

Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции

Г.А.Барышникова[✉], С.А.Чорбинская, И.И.Степанова, О.Е.Блохина

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

[✉]bargalan@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценить важность роли калия и магния в формировании здоровья человека, а также их роль в возникновении функциональных расстройств сердечно-сосудистой и нервной системы, в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Рассмотрены данные 55 научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1972–2018 гг.

Результаты. Калий играет важную роль в осуществлении биоэлектрической активности клеток, формировании клеточных потенциалов действия и поддержании нервно-мышечной возбудимости и проводимости. Проявления гипокалиемии весьма разнообразны. Одни из частых – расстройство нейромышечной передачи, те или иные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (снижение сократительной функции миокарда, артериально-го давления – АД, дилатация полостей сердца). Повышение потребления калия сопровождается более низкой частотой сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, новых случаев сахарного диабета (СД) 2-го типа, гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности и аритмий. Магний является универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов в организме, кофактором более 300 ферментов, участвующих в биохимических реакциях, а также естественным физиологическим антагонистом кальция. Он уменьшает высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума и защищает клетки от перегрузки кальцием в условиях ишемии. Вследствие этого магний уменьшает системное и легочное сосудистое сопротивление с последующим снижением системного АД и небольшим увеличением сердечного индекса. Получены также достоверные данные об умеренном, но вместе с тем клинически значимом антигипертензивном эффекте препаратов магния. Дефицит магния ассоциируется с повышением уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов. Уровень плазменного магния обратно пропорционален степени риска развития кардиоваскулярной патологии, в частности нарушений ритма сердца и осложнений ишемической болезни сердца (ИБС). Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) подтвердило факт улучшения состояния здоровья пациентов на фоне адекватного потребления магния. Даже выраженные гипокалиемия и гипомagneмия в клинической практике часто остаются нераспознанными. Врачу любой специальности следует помнить о клинических проявлениях дефицита калия и магния в организме, чтобы своевременно их устранить либо предупредить их развитие в группах риска, назначив адекватную терапию. Описанные взаимоотношения магния и калия, а также достаточно высокая частота и выраженность сочетанного дефицита данных макроэлементов у пациентов обосновывают целесообразность применения комбинированных препаратов калия и магния в терапии целого ряда состояний. При одновременной коррекции уровня этих электролитов наблюдается аддитивный эффект.

Заключение. Неотъемлемой составляющей современной клинической практики должен быть контроль электролитного, в первую очередь калиево-магниевого баланса. У пациентов с высоким риском развития гипокалиемии и гипомagneмии следует осуществлять как коррекцию (в случае выявления), так и профилактику дефицита калия и магния. Поддержание калиево-магниевого баланса обеспечивает дополнительный терапевтический эффект у пациентов с АГ, СД, застойной сердечной недостаточностью, ИБС (в том числе при остром инфаркте миокарда), а также у больных с высоким риском развития мозгового инсульта и тяжелой желудочковой аритмии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, калий, магний, дефицит калия, дефицит магния, электролитный баланс, калия и магния аспарагинат, Панангин.

Для цитирования: Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Блохина О.Е. Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 67–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190240

Review

Potassium and magnesium deficiency, its role in cardiovascular disease development and possibilities of correction

Galina A. Baryshnikova[✉], Svetlana A. Chorbinskaya, Irina I. Stepanova, Olga E. Blokhina

Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. 19, Timoshenko st., Moscow, 121359, Russian Federation

[✉]bargalan@mail.ru

Abstract

Aim. To evaluate the significance of potassium and magnesium in human health formation and their role in development of functional disorders of cardiovascular and nervous system and in development and progression of cardiovascular diseases.

Materials and methods. Data from 55 literature sources published in Russia and abroad in the period of 1972–2018 years are reviewed.

Results. Potassium has an important role in cells bioelectrical activity organization, cell action potentials formation and neuromuscular excitability and conductivity sustentation. Hypokalemia symptoms can be quite various. Frequent ones include neuromuscular conductivity disorders, various changes in cardiovascular system (myocardial contractile function decrease, blood pressure (BP) decrease, cardiac cavities dilatation). Potassium intake increase is followed by lower incidence of cardiovascular and cerebrovascular events, new cases of diabetes mellitus (DM) type 2, left ventricular hypertrophy, cardiac insufficiency, and arrhythmias. Magnesium is a universal regulator of biochemical and physiological processes in the body, a cofactor of more than 300 enzymes participating in biochemical reactions, and a natural physiologic potassium antagonist. It reduces potassium release from sarcoplasmic reticulum and protects cells from potassium overload in conditions of ischemia. Therefore magnesium reduces systemic and pulmonary vascular resistance that results in systemic BP reduction and moderate cardiac index increase. Also reliable evidence indicating moderate but clinically significant antihypertensive effect of magnesium medications was received. Magnesium deficiency is associated with increase of total cholesterol level, low-density lipoprotein, and triglycerides. Serum magnesium level is inversely proportional to the degree of cardiovascular disorders development risk, particularly of cardiac rhythm disorders and IHD complications. European Food Safety Authority (EFSA) confirmed that patients' health status improved after a period of magnesium adequate intake. Even severe hypokalemia and hypomagneemia often remain non-diagnosed in clinical practice. Medical practitioner of any kind should remember of potassium and magnesium deficiency clinical manifestations in order to manage it or prevent its development in patients with risk factors by adequate treatment assignment. Described potassium and magnesium interrelations as well as relatively high frequency and severity of combined deficit of these macronutrients justify advisability of the use of combined medications containing K⁺ and Mg²⁺ in treatment of many disorders. An additional effect is observed when these electrolytes levels are corrected together.

Conclusion. Control of electrolyte balance, first of all, of potassium and magnesium balance, should be an intrinsic part of present day clinical practice. In patients with high risk of hypokalemia and hypomagneemia development either its correction in case of detection or prevention of potassium and magnesium deficiency development should be performed. Potassium and magnesium balance maintenance provides additional therapeutic effect in patients with AH, DM, congestive heart failure, IHD (including myocardial infarction), as well as in patients with high risk of stroke or severe ventricular arrhythmia development.

Key words: arterial hypertension, potassium, magnesium, potassium deficiency, magnesium deficiency, electrolyte balance, potassium and magnesium asparaginate, Panangin.

For citation: Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I., Blokhina O.E. Potassium and magnesium deficiency, its role in cardiovascular disease development and possibilities of correction. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 67–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190240

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее место в структуре летальности населения в большинстве промышленно развитых стран [1]. Последнее время немаловажная роль в развитии и прогрессировании ССЗ отводится нарушениям электролитного баланса, в частности баланса магния и калия [2–4]. Возрос интерес к изучению роли калия и магния в возникновении функциональных расстройств сердечно-сосудистой и нервной системы [5–7].

Калий и магний в ионизированной форме представляют собой положительно заряженные ионы (катионы) и являются одними из самых распространенных элементов на Земле.

Калий

Калий является основным внутриклеточным катионом; в норме в клетке содержится 150–160 ммоль/л калия, в плазме крови – 3,5–5,5 ммоль/л. Баланс между внутри- и внеклеточным калием поддерживается благодаря натрий-калиевому насосу. Причем следует учитывать, что при нормальном содержании калия в сыворотке крови может существовать внутриклеточный дефицит калия. Калий играет важную роль в осуществлении биоэлектрической активности клеток, формировании клеточных потенциалов действия и поддержании нервно-мышечной возбудимости и проводимости. В организме взрослого человека с массой тела 70 кг содержится 136,85 г, или 3500 ммоль калия.

В нормальных условиях калий поступает с пищей, избыток его выводится с мочой. Эффективному усвоению калия способствует витамин В₆, а алкоголь, наоборот, оказывает негативное влияние на баланс этого элемента [8]. Суточная потребность в калии составляет 2500 мг. Больше всего его содержится в кураге, фасоли, черносливе, горохе, орехах, щавеле, картофеле, шпинате, петрушке, черной смородине, абрикосах.

Гипокалиемия – стойкое снижение сывороточной концентрации калия (менее 3,5 ммоль/л).

Причины развития гипокалиемии:

1. Недостаточное поступление калия в организм с пищей (при голодании или ограничении приема продуктов, содержащих калий).

2. Избыточное выведение калия из организма в результате:

- хронических профузных поносов (в кишечном секрете содержится большое количество калия);
- многократной рвоты (содержание калия в желудочном соке невысокое, однако в ответ на гиповолемию развивается вторичный гиперальдостеронизм и увеличивается экскреция ионов К⁺ почками);
- повышенного выведения калия почками при неправильном применении диуретиков, первичном и вторичном гиперальдостеронизме, дефектах почечных канальцев (синдром Барттера, почечный канальцевый ацидоз), повреждении почек нефротоксическими веществами, в том числе лекарственными препаратами (аминогликозиды, амфотерицин В);
- гипомagneмии (способствует выходу калия из клеток и увеличивает его экскрецию с мочой).

3. Перераспределение ионов калия из крови и/или межклеточной жидкости в клетки в условиях:

- увеличения уровня инсулина в крови;
- гиперкатехоламинемии (в результате применения препаратов адреналина, норадреналина, дофамина, при феохромоцитоме, стрессе).

Основные проявления гипокалиемии весьма разнообразны. Одно из самых частых – расстройство нейромусcularной передачи (проявляется мышечной слабостью, спазмами мышц ног, парестезиями в области конечностей, угасанием сухожильных рефлексов) [9]. Гипокалиемия проявляется также расстройствами со стороны сердечно-

сосудистой системы (снижение сократительной функции миокарда, артериального давления – АД, дилатация полостей сердца) [10]. Кроме того, поражение гладкой мускулатуры ведет к парезу кишечника, рвоте, метеоризму, запорам, атонии мочевого пузыря [11]. Хроническая гипокалиемия может проявляться дисфункцией центральной и периферической нервной системы (легкие парестезии лица и конечностей, снижение болевой и тактильной чувствительности, мышечная слабость, тремор, гипергидроз). При гипокалиемии изменяется электрокардиограмма: регистрируются уширение комплекса QRS, снижение сегмента ST, депрессия или инверсия зубца T, выраженный зубец U, может появиться желудочковая экстрасистолия [12–13].

Диагностические тесты для определения гипокалиемии:

- концентрация калия в сыворотке менее 3,5 ммоль/л – ориентировочный тест;
- содержание калия в моче: значения более 20 ммоль/л говорят о потерях калия почками, а менее 20 ммоль/л – о внепочечных причинах калиевого дефицита в плазме;
- чресканальцевый градиент концентрации калия, определяемый как произведение отношения калия мочи к калию сыворотки и отношения осмоляльности сыворотки к осмоляльности мочи, выявляет причину повышенного содержания калия в моче;
- газы артериальной крови (метаболический алкалоз чаще ассоциируется с гипокалиемией вследствие назогастральной зондирования, диуретической терапии, гиперальдостеронизма, а гипокалиемия сопутствует метаболическому ацидозу при диарее, почечном канальцевом ацидозе).

Повышение потребления К⁺ сопровождается более низкой частотой сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, новых случаев сахарного диабета (СД) 2-го типа, гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности и аритмий, причем независимо от снижения уровня АД [14].

Метаанализ нескольких проспективных исследований показал, что дополнительное поступление 1,64 г (42 ммоль) калия в день снижает относительный риск (ОР) инсульта на 21% (0,79; 95% доверительный интервал – ДИ 0,68, 0,90; $p=0,0007$) с тенденцией к более низкому риску коронарных событий и сердечно-сосудистой заболеваемости в целом (ОР 0,93; 95% ДИ 0,87, 0,99; $p=0,03$ и ОР 0,74; 95% ДИ 0,60, 0,91; $p=0,0037$ соответственно) [15].

При длительном наблюдении (в среднем – 6,7 года) за 7563 больными с артериальной гипертензией (АГ), из которых 1679 получали диуретики, было отмечено, что развивающаяся при этом гипокалиемия (концентрация калия менее 3,5 ммоль/л) сопровождалась нарастанием частоты сердечно-сосудистых осложнений [16]. В исследовании SHEP была выявлена обратная статистически достоверная зависимость между уровнем калия плазмы крови и частотой сердечно-сосудистых осложнений: при снижении уровня калия ниже 3,5 ммоль/л на фоне терапии хлорталидоном возрастал риск развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистых событий [17].

Увеличение потребления К⁺ на 1000 мг при уменьшении потребления Na⁺ на 1000 мг в день уменьшает общую смертность на 20% [18]. Метаанализ 19 исследований (включавший 586 человек, из них 412 – с АГ) показал связь между выраженностью гипотензивного эффекта и длительностью приема калия. Было продемонстрировано снижение АД в среднем на 5,9/3,4 мм рт. ст. при использовании таблетированных препаратов калия [19]. В пересмотренных в 2016 г. канадских рекомендациях по диагностике, оценке риска, профилактике и лечению АГ появилось указание у пациентов без высокого риска развития гипокалиемии увеличивать потребление калия с целью снижения АД [20].

Предполагается, что существует множество механизмов, обеспечивающих снижение АД под воздействием калия: повышенный натрийурез; изменение чувствительности барорецепторов, сокращение чувствительности к катехоламинам и ангиотензину II; увеличение Na^+ - K^+ -АТФазы в гладкомышечных клетках сосудов; улучшение функции симпатической нервной системы; снижение активности НАДФН-оксидазы с последующим уменьшением оксидативного стресса и воспаления, улучшением чувствительности к инсулину, уменьшением асимметричного диметиларгинина, внутриклеточного Na^+ и понижением образования трансформирующего фактора роста β [21].

Магний

Магний является универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов в организме, кофактором более 300 ферментов, участвующих в биохимических реакциях. Магний обеспечивает гидролиз аденозинтрифосфата (АТФ), уменьшает разобщение окисления и фосфорилирования, регулирует поляризацию клеточных мембран, контролирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца, нормальное функционирование кардиомиоцита. Магний является естественным физиологическим антагонистом кальция. Он уменьшает высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума и защищает клетки от перегрузки кальцием в условиях ишемии [22]. Вследствие этого магний уменьшает системное и легочное сосудистое сопротивление с последующим снижением системного АД и небольшим увеличением сердечного индекса [23]. Получены также достоверные данные об умеренном, но вместе с тем клинически значимом антигипертензивном эффекте препаратов магния. Результаты метаанализа с включением 22 клинических исследований ($n=1173$) свидетельствуют об умеренном дозозависимом гипотензивном эффекте применения препаратов магния в дозе 120–973 мг (средняя доза 410 мг) [24].

Дефицит Mg^{2+} ассоциируется с повышением уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, снижением активности лецитин-холестероламинотрансферазы и липопротеинлипазы, повышением активности редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А. Появились данные о решающей роли магния в синтезе и метаболизме витамина D, дефицит которого в последнее время рассматривается как самостоятельный фактор риска развития ССЗ [25].

Было показано, что магний может подавлять активацию тромбоцитов за счет ингибирования тромбоксана A_2 или потенцирования синтеза антитромбоцитарных факторов, таких как простагландин (простагландин I_2). Повышение уровня магния в сыворотке может препятствовать соединению фибриногена с гликопротеиновыми Pb/IIIa -рецепторами за счет изменения структуры рецепторов [26]. Внутривенное введение сернокислой магнезии здоровым добровольцам подавляло аденозиндифосфатиндуцированную агрегацию тромбоцитов на 40% [27].

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании выявлено существенное улучшение эндотелиальных функций и толерантности к физической нагрузке на фоне применения препаратов магния в дозе 30 ммоль/сут у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [28]. Данные последнего метаанализа и систематического обзора по результатам 16 проспективных исследований с участием 313 041 пациента подтверждают, что уровень как плазменного, так и содержащегося в продуктах питания магния обратно пропорционален степени риска развития кардиоваскулярной патологии, в частности нарушений ритма сердца и осложнений ИБС, в том числе фатального инфаркта миокарда [29].

Магний в организм человека поступает с пищей и водой. Ежедневная потребность в нем на 40% удовлетворяется за

счет продуктов, на 60% – за счет ионизированного магния воды. Во многих регионах в питьевой воде и почве определяется низкое содержание магния, при этом снижается его концентрация в произрастающих в этих регионах растительных продуктах; в итоге ежедневное потребление магния оказывается значительно ниже рекомендуемого. В индустриально развитых странах увеличивается число лиц с дефицитом магния [30], так, в США он выявляется едва ли не у 75% населения, либо уровень магния на уровне нижней границы нормы [26, 31]. Высокое содержание магния отмечается в кунжуте, пшеничных отрубях, семенах подсолнечника, орехах, сое, гречневой крупе, овсяных хлопьях, горохе, кураге, черносливе, шоколаде, зелени, морепродуктах. По данным Института питания РАМН, потребность в магнии взрослого человека составляет 300–400 мг/сут. В период роста, а также у лиц, занимающихся физическим трудом, у спортсменов, женщин при беременности потребность в магнии выше.

В организме 60% магния находится в костях, мышцах, сердце, почках, 39% составляет внутриклеточная фракция (80–90% ионов магния находится в комплексе с АТФ), только 1% находится в экстракцеллюлярной жидкости и всего лишь 0,3% – в сыворотке крови. В тканях с интенсивным обменом веществ (миокард, нервная ткань) отмечают наибольшее содержание магния [32]. Концентрация ионизированного магния в клетке поддерживается на постоянном уровне, даже при резких колебаниях его содержания вне клетки. Магнийвый баланс главным образом регулируется почками (до 99% магния, профильтровавшегося через гломерулярную мембрану, способно реабсорбироваться). За сутки с мочой выделяется до 100 мг магния. При пониженном поступлении с пищей экскреция его с мочой снижается, а при избыточном – повышается. Потери магния с мочой возрастают под влиянием катехоламинов и кортикостероидных гормонов.

Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (ЕАФСА) подтвердило факт улучшения состояния здоровья пациентов на фоне адекватного потребления магния с пищей за счет регуляции электролитного баланса, нормализации общего метаболизма, регуляции процесса деления клеток, сохранения состояния костной ткани, нормализации различных физиологических функций, снятия симптомов усталости, повышения выносливости [33]. По данным метаанализа с включением более 1 млн участников и периодом наблюдения около 30 лет увеличение приема магния на 100 мг/сут приводило к высоко достоверному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, риска развития СД и сокращению общей смертности [34].

Непосредственный признак внутриклеточного дефицита магния – снижение его концентрации в сыворотке крови до уровня ниже 0,8 ммоль/л при норме от 0,65 до 1,1 ммоль/л. В эритроцитах в норме содержится 1,65–2,55 ммоль/л.

Причины развития дефицита магния. Дефицит магния – самый распространенный вид минеральной недостаточности у населения во многих странах, в частности в США. По данным R. Whang и соавт., в этой стране гипомagneмия встречается в 47,1% случаев, однако клинические признаки магниевых дефицита отмечались более чем у 72% взрослых американцев [35]. По результатам исследования уровня магния у 16 тыс. жителей Германии в 2001 г., субоптимальный уровень (ниже 0,76 ммоль/л) обнаружен у 33,7% обследованных [36]. В России распространенность дефицита магния в популяции составляет от 16 до 42% [37].

Основные причины развития дефицита магния:

- недостаточное поступление (диетические ограничения в виде малого потребления фруктов, овощей и зелени), термическая обработка продуктов, избыток углеводов, жиров, фосфатов и кальция в рационе, чрезмерное

употребление кофе, сладких газированных напитков, регионы с «мягкой» водой);

- повышенная потребность (стресс, физическое перенапряжение, гиподинамия, эмоциональные нагрузки, периоды роста и после вирусных и бактериальных заболеваний);
- нарушение абсорбции магния в кишечнике, связанное с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, дисбактериоз кишечника, синдром мальабсорбции и др.);
- повышенное выведение почками при заболеваниях мочевой системы;
- нарушения регуляции обмена магния;
- эндокринная патология (СД, гипертиреозидизм, гиперпаратиреозидизм, гиперальдостеронизм);
- терапия лекарственными препаратами (глюкокортикоиды, цитостатики, аминогликозиды, фторхинолоны, сердечные гликозиды, мочегонные препараты, противоглистные препараты, фолиевая кислота, цианокобаламин);
- парентеральное питание.

Признаки гипомagneмии:

- повышенная утомляемость, раздражительность, состояние хронической усталости, депрессивные состояния, апатия, снижение памяти, головокружение, снижение способности сконцентрироваться и удерживать внимание;
- мышечные спазмы, судороги мышц, нарушение засыпания либо тревожный сон, зябкость (при отсутствии явных признаков других заболеваний);
- потеря аппетита, тошнота, рвота, склонность к поносам, запоры, потеря массы тела;
- иммунодефицитные состояния;
- кардиалгии, аритмии, колебания АД.

Дефицит магния часто сопровождается физические и психические стрессовые состояния. Повышение в крови содержания катехоламинов и стероидов при остром стрессе вызывает истощение внеклеточного и внутриклеточного пула магния, а также увеличивает его выделение с мочой.

Дефицит магния не имеет патогномичных клинических признаков, однако в ряде случаев можно заподозрить дефицит магния на основании клинической картины.

Начальные признаки дефицита магния в организме:

- сердцебиение, перебои, тахикардия, гипо- или гипертензия;
- нарушения ритма сердца, синдром вегетативной дисфункции;
- бессонница, кошмарные сновидения, тяжелое пробуждение, плаксивость или приступы тоски;
- состояние беспокойства, тревоги, возбуждение, нервозность, страх, гиперестезии;
- быстрая утомляемость, частые головные боли, трудности концентрации внимания, головокружение, нарушение равновесия, утренняя усталость даже после нормального по продолжительности сна;
- выпадение волос, ломкость ногтей, кариес зубов;
- метеочувствительность;
- сниженная температура тела, холодные руки и ноги.

При прогрессировании гипомagneмии у пациентов выявляются:

- боли в животе, нередко сопровождающиеся диареей; функциональные и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта;
- бронхоспазм, ларингоспазм;
- спазмы мышц, мышечные подергивания (вплоть до тетании), тремор, боль при потягивании или напряжении мышц;
- анемия;
- нарушение иммунитета.

На электрокардиограмме дефицит магния проявляется замедлением атриовентрикулярной проводимости, уши-

рением комплекса QRS, удлинением интервала QT, специфическим снижением интервала ST, уплощением зубца T и формированием выраженной волны U.

Для оценки концентрации магния в организме используют различные методики: внутриклеточное определение содержания магния в эритроцитах и мононуклеарах, исследование уровня магния в волосах, определение экскреции магния с мочой (нагрузочная проба), оценку концентрации магния в плазме крови (в норме – 0,8–1,2 ммоль/л). Обычно определяют концентрацию магния в плазме крови, однако, поскольку Mg^{2+} – внутриклеточный ион, его концентрация в сыворотке не дает достоверной информации о наличии магниевого дефицита, например при внутриклеточном дефиците этот показатель может оставаться в пределах нормы [38].

Коррекция дефицита калия и магния

Следует отметить, что даже выраженные гипокалиемия и гипомagneмия в клинической практике часто остаются нераспознанными. Врачу любой специальности следует помнить о клинических проявлениях дефицита калия и магния в организме, чтобы своевременно их устранить либо предупредить их развитие в группах риска, назначив адекватную терапию.

Описанные взаимоотношения магния и калия, а также достаточно высокая частота и выраженность сочетанного дефицита данных макроэлементов у пациентов обосновывают целесообразность применения комбинированных препаратов K^+ и Mg^{2+} в терапии целого ряда состояний, ассоциирующихся с высоким риском развития гипокалиемии. При одновременной коррекции уровня этих электролитов наблюдается аддитивный эффект.

Учитывая значимость ионов калия и магния в развитии патологии в организме, необходимость коррекции дефицита этих катионов очевидна. Методы коррекции дефицита калия и магния включают в себя диетические мероприятия и фармакотерапию. Обычно поступление необходимого количества калия и магния в организм обеспечивается рациональным питанием. При наличии отчетливых клинических или субклинических признаков дефицита калия и магния должна осуществляться заместительная терапия, а в дальнейшем в группах риска – профилактическая терапия. При этом предпочтительно сочетание ионов калия и магния в одном препарате, так как дефицит калия часто сопровождается дефицитом магния и требует одновременной коррекции содержания в организме обоих ионов, тем более что при одновременной коррекции уровней этих ионов наблюдается аддитивный эффект. Установлено, что сочетанный дефицит калия и магния способствует формированию рефрактерного калиевого дефицита – состояния, при котором мероприятия, направленные на восполнение потерь калия, являются неэффективными на фоне не выявленного и, соответственно, не устраненного дефицита магния [39]. Роль магния в поддержании внутриклеточных концентраций калия особенно важна в кардиомиоцитах, поскольку магний обеспечивает снижение их чувствительности к аритмогенному воздействию сердечных гликозидов [40]. Результаты рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого исследования MAGICA позволили рассматривать препараты магния и калия как общепринятый европейский стандарт при лечении пациентов с аритмиями на фоне приема сердечных гликозидов, диуретиков, антиаритмиков. Антиаритмический эффект препаратов магния проявляется спустя 3 нед от начала лечения и позволяет снизить количество желудочковых экстрасистол на 12% и общее число экстрасистол – на 60–70% [41].

В национальных рекомендациях по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти [42] в от-

дельном разделе рассматриваются электролитные нарушения как возможная причина внезапной смерти у больных со структурно нормальным сердцем и предлагается применять соли калия и магния для лечения и профилактики желудочковых аритмий при приеме тиазидных диуретиков, интоксикации сердечными гликозидами, острых и хронических алкогольных и наркотических интоксикациях, анорексии. Причем у пациентов с верифицированными угрожающими жизни желудочковыми аритмиями рекомендовано поддерживать уровень калия сыворотки крови в интервале 4,5–5,5 ммоль/л.

Высокая клиническая эффективность отмечена при сочетании калия и магния с аспарагиновой кислотой. Установлено, что она, включаясь в цикл Кребса, активно участвует в синтезе АТФ, способствует поступлению ионов K^+ и Mg^{2+} внутрь клетки, восстанавливает адекватную работу ионных насосов в условиях гипоксии, нормализует процессы возбуждения и торможения в нервных клетках, стимулирует иммунную систему. Кроме того, аспарагиновая кислота способствует превращению углеводов в глюкозу, снабжает миоциты энергетическим субстратом для окислительного фосфорилирования [43], соли аспарагиновой кислоты обладают адаптогенным эффектом, повышая выносливость и сопротивляемость организма к различным стрессовым воздействиям.

С 1960 г. началось активное применение аспарагината калия и магния в клинической практике. Калия и магния аспарагинат в виде раствора для внутривенного введения и в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в 2015 г. Правительством РФ был включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Одним из наиболее известных препаратов аспарагината калия и магния является Панангин («Гедеон Рихтер», Вен-

грия), содержащий калий и магний в легкодоступной для усвоения форме. Панангин является препаратом выбора в комплексном лечении и профилактике гипокалиемии и гипوماгнемии. Кардиопротективное действие, положительное влияние на функцию печени, снижение АД и риска развития аритмий существенно расширяют спектр клинического применения Панангина [44]. Препарат показан в качестве вспомогательной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, состояние после перенесенного инфаркта миокарда, нарушения сердечного ритма, прежде всего желудочковая аритмия, терапия сердечными гликозидами).

Препарат Панангин («Гедеон Рихтер», Венгрия) выпускается в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, с содержанием 158 мг калия аспарагината (36,2 мг калия) и 140 мг магния аспарагината (11,8 мг магния), а также в виде раствора для инъекций в ампулах по 10 мл с содержанием 452 мг калия аспарагината (103,3 мг иона калия) и 0,40 мг магния аспарагината (33,7 мг магния). Недавно появился препарат Панангин Форте, содержащий 316 мг калия аспарагината (72,4 мг калия) и 280 мг магния аспарагината (23,6 мг магния).

Обычная суточная дозировка для взрослых составляет 1–2 таблетки 3 раза в сутки. Для профилактики развития гипокалиемии и гипوماгнемии рекомендуется назначать Панангин по 1 таблетке 3 раза в день после еды. Дозу можно повысить до 3 таблеток 3 раза в сутки. Длительность курса лечения определяется индивидуально и обычно составляет 3–4 нед, что обусловлено постепенным насыщением тканевых депо.

Опыт клинического применения препарата Панангин является убедительным доказательством эффективности практического воплощения действующих международных

рекомендаций по коррекции и профилактике калиево-магниевого дефицита. По многим характеристикам калий и магний дополняют друг друга, являясь своеобразным «метаболическим тандемом» [45].

По данным ряда рандомизированных контролируемых исследований [46–50] добавление Панангина к стандартной терапии ИБС и хронической сердечной недостаточности сопровождается рядом положительных кардиопротективных эффектов:

- сокращением числа приступов стенокардии на 20% ($p < 0,05$);
- снижением частоты развития экстрасистолии на 39% ($p < 0,01$);
- повышением эффективности терапии нестабильной стенокардии на 41% ($p < 0,01$);
- увеличением фракции выброса левого желудочка на 12,3% ($p < 0,01$);
- повышением эффективности терапии хронической сердечной недостаточности на 26,6% ($p < 0,05$).

Клиническая эффективность препарата Панангин обусловлена следующими фармакологическими свойствами: улучшением функции эндотелия сосудов и антиатеросклеротическим действием, антигипертензивным эффектом и уменьшением вязкости крови и тромбообразования [51]. Был продемонстрирован потенциал препарата как адаптогена в период летней жары у пациентов с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском [52]. В рандомизированном исследовании с участием 60 больных АГ применение Панангина по 1 таблетке 3 раза в день в течение летних месяцев способствовало достоверному повышению уровня магния и калия в плазме крови, ассоциировалось со снижением частоты сердечных сокращений, улучшением качества жизни, более низким уровнем депрессии, обусловленным, по-видимому, антидепрессантным действием магния.

Иногда опасаются назначать препараты калия и магния из-за возможного развития гиперкалиемии и гипермагниемии, но следует помнить, что риск развития этих состояний повышается главным образом при хронической болезни почек, в случае выраженного (менее 25 мл/мин) снижения скорости клубочковой фильтрации. Необходимо также учитывать, что по данным Роттердамского исследования у пациентов старше 55 лет гипокалиемия встречается в 10 раз чаще, чем гиперкалиемия [53]. F.Сарруccio и соавт. [54] по итогам проведенного метаанализа 20 рандомизированных клинических исследований по оценке влияния пероральных препаратов калия на сывороточную концентрацию калия сделали вывод, что потребление препаратов калия в дозировках до 5460 мг/сут в течение 6 мес вызывает небольшое, но значимое увеличение концентрации циркулирующего калия на 0,14 ммоль/л, но не провоцирует гиперкалиемию или ухудшение почечной функции, т.е. их применение безопасно для пациентов, получающих блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Отметим, что ингибирование РААС в настоящее время является ключевой стратегией в лечении гипертензии, ССЗ и почечных заболеваний. По данным M.Weig и соавт. (метаанализ 39 исследований), частота гиперкалиемии при назначении блокаторов РААС больным с высоким риском ее развития, включая пациентов с хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью, составила 5–10%, но при отсутствии факторов риска развития гиперкалиемии частота ее не превышала 2%, при этом повышение уровня калия в сыворотке крови было невелико (около 0,1–0,3 ммоль/л) [55].

Панангин можно назвать препаратом первого выбора для купирования выявленного дефицита калия (снижение концентрации в сыворотке $K^+ < 3,5$ ммоль/л) и/или магния (концентрация в сыворотке $Mg < 0,70$ ммоль/л) у пациентов с генетическими нарушениями, характеризующимися

потерей калия и натрия с мочой и избыточной выработкой ренина и альдостерона (синдром Барттера, синдром Гительмана), а также при синдроме Кушинга, первичном гиперальдостеронизме, гипертиреозе, диабетическом кетоацидозе, длительной терапии петлевыми и тиазидовыми диуретиками, алкоголизме.

Выводы

Неотъемлемой составляющей современной клинической практики должен быть контроль электролитного, в первую очередь калиево-магниевого баланса. У пациентов с высоким риском развития гипокалиемии и гипомагнемии следует осуществлять как коррекцию (в случае выявления), так и профилактику дефицита калия и магния.

Поддержание калиево-магниевого баланса обеспечивает дополнительный терапевтический эффект у пациентов с АГ, СД, застойной сердечной недостаточностью, ИБС (в том числе при остром инфаркте миокарда), а также у больных с высоким риском развития мозгового инсульта и тяжелой желудочковой аритмии.

Оптимальным подходом в фармакологической коррекции и профилактике гипокалиемии и гипомагнемии является применение, в частности, аспарагината калия и магния (Панангин и Панангин Форте), многолетний опыт клинического использования которого подтвердил его высокую терапевтическую эффективность и безопасность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Capewell S, Ford ES, Croft JB et al. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Organ* 2010; 88 (2): 120–30.
2. Weglicki WB, Mak IT, Chmielinska JJ et al. The role of magnesium deficiency in cardiovascular and intestinal inflammation. *Magnes Res* 2010.
3. Fox CH, Mahoney MC, Ramsboomair D, Carter CA. Magnesium deficiency in African-Americans: does it contribute to increased cardiovascular risk factors? *J Natl Med Assoc* 2003; 95 (4): 257–62.
4. Lückner PW, Witzmann HK. Influence of magnesium and potassium deficiency on renal elimination and cardiovascular function demonstrated by impedance cardiography. *Magnesium* 1984; 3 (4–6): 265–73.
5. Altura BM, Shah NC, Jiang XC et al. Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297 (1): H86–92.
6. Shivakumar K. Pro-fibrogenic effects of magnesium deficiency in the cardiovascular system. *Magn Res* 2002; 15 (3–4): 307–15.
7. Abbrecht PH. Cardiovascular effects of chronic potassium deficiency in the dog. *Am J Physiol* 1972; 223 (3): 555–60.
8. Агаджанян Н.А., Тель Л.З., Циркин В.И., Чеснокова С.А. Физиология человека. СПб., 1998. [Agadzhanian N.A., Tel' L.Z., Tsirkin V.I., Chesnokova S.A. *Fiziologija cheloveka*. Saint Petersburg, 1998 (in Russian).]
9. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. *Pediatr Int* 2006; 48 (2): 112–7.
10. He F, MacGregor G. Potassium intake and blood pressure. *Am J Hypertens* 1999; 12: 849–51.
11. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О. и др. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний в практике врача первичного звена здравоохранения: место препаратов калия и магния (Панангин). *PMЖ*. 2012; 3: 102–7. [Shilov A.M., Mel'nik M.V., Osia A.O. et al. *Lechenie serdechno-sosudistykh zabolevanii v praktike vracha pervichnogo звена zdravookhraneniia: mesto preparatov kaliia i magniia* (Panangin). *RMZh*. 2012; 3: 102–7 (in Russian).]
12. Булдакова Н.Г. Дефицит калия и магния при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы его коррекции. *PMЖ*. 2008; 29: 1956–8. [Buldakova N.G. *Defitsit kaliia i magniia pri serdechno-sosudistykh zabolevaniakh i metody ego korrektsii*. *RMZh*. 2008; 29: 1956–8 (in Russian).]
13. Ухолькина Г.Б. Роль магния в заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *PMЖ*. 2011; 7: 476–80. [Ukholkina G.B. *Rol' magniia v zabolevaniakh serdechno-sosudistoi sistemy*. *RMZh*. 2011; 7: 476–80 (in Russian).]

14. Gu D, He J, Xigui W et al. Effect of potassium supplementation on blood pressure in Chinese: a randomized, placebo controlled trial. *J Hypertens* 2001; 19: 1325–31.
15. D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1210–9.
16. Cohen HW, Madhavan S, Alderman MH. High and low serum potassium associated with cardiovascular events in diuretic-treated patients. *J Hypertens* 2001; 19 (7): 1315–23.
17. Sica DA, Struthers AD, Cushman WC. Importance of potassium in cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4 (3): 198–206.
18. Yang Q, Liu T, Kuklina EV et al. Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1183–91.
19. Cappuccio F, McGregor G. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 1991; 9: 456–73.
20. Canadian Hypertension Education Program Guidelines for pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, prevention and Treatment of Hypertension. *Canadian J Cardiol* 2016; 32: 569–88.
21. Houston MC. The importance of potassium in managing hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 309–17.
22. Громова О.А., Торшин И.Ю., Юдина Н.В. и др. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов. *Кардиология*. 2014; 7: 66–72. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Iudina N.V. et al. Defitsit magniia i narusheniia regulatsii tonusa sudov. *Kardiologiia*. 2014; 7: 66–72 (in Russian).]
23. Kircelli F, Peter ME, Ok ES et al. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (2): 514–21.
24. Jee SH, Miller ER, Guallar E et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 691–6.
25. Povoroznyuk VV, Snezhitskiy VA, Yankouskaya LV et al. Extracellular effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Grodno State Med University* 2015; 2 (50): 6–15.
26. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015; 7 (9): 8199–226.
27. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257–65.
28. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res* 2010; 23: 60–72.
29. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 160–73.
30. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М., 2004. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Iudina N.V. i dr. Defitsit magniia i narusheniia regulatsii tonusa sudov. *Kardiologiia*. 2014; 7: 66–72 (in Russian).]
31. Quantitative Factors Regarding Magnesium Status in the Modern-Day World. *Magnesium* 1982; 1: 3–15.
32. Громова О.А., Никонов А.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2002; 2: 45–9. [Gromova O.A., Nikonov A.A. Rol' i znachenie magniia v patogeneze zabolevaniy nervnoy sistemy. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii* im. S.S.Korsakova. 2002; 2: 45–9 (in Russian).]
33. Ma B, Lawson AB, Liese AD et al. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006; 164 (5): 449–58.
34. Xuexian Fang, Kai Wang, Dan Han et al. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Medicine* 2016; 14.1: 210.
35. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia: Requested vs routine. *JAMA* 1990; 263: 3063–4.
36. Ascherio A, Rimm E, Hernan M. Intake of potassium, magnesium, calcium and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998; 98: 1198–204.
37. Костюченко Л.Н. Нарушения калий-магниевого гомеостаза и его коррекция в ходе нутриционной поддержки больных гастроэнтерологического профиля. *Трудный пациент*. 2010; 10: 14–8. [Kostiuchenko L.N. Narusheniia kalii-magnievogo gomeostaza i ego korrektsiia v khode nutritionnoi podderzhki bolnykh gastroenterologicheskogo profilia. *Trudnyi patsient*. 2010; 10: 14–8 (in Russian).]
38. Gröber U. Magnesium. In *Micronutrients: Metabolic Tuning-Prevention-Therapy*, 1st ed. Stuttgart, Germany: MedPharm Scientific Publishers, 2009; p. 159–66.
39. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res* 2010; 23: 194–8.
40. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000; 160 (16): 2429–36.
41. Низовцева О.А. Комплексная терапия сердечно-сосудистых заболеваний и дефицит магния. *Трудный пациент*. 2014; 7: 37–41. [Nizovtseva O.A. Kompleksnaia terapiia serdechno-sosudistykh zabolevaniy i defitsit magniia. *Trudnyi patsient*. 2014; 7: 37–41 (in Russian).]
42. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Под ред. Е.В.Шлякто, Ю.Н.Беленковой. 2-е изд. М., 2018. [Natsional'nye rekomendatsii po opredeleniiu riska i profilaktike vnezapnoi serdechnoi smerti. Pod red. E.V.Shliakhto, Yu.N.Belenkovi. 2-e izd. Moscow, 2018 (in Russian).]
43. Zola-Sleczeck E, Mochalski W. Potassium magnesium aspartate (K-Mg-aspartate) in the treatment of digitalis glycoside poisoning. *Folia Med Cracov* 1979; 21 (2): 323–31.
44. Whang R, Whang D, Ryan M. *Arch Intern Med* 1992; 152: 40–5.
45. Биологическая химия с упражнениями и задачами. Под ред. С.Е.Северина. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Biologicheskaiia khimiia s upravneniiami i zadachami. Pod red. S.E.Severina. 3-e izd. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
46. Xu Fengmei, Jia Jizhen, Yang Suhong. Effect of Panangin on left ventricular function in patients with coronary heart disease. *J Kaifeng Med College* 2000; 19 (3).
47. Zhi YF et al. Clinical investigation of the protective effects of potassium magnesium aspartate against arrhythmia and its possible anti-oxidative mechanism. *Chin Crit Care Med* 2007; 19 (11): 662–6.
48. Zhang Xing-Ping. Clinical observation of potassium magnesium aspartate in the treatment of angina pectoris of coronary heart disease. *Chongqing Med J* 2003; 32.
49. Wang Huiqing, Wei Qida. Panangin's Effect on Unstable Angina Pectoris. *J Tianjin Med University* 1999; 5 (3).
50. Tian Guoping, Yan Xibin. Therapeutic effect of potassium magnesium aspartate on heart failure. *J Hengyang Med College* 2000; 28 (4).
51. Лашенко Е.А. Роль калия и магния в профилактике инсульта. *PMЖ*. 2012; 19: 60–5. [Liashenko E.A. Rol' kaliiia i magniia v profilaktike insul'ta. *RMZh*. 2012; 19: 60–5 (in Russian).]
52. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Галанинский П.В. и др. Применение препарата Панангин в амбулаторной практике у больных артериальной гипертензией в период летней жары. *Врач*. 2012; 5: 64–9. [Ageev F.T., Smirnova M.D., Galaninskii P.V. i dr. Primenenie preparata Panangin v ambulatornoj praktike u bolnykh arterial'noi gipertoniei v period letnei zhary. *Vrach*. 2012; 5: 64–9 (in Russian).]
53. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132 (4): 270–8.
54. Cappuccio FP, Buchanan LA, Ji C et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of potassium supplements on serum potassium and creatinine. *BMJ Open* 2016; 6: e011716. DOI: 10.1136
55. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (3): 531–48.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Барышников Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. E-mail: bargalan@mail.ru

Чорбинская Светлана Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Степанова Ирина Ираклиевна – канд. мед. наук, доц. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Блохина Ольга Евгеньевна – ассистент каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Galina A. Baryshnikova – D. Sci. (Med.), Prof. at Department of Family Medicine with Course of Clinical Laboratory Medicine, Psychiatry, and Behavioral Therapy, Central State Medical Academy of the President. E-mail: bargalan@mail.ru

Svetlana A. Chorbinskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Family Medicine with Course of Clinical Laboratory Medicine, Psychiatry, and Behavioral Therapy, Central State Medical Academy of the President

Irina I. Stepanova – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at Department of Family Medicine with Course of Clinical Laboratory Medicine, Psychiatry, and Behavioral Therapy, Central State Medical Academy of the President

Olga E. Blokhina – Teaching Assistant at Department of Family Medicine with Course of Clinical Laboratory Medicine, Psychiatry, and Behavioral Therapy, Central State Medical Academy of the President

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019