,3 \pm 2,1$  балла,  $p < 0,001$ ) и количество эпизодов рвоты (от  $1,7 \pm 1,71$  до  $1,2 \pm 1,2$ ,  $p < 0,01$ ) [33].

Хорошо известно, что дотации витамина В<sub>1</sub> (тиамина) улучшают когнитивные способности у госпитализированных алкоголиков, проходящих интенсивную терапию абстиненции ( $n=45$ ). Группа пациентов была рандомизирована: 23 пациента получали 300 мг/сут тиамин, 22 - плацебо. Прием тиамин не только повышал обеспеченность пациентов витамином В<sub>1</sub>, но и снижал процент наихудших результатов в когнитивных тестах [34].

## Витамин Е

Витамин Е является мощным антиоксидантом, особенно в комбинации с витамином С и микроэлементом селеном. Он эффективен в адьюнктивной терапии острого отравления фосфидом алюминия. Последний обычно используется в качестве фумиганта, а отравление этим соединением сопровождается окислительным стрессом. Пациенты, поступившие в стационар с отравлением фосфидом алюминия, получали стандартные антидоты. Дополнительные дотации витамина Е (400 мг, 2 раза в сутки, внутримышечно) уменьшили необходимость интубации и механической вентиляции (30 против 62%,  $p < 0,05$ ), продол-

жительность этой процедуры ( $p < 0,05$ ), существенно снизили смертность (15 против 50%,  $p < 0,05$ ) [35].

Пероральный прием витамина Е также повышает эффективность лечения пациентов в стационаре. Например, его дотация (400 МЕ/сут, 12 нед.) эффективно снижает встречаемость мышечных судорог у пациентов, находящихся в ОИТ на гемодиализе ( $n=19$ ). К концу терапии частота мышечных судорог значительно снижалась (на 68%,  $p=0,0001$ ). Уменьшение количества приступов мышечных спазмов не имело существенной корреляции с возрастом, полом, этиологией или продолжительностью почечной недостаточности. Не было обнаружено побочных эффектов, связанных с витаминами Е [36].

### Витамин С

Дотации витамина С способствуют уменьшению продолжительности пребывания в стационаре и снижению объема дренажа после кардиохирургических вмешательств ( $n=290$ ). Пациенты были рандомизированы в две группы: интервенционная группа, которым проводились дотации витамина С (2000 мг внутривенно, непосредственно перед операцией, затем 1000 мг/сут перорально, в течение 4 суток после операции) и группа плацебо. Продолжительность пребывания в больнице была достоверно ниже ( $10 \pm 4,6$  против  $12 \pm 4,5$  сут. в группе плацебо,  $p=0,01$ ). Отмечено достоверное снижение времени интубации и объема дренажа в ОИТ и в первые 24 послеоперационных часа ( $p < 0,003$ ) [37].

Введение витамина С внутривенно (7500 мг/50 мл, 2 нед.) в дополнение к стандартной терапии эффективно у пациентов с симптоматическим опоясывающим лишаем ( $n=67$ ). Адьюнктивная терапия витамином С снижала балл боли по шкале ВАШ, количество дерматом, выцветов и геморрагических везикул через 2 недели терапии; эффект сохранялся, по меньшей мере, через 12 недель после окончания терапии [38].

Клинический опыт показал целесообразность включения витамина С в протоколы лечения опухолевых заболеваний. При этом пациенты проходят начальный курс введения аскорбата натрия внутривенно (10-30 г/сут) для достижения концентрации аскорбат-аниона в плазме не менее 3 мг/дл с последующей поддерживающей пероральной дозой пожизненно (1000-5000 мг/сут). Важно отметить необходимость непрерывного приема витамина; прерывания курса (например, вследствие низкой комплаентности пациента) негативно сказываются на клинических исходах [39].

Применение этого протокола у пациентов с солидными опухолями показало улучшение их самочувствия уже через 5-7 суток после начала введения витамина С внутривенно. Этот эффект обусловлен, в частности, восстановлением эндогенного биосинтеза карнитина, который способствует улучшению метаболизма липидов. При наличии у пациента болезненных метастазов в костной ткани, облегчение боли наблюдалось также через 5-7 дней, что позволяло полностью исключить прием обезболивающих опиатов, причем без возникновения абстиненции. Кроме того, костные и висцеральные метастазы ассоциируются с повышенной экскрецией гидроксипролина с мочей, что указывает на интенсивный распад коллагеновых волокон соединительнотканной основы органов. В течение 5-7 суток после начала терапии аскорбатом отмечалось резкое и устойчивое снижение экскреции гидроксипролина. Также, отмечено снижение СОЭ и уровней белков-маркеров опухолей (СЕА и др.). Радиологические признаки хорошего ответа включали медленное превращение остеолитических метастазов в плотные остеосклеротические поражения в течение нескольких месяцев после начала терапии витамином С. В благоприятных случаях, наблюдалась резорбция злокачественных выделений плевры и уменьшение размеров легочных метастазов [39].

Совместное применение гидрокортизона, витамина С и витамина В1 внутривенно эффективно для лечения тяжелого сепсиса и септического шока. Глобальное бремя сепсиса составляет 15-19 млн случаев ежегодно, уровень смертности может достигать 60%. Сравнение клинического течения сепсиса у пациентов, получавших витамин С, гидрокортизон и тиамин внутривенно в течение 7 месяцев ( $n=47$ ) с контрольной группой ( $n=47$ ) показало выраженное снижение больничной смертности (8,5 против 40,4%): риск летального исхода был в 7 раз ниже (ОР 0,13; 95% ДИ 0,04-0,48,  $p=0,002$ ). У пациентов в группе лечения вазопрессоры были отменены в течение  $18 \pm 10$  часов после начала лечения по протоколу (в контрольной группе - через  $55 \pm 28$  часов,  $p < 0,001$ ) [40].

Совместное применение гидрокортизона, витамина С и тиамин внутривенно также предотвращает развитие дисфункции органов при сепсисе. У всех участников исследования была проведена оценка по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) в течение 4 суток. Балл по шкале SOFA достоверно снизился у всех пациентов в группе лечения (на  $4,8 \pm 2,4$  против  $0,9 \pm 2,7$  в контрольной группе,

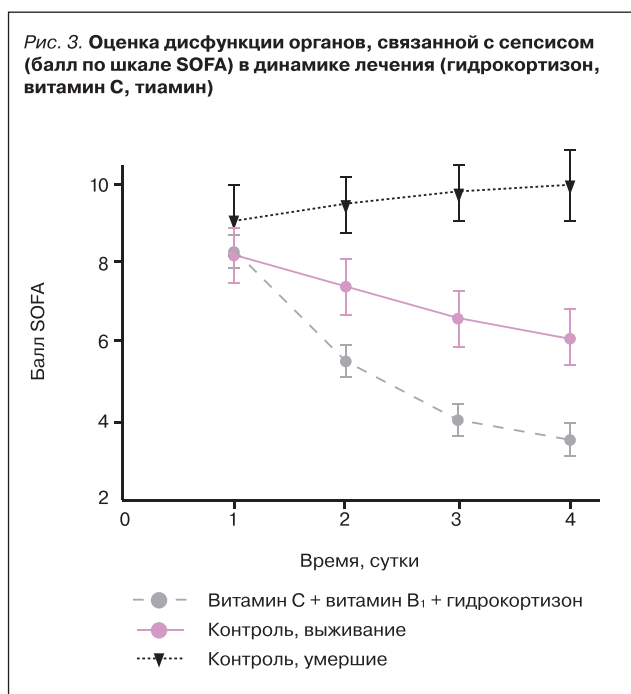


$p < 0,001$ , рис. 3). Ни у одного из пациентов в группе лечения не развилась прогрессирующая органная недостаточность, требующая эскалации терапии.

Таким образом, своевременное использование витамина С вместе с кортикостероидами и тиамином эффективно снижает смертность пациентов с тяжелым течением сепсиса и септическим шоком, а также предотвращает прогрессирующую полиорганную недостаточность [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Госпитализация пациентов осуществляется при определенной тяжести течения заболевания. Обострение хронических заболеваний, требующее стационарного лечения, как правило, сопровождается наличием тяжелого гиповитаминоза. Тем не менее, при госпитализации внимание уделяется исключительно основному диагнозу (туберкулез, муковисцидоз, рассеянный склероз, алкоголизм и др.) и тяжести состояния пациента в соответствии с этим диагнозом. Поэтому такие диагнозы, как E54 - недостаточность аскорбиновой кислоты, E64.2 - последствия недостаточности витамина С, E56.0 - недостаточность витамина Е, E50 - недостаточность витамина А, E64.1 - последствия недостаточности витамина А, D51 - витамин-В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, E55 - недостаточность витамина D, E55.9 - недостаточность витамина D неуточненная, E53 - недо-



статочность других витаминов группы В и др., остаются, образно выражаясь, «в тени». В то же время, как показывают цитируемые в настоящем аналитическом обзоре исследования, учет этих диагнозов реально позволяет сохранить жизнь многим пациентам. Также отметим, что компенсация недостаточности витаминов является чрезвычайно простой в организационном плане мерой повышения эффективности лечения пациентов в стационаре.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, микро- и макроэлементы. GeoTarMed, 2008. 968 с. [Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins, micro- and macroelements. GeoTarMed, 2008.]
2. Corcoran T.B., O'Neill M.A., Webb S.A., Ho K.M. Prevalence of vitamin deficiencies on admission: relationship to hospital mortality in critically ill patients. *Anaesth. Intensive Care.* 2009;37(2):254-60.
3. Clements R.H., Katasani V.G., Palepu R., Leeth R.R., Leath T.D., Roy B.P., Vickers S.M. Incidence of vitamin deficiency after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a university hospital setting. *Am. Surg.* 2006;72(12):1196-202; discussion.
4. Wilson T.S., Datta S.B., Murrell J.S., Andrews C.T. Relation of vitamin C levels to mortality in a geriatric hospital: a study of the effect of vitamin C administration. *Age Ageing.* 1973;2(3):163-71.
5. Philipson T.J., Snider J.T., Lakdawalla D.N., Stryckman B., Goldman D.P. Impact of oral nutritional supplementation on hospital outcomes. *Am. J. Manag. Care.* 2013;19(2):121-8.
6. Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Анализ информативности мотивов на основе критерия разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *Информ. и ее примен.* 2012;6(1):79-90. [Rudakov K.V., Torshin I.Yu. Analysis of informativity of motivations on the basis of solvability criterion in the task of secondary protein structure recognition. *Inform. and its applic.* 2012;6(1):79-90.]
7. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. *Труды Московского физико-технического института.* 2011;3(4):45-54. [Zhuravlyov Yu.I., Rudakov K.V., Torshin I.Yu. Algebraic criteria of local solvability and regularity as an instrument of research of aminoacid sequences morphology. *Works of Moscow physical technical institute.* 2011;3(4):45-54.]
8. Torshin I.Y. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications.* 2011;21(4):652-62.
9. Mora J.R., Iwata M., von Andrian U.H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8(9):685-98.

10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф., Лиманова О.А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противоионфекционного иммунитета. *Инфекционные болезни*. 2014;12(4):65-74. [Gromova O.A., Torshin I.Ju., Uchaikin V.F., Limanova O.A. The role of vitamin D in maintaining antiguberculous, antiviral and common antiifectious immunity. *Infectious diseases*. 2014;12(4):65-74.]
11. Matthews L.R., Ahmed Y., Wilson K.L., Griggs D.D., Danner O.K. Worsening severity of vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. *Am. J. Surg.* 2012;204(1):37-43.
12. Amrein K., Schnedl C., Holl A., Riedl R., Christopher K.B., Pachler C., Urbanic Purkart T., Waltensdorfer A., Munch A., Warnkross H., Stojakovic T., Bisping E., Toller W., Smolle K.H., Berghold A., Pieber T.R., Dobnig H. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(15):1520-30.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Малыгин С.Е., Лиманова О.А., Гилельс А.В. О противоопухолевом эффекте препаратов витамина D3: фундаментальные исследования и доказательная медицина. *Фарматека*. 2014;19(292):48-58. [Gromova O.A., Torshin I.Ju., Malygin S.E., Limanova O.A., Gilels A.V. About antitumorous effect of D3-containing medicaments: fundamental researches and evidantary medicine. *Pharmateka*. 2014;19(292):48-58.]
14. Громова О.А., Пронин А.В., Гришина Т.П., Торшин И.Ю., Филимонова М.В. противоопухолевые эффекты аквадетрима водного раствора мицелл с витамином D. *Фарматека*. 2015;20 (313):63-8. [Gromova O.A., Pronin A.V., Grishina T.R., Torshin I.Ju., Filimonova M.V. Antitumorous effects of aquadetrim water micellar solution with vitamin D. *Pharmateka*. 2015;20 (313):63-8.]
15. Radujkovic A., Schnitzler P., Ho A.D., Dreger P., Luft T. Low serum vitamin D levels are associated with shorter survival after first-line azacitidine treatment in patients with myelodysplastic syndrome and secondary oligoblastic acute myeloid leukemia. *Clin. Nutr.* 2017;36(2):542-51.
16. Zhang Z., Yu X., Fang X., Liang A., Yu Z., Gu P., Zeng Y., He J., Zhu H., Li S., Fan D., Han F., Zhang L., Yi X. Preventive effects of vitamin D treatment on bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Sci. Rep.* 2015;5:17638.
17. Pincikova T., Paquin-Proulx D., Sandberg J.K., Flodstrom-Tullberg M., Hjelte L. Vitamin D treatment modulates immune activation in cystic fibrosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2017;189(3):359-71.
18. Holmoy T., Kampman M.T., Smolders J. Vitamin D in multiple sclerosis: implications for assessment and treatment. *Expert Rev. Neurother.* 2012;12(9):1101-12 .
19. Soilu-Hänninen M., Aivo J., Lindström B.M., Elovaara I., Sumelahti M.L., Färkkilä M., Tienari., Atula S., Sarasoja T., Herrala L., Keskinarkaus I., Kruger J., Kallio T., Rocca M.A., Filippi M. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon b-1b in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2012;83(5):565-71.
20. Steffensen L.H., Jørgensen L., Straume B., Mellgren S.I., Kampman M.T. Can vitamin D supplementation prevent bone loss in persons with MS? A placebocontrolled trial. *J. Neurol.* 2011;258(9):1624-31.
21. Kerley C.P., Elnazir B., Faul J., Cormican L. Vitamin D as an adjunctive therapy in asthma. Part 2: A review of human studies. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015;32:75-92.
22. Naini A.E., Hedaiati Z.P., Gholami D., Pezeshki A.H., Moinszadeh F. The effect of Vitamin D administration on treatment of anemia in end-stage renal disease patients with Vitamin D deficiency on hemodialysis: A placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J. Res. Med. Sci.* 2015;20(8):745-50.
23. Friedl C., Zitt E. Vitamin D prohormone in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2017;10:109-22.
24. Zabol P., Wozniak M., Slominski A.T., Preis K., Gorska M., Korozan M., Wieruszewski J., Zmijewski M.A., Zabol E., Tuckey R., Kuban-Jankowska A., Mickiewicz W., Knap N. A Proposed Molecular Mechanism of High-Dose Vitamin D3 Supplementation in Prevention and Treatment of Preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(6):13043-64.
25. Basit A, Basit KA, Fawwad A, Shaheen F, Fatima N, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4(1):e000148 doi.
26. Ogan D. and Prittchet K. Vitamin D and the athlete: risks, recommendations, and benefits. *Nutrients.* 2013; 5(6):1856-1868.
27. Lee J. et al. Improvement in periodontal healing after periodontal surgery supported by nutritional supplement drinks. *J Periodontal Implant Sci.* 2014; 44(3):109-117.
28. Brown HE, Roffman JL. Vitamin supplementation in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs.* 2014;28(7):611-22 doi.
29. Righetti M, Tommasi A, Lagona C, La Rosa L, Uccellini M, Sessa A. Effective homocysteine-lowering vitamin B treatment in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2004;24(4):373-377.
30. Lehmann M, Regland B, Blennow K, Gottfries CG. Vitamin B12-B6-folate treatment improves blood-brain barrier function in patients with hyperhomocysteinaemia and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003;16(3):145-150.
31. Righetti M., Serbelloni P., Milani S., Ferrario G. Homocysteine-lowering vitamin B treatment decreases cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2006;24(4):379-86.
32. Gomollon F., Gargallo C.J., Munoz J.F., Vicente R., Lue A., Mir A., Garcia-Alvarado M., Gracia M., Garcia-Lopez S. Oral Cyanocobalamin is Effective in the Treatment of Vitamin B12 Deficiency in Crohn's Disease. *Nutrients.* 2017;9(3). pii: E308
33. Sripramote M., Lekhyananda N. A randomized comparison of ginger and vitamin B6 in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *J. Med. Assoc Thai.* 2003;86(9):846-53.
34. Vischer A., Hell D. Cognitive deficits, vitamin status and controlled thiamine substitution in alcohol dependent patients in withdrawal treatment. *Nervenarzt.* 1989;60(10):633-40.
35. Halvaei Z., Tehrani H., Soltaninejad K., Abdollahi M., Shadnia S. Vitamin E as a novel therapy in the treatment of acute aluminum phosphate poisoning. *Turk. J. Med. Sci.* 2017;47(3):795-800.
36. El-Hennawy A.S., Zaib S. A selected controlled trial of supplementary vitamin E for treatment of muscle cramps in hemodialysis patients. *Am. J. Ther.* 2010;17(5):455-9.

37. Sadeghpour A., Alizadehasl A., Kyavar M., Sadeghi T., Moludi J., Gholizadeh F., Totonchi Z., Ghadrdoost B. Impact of vitamin C supplementation on post-cardiac surgery ICU and hospital length of stay. *Anesth. Pain Med.* 2015;5(1):e25337.
38. Schencking M., Vollbracht C., Weiss G., Lebert J., Biller A., Goyvaerts B., Kraft K. Intravenous vitamin C in the treatment of shingles: results of a multicenter prospective cohort study. *Med. Sci. Monit.* 2012;18(4):CR215-24.
39. Cameron E. Protocol for the use of vitamin C in the treatment of cancer. *Med. Hypotheses.* 1991;36(3):190-4.
40. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R., Hooper M.H., Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest.* 2017;151(6):1229-38.

Поступила/Received: 22.08.2017

Принята в печать/Accepted: 27.10.2017



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Ольга Алексеевна Громова**, д.м.н., профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 153000, г. Иваново, Шереметевский пр., д. 8. Тел.: (4932) 41-65-25. С.н.с. ФГБУ ФИЦ Информатики и Управления РАН. Адрес: 119333, г. Москва, ул. Вавилова, д. 40. Тел.: (499) 135-24-89. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

**Иван Юрьевич Торшин**, к.ф.-м.н., с.н.с. ФГБУ ФИЦ Информатики и Управления РАН. Адрес: 119333, г. Москва, ул. Вавилова, д. 40. Тел.: (499) 135-24-89

**Анатолий Иванович Мартынов**, академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Адрес: г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел.: (495) 609-67-00

**Мария Андреевна Сорокина**, ординатор кафедры внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова. Адрес: 119192, г. Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1. Тел.: (495) 932-88-14, E-mail: gromova.ffmpeg@gmail.com

**Евгения Юрьевна Егорова**, к.м.н., доцент, докторант кафедры фармакологии Ивановской государственной медицинской академии Минздрава России. Адрес: 153000, г. Иваново, Шереметевский пр., д. 8, Тел.: (4932) 41-65-25

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Olga A. Gromova**, MD, professor of the Department of pharmacology of Ivanovo state medical academy of the Ministry of Health of Russia. Address: 153000, Ivanovo, 8 Sheremyetjevskii pr. Тел.: +74932416525. Senior staff scientist of FRC informatics and management of the RAS. Address: 119333, Moscow, 40 Vavilova str. Тел.: +74991352489. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

**Ivan Ju. Torshin**, cand.sc., senior staff scientist of FRC informatics and management of the RAS. Address: 119333, Moscow, 40 Vavilova str. Тел.: +74991352489

**Anatoly I. Martynov**, academician of RAS, MD, professor, head of the Department 1 of hospital therapy of A.I. Eudokimov MSUMD. Address: Moscow, 20/1 Delegatskaya str. Тел.: +74956096700

**Maria A. Sorokina**, medical resident of the Department of internal diseases, fundamental medicine faculty, M.V. Lomonosov MSU. Address: 119192, Moscow, 27/1 Lomonosovsky prospect. Тел.: +4959328814, E-mail: gromova.ffmpeg@gmail.com

**Evgenia Ju. Egorova**, PhD, associate professor, doctoral candidate of the Department of pharmacology Ivanovo state medical academy of the Ministry of Health of Russia. Address: 153000, Ivanovo, 8 Sheremyetjevsky proezd. Тел.: +74932416525