

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ПЕДИАТРИЯ

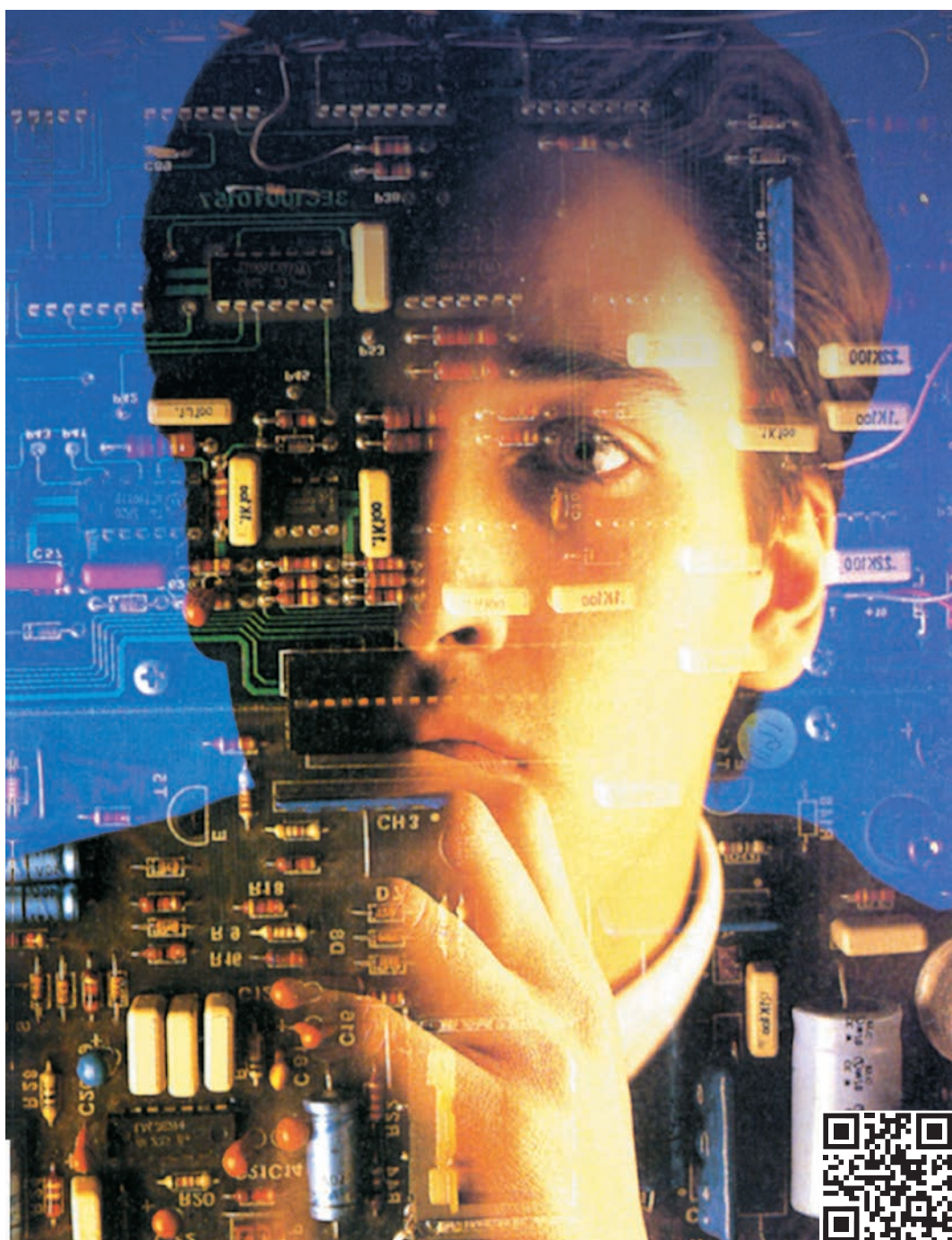
Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности течения новой коронавирусной инфекции у педиатрических пациентов; дети как основной трансмиссивный потенциал для продолжения пандемии

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Своевременное выявление субклинического поражения головного мозга при артериальной гипертензии путем оценки когнитивных функций с помощью Монреальской шкалы и Теста построения маршрута

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Выбор нестероидного противовоспалительного препарата исходя из индивидуальных особенностей пациента и имеющихся у него факторов риска развития осложнений лекарственной терапии



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Федоскова Т.Г., д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Гепле Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMJ

№ 6, 2020

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 75 000 экз. Заказ № 276581

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,628

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

07.04.2020

Содержание

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Нестероидные противовоспалительные препараты — собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей?

Взгляд клинического фармаколога

Е.А. Прохорович 2

Эффекты и механизм действия таурина как лекарственного средства (реферат)..... 10

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации в свете нового законодательства

А.С. Казаков, С.К. Зырянов, Е.А. Ушкалова 15

ПЕДИАТРИЯ

COVID-19 и дети

А.Л. Заплатников, В.И. Свинцицкая 20

Профилактика и лечение острых респираторных инфекций в педиатрической практике — фокус на применение эфирных масел

С.В. Николаева, Е.К. Шушакова, Ю.Н. Хлыповка 23

ГИНЕКОЛОГИЯ

Экофуцин® – первый препарат для эрадикации грибов рода *Candida* с эффектом стимуляции роста лактобацилл у беременных женщин

В.Н. Кузьмин, М.Н. Богданова 28

Ишемическая болезнь сердца и миома тела матки: клиническое наблюдение пациентки с сочетанной патологией

Б.М. Шарафутдинов, Е.Ю. Антропова, И.В. Абдульянов, С.А. Рыжкин, Э.А. Газиев, М.И. Мазитова 34

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Алгоритм выбора тонометров в различных клинических ситуациях

А.А. Трошина 38

Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией

О.Д. Остроумова 40

Возможности коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с тревожными расстройствами

Е.В. Голованова 45

Нестероидные противовоспалительные препараты — собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога

Профессор Е.А. Прохорович

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее часто используемым лекарственным средствам. Выбор НПВП осуществляется исходя из индивидуальных особенностей пациента и имеющихся у него факторов риска развития осложнений лекарственной терапии. Пациент, регулярно принимающий НПВП, нуждается в наблюдении с целью раннего выявления развития нежелательных лекарственных реакций. Ибупрофен считается «золотым стандартом» анальгетика. Он также является наиболее безопасным неселективным НПВП в отношении развития НПВП-гастропатий. Комбинация ибупрофена и парацетамола обладает более выраженным анальгетическим действием по сравнению с монопрепаратами ибупрофена и парацетамола, а также по сравнению с комбинированными препаратами, содержащими кодеин. Парацетамол — анальгетик центрального действия, не вызывает НПВП-гастропатию. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при использовании комбинации парацетамола и ибупрофена также невысок. Парацетамол медленно растворяется в щелочной среде, но быстро — в кислой, тогда как ибупрофен наоборот; прием ибупрофена и парацетамола по отдельности приводит к тому, что их всасывание происходит в разных отделах желудочно-кишечного тракта: парацетамол преимущественно в желудке, ибупрофен — в кишечнике. Применение современных технологий с использованием капсульной мембраны позволяет оптимизировать растворение препарата с быстрым и одновременным высвобождением ибупрофена и парацетамола при пероральном приеме.

Ключевые слова: НПВП, факторы риска, лекарственные реакции, ибупрофен, парацетамол, Нурофен, капсульная мембрана.

Для цитирования: Прохорович Е.А. Нестероидные противовоспалительные препараты — собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога. РМЖ. 2020;6:2–9.

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: ensemble of clones or bright individuals? A clinical pharmacologist's view

E.A. Prokhorovich

A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly prescribed medicines. The choice of NSAIDs is made based on patient's characteristics and risk factors for drug therapy complications. For patients who regularly receive NSAIDs, monitoring is required to diagnose adverse drug reactions early. Ibuprofen is considered gold standard of analgesia. Ibuprofen is also the safest non-selective NSAID in terms of NSAID gastropathy. Combination of ibuprofen and paracetamol provides greater analgesia as compared with individual components and combination drugs containing codeine. Paracetamol has a central analgesic effect and does not induce NSAID gastropathy. The risk of cardiovascular complications is low as well. Paracetamol is slowly dissolved in alkaline solutions but quickly in acidic solutions (and ibuprofen vice versa). As a result, when taking separately, these drugs are absorbed in various divisions of gastrointestinal tract, i.e., stomach (paracetamol) and intestine (ibuprofen). Modern technologies of capsule membranes optimize dissolution and provide rapid simultaneous release of ibuprofen and paracetamol when taking perorally.

Keywords: NSAID, risk factors, drug reactions, ibuprofen, paracetamol, Nurofen, capsule membrane.

For citation: Prokhorovich E.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: ensemble of clones or bright individuals? A clinical pharmacologist's view. RMJ. 2020;6:2–9.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее часто используемым лекарственным средствам как среди рецептурных препаратов, так и среди средств безрецептурного отпуска, т. е. применяемых самими пациентами для самолечения без назначения врачом. Частота использования НПВП в клинической практике обусловлена спектром их фармакологических эффектов: обезболивающим, противовоспалительным, жаропонижа-

ющим, антиагрегационным (ацетилсалициловая кислота). Однако широкий спектр терапевтического действия и высокая клиническая эффективность имеют и обратную сторону: НПВП входят в группу лекарственных препаратов, наиболее часто вызывающих нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с токсическим действием, гиперчувствительностью, лекарственными и пищевыми взаимодействиями. Поэтому перед клиницистом стоит непростая задача: подбор НПВП для конкретного пациента.

Выбор лекарственного препарата осуществляется по определенному алгоритму.

1. **Определение показаний к применению лекарственного препарата**, которое обусловлено клиническим диагнозом пациента: основное заболевание, наличие коморбидной патологии, осложнения, сопутствующие заболевания. Большое значение имеет **оценка факторов риска** развития осложнений лекарственной терапии: аллергологический анамнез; ранее выявлявшиеся симптомы непереносимости лекарственных препаратов; сопутствующая терапия, в т. ч. применение фитопрепаратов, витаминных препаратов, безрецептурных средств, БАДов; диетические пристрастия пациента, злоупотребление алкоголем, курение.
2. Определив показание («проблему» пациента), врач выбирает группу лекарственных препаратов и конкретный лекарственный препарат внутри этой группы, исходя из критериев **эффективности, безопасности, стоимости и удобства применения**.
3. Определившись с выбором конкретного лекарственного препарата, врач выбирает **режим применения препарата**: дозу, частоту применения, длительность терапии.
4. Врач объясняет пациенту в доступной форме, что с ним и почему появились беспокоящие его симптомы, предоставляет информацию о возможных немедикаментозных методах коррекции патологического состояния, объясняет пациенту, почему выбран этот лекарственный препарат и на что должен обращать внимание пациент при использовании данного препарата, при появлении каких симптомов он должен обратиться незамедлительно к врачу и даже прекратить прием препарата. Почти 50% случаев неэффективности фармакотерапии обусловлено низкой комплаентностью пациентов, поэтому так важно **достижение сотрудничества** с пациентом, соблюдение им регламента лекарственной терапии.
5. Сам врач в процессе лечения **оценивает эффективность и безопасность** проводимой фармакотерапии, решает вопрос о показаниях к назначению протективной терапии, прекращению/продолжению лечения при достижении поставленной цели или смене препарата при его неэффективности.

Выполнение этого алгоритма возможно только в случае, если врач хорошо знает показания к применению и клинико-фармакологические свойства выбранного лекарственного препарата.

Особенности применения НПВП в клинической практике

Как уже указывалось выше, основные фармакодинамические эффекты НПВП: анальгетический, противовоспалительный, жаропонижающий. Таким образом, препараты этой группы применяются при заболеваниях костно-мышечной системы, суставов, послеоперационной боли, головной боли напряжения, мигрени, дисменореи, почечной и печеночной коликах, синдроме хронической боли, простудных заболеваниях, лихорадке.

Эффективность лекарственного препарата определяется рядом факторов: механизмом действия, биодоступностью (процент от принятой дозы, поступивший в системный кровоток), особенностями метаболизма, концентрацией

в крови и тканях организма, скоростью развития терапевтического эффекта и длительностью его удержания. Безопасность применения лекарственного препарата зависит от механизма действия и особенностей метаболизма, выведения препарата, его способности вступать в лекарственные взаимодействия.

Механизм действия НПВП обусловлен их способностью ингибировать фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) в очаге воспаления (рис. 1). Именно ЦОГ-2 принимает участие в образовании провоспалительных простагландинов, которые потенцируют активность медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина), активирующих болевые рецепторы; участвуют в управлении активностью центра тепловой регуляции, способствуют клеточной пролиферации, мутагенезу и деструкции [1, 2]. При этом НПВП блокируют и циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), которая присутствует во всех органах и обеспечивает нормальные физиологические процессы (синтез защитной слизи желудка, некоторые этапы кроветворения, фильтрации и реабсорбции в почках). Существует также и «конститутивная» ЦОГ-2, которая в высоких концентрациях обнаруживается в головном мозге, костях, органах женской половой системы, почках, обеспечивая их нормальное функционирование.

Дополнительными механизмами противовоспалительного действия НПВП являются:

- ингибирование синтеза активности интерлейкина-1;
- подавление функции нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов;
- угнетение активации NF- κ B (фактора транскрипции), регулирующего синтез «провоспалительных» медиаторов;
- активация PPARs (peroxisoma proliferator activated receptors).

Снижение синтеза «полезных» простаноидов лежит в основе механизмов развития НЛР при использовании НПВП.

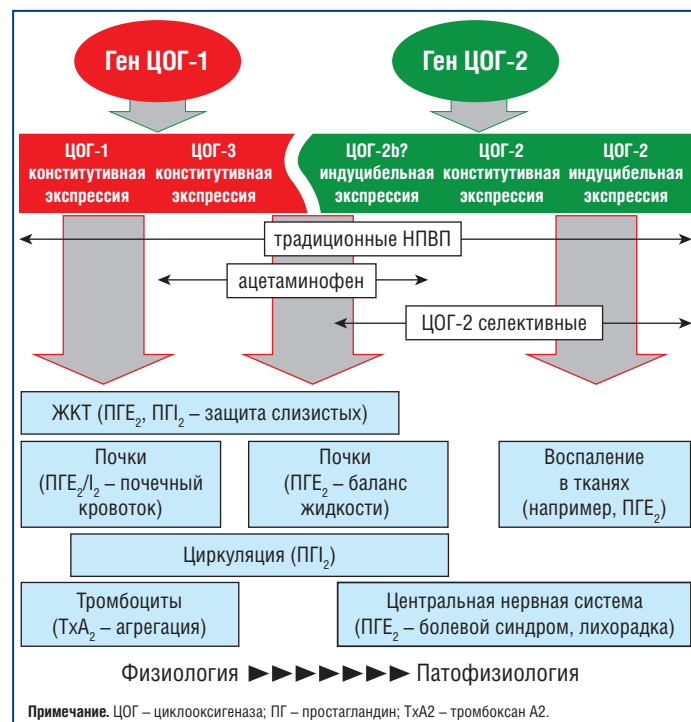
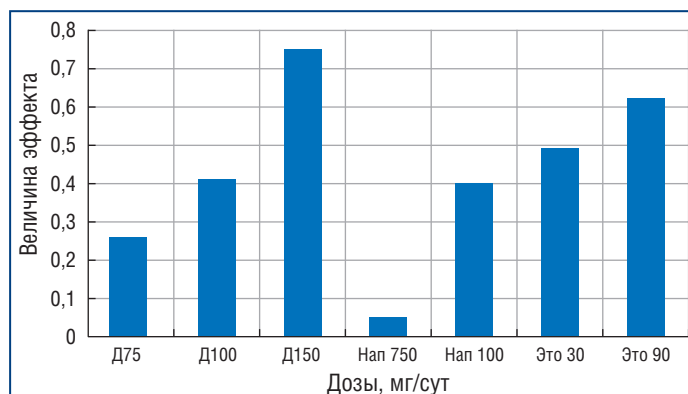


Рис. 1. Циклооксигеназный континуум [2]

НПВП можно разделить на две группы: неселективные ингибиторы ЦОГ (ибупрофен, диклофенак, напроксен и т. д.) и селективные, ингибирующие преимущественно ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, коксибы). При использовании препаратов второй группы значительно реже развиваются НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии, желудочно-кишечные кровотечения, но возрастает риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [1]. Эффект НПВП возрастает с увеличением дозы препарата, при этом при максимальных дозах избирательность действия селективных НПВП снижается (рис. 2) [3].

Следует также отметить, что при использовании средних и высоких доз различных НПВП их эффективность сопоставима, что вытекает из результатов многоцентровых клинических исследований, в которых сравнивалось анальгетическое и противовоспалительное действие НПВП при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Так, при метаанализе данных 29 рандомизированных клинических исследований (n=18 000) оценивали эффективность различных НПВП при остеоартрите. Различия в выраженности снижения интенсивности боли (в миллиметрах визуальной аналоговой шкалы) между НПВП и плацебо составили: для напроксена 1000 мг/сут — 12,9 (95% доверительный интервал (ДИ) — 8,2–17,7), ибупрофена 2400 мг/сут — 9,0 (95% ДИ 5,0–13,1), диклофенака — 16,2 (95% ДИ 11,7–20,6), целекоксиба 200 мг — 14,7 (95% ДИ 12,1–17,3), эторикоксиба 30 мг — 14,2 (95% ДИ 12,6–16,8), эторикоксиба 60 мг — 16,2 (95% ДИ 12,7–19,8) [4].

Существует мнение, что внутривенное или внутримышечное введение лекарственного препарата обеспечивает более быстрый и выраженный терапевтический эффект, чем прием препарата внутрь. Однако это положение не подтверждается данными клинических исследований [5]. В систематическом обзоре 26 РКИ (n=2225) анализировали эффективность НПВП при парентеральном, ректальном, пероральном приеме. Показаниями для назначения НПВП были скелетно-мышечные заболевания, послеоперационная боль, дисменорея, почечная колика. Существенных различий в анальгетическом действии различных лекарственных форм НПВП не отмечено, за исключением почечной колики, при которой было показано достоверное преимущество внутривенного НПВП по сравнению с приемом внутрь [6].



Примечание. Величину эффекта подсчитывали путем деления разницы средних величин между группами лечения в определенный временной промежуток на медиану объединенных стандартных отклонений, зафиксированных во всех временных точках исследования.

Рис. 2. Зависимость между дозой диклофенака (Д), напроксена (Нап) и эторикоксиба (Это) и величиной эффекта при остеоартрите [3]

Таким образом, можно сделать следующие выводы [1].

- ♦ Все НПВП в адекватных противовоспалительных (средних и максимальных) дозах при длительном применении имеют равный обезболивающий потенциал (уровень доказательности 1а).
- ♦ Эффективность НПВП зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие (уровень доказательности 1b).
- ♦ Нет доказательств, что применение НПВП в виде инъекций или быстрорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество перед пероральными формами при проведении лечения более 1 дня (уровень доказательности 1b).

РИСК РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НПВП

Так как в терапевтических дозах эффективность НПВП сопоставима, то, выбирая НПВП для конкретного пациента, исходят из возможных рисков развития НЛР (табл. 1) [1]. Факторами риска развития НЛР при использовании НПВП являются: возраст старше 60 лет, избыточная масса тела, курение, язвенная болезнь желудка и двенадцати-

Таблица 1. Осложнения при приеме НПВП и их диагностика [1]

Осложнения	Частота на 100 пациентов в год	Патогенез	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ-1 и подавление синтеза простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ, уменьшение защитного потенциала слизистой и ее повреждение кислотой желудочного сока	ЭГДС
Диспепсия	10–40	Контактное воздействие НПВП на слизистую ЖКТ, повышение проницаемости слизистой оболочки для ионов H ⁺	На основании жалоб
НПВП-энтеропатия	0,5–1	Блокада ЦОГ-1, подавление синтеза простагландинов в слизистой оболочке кишечника, повышение ее проницаемости и развитие воспаления, связанного с транслокацией бактерий	ВКЭ, маркеры воспаления слизистой кишечника (кальпротектин)
Артериальная гипертензия	2–10	Блокада ЦОГ-2, снижение синтеза простагландинов и простациклина	СМАД
Тромбоэмболия	0,5–1	Блокада ЦОГ-2, снижение синтеза простациклина	Клинические проявления
НПВП-нефропатия, отеки	1	Снижение ЦОГ-1/ЦОГ-2-зависимого синтеза простагландинов в почках	Контроль скорости клубочковой фильтрации

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ЦОГ – циклооксигеназа; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЭГДС – эзофагогастроэноскопия; ВКЭ – видеокапсульная эндоскопия; СМАД – суточный мониторинг артериального давления.

перстной кишки в анамнезе, венозные тромбозы и тромбозболии в анамнезе, ИБС, цереброваскулярная болезнь, периферический атеросклероз, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена, сахарный диабет, заболевания кишечника, печени, почек, крови, застойная сердечная недостаточность, хроническая алкогольная интоксикация, сочетанный прием лекарственных препаратов, взаимодействующих с НПВП, лактация. Для более дифференцированного выбора НПВП был предложен специальный алгоритм, который подразумевает назначение селективных НПВП пациентам с факторами риска развития осложнений со стороны ЖКТ и применение НПВП с менее выраженным токсическим действием в отношении сердечно-сосудистой системы у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, а также назначение протективной терапии (табл. 2) [1].

Согласно российским рекомендациям по рациональному использованию НПВП:

- основной метод профилактики развития НЛР при применении НПВП — учет факторов риска, их коррекция (при возможности) и назначение НПВП с более благоприятным профилем желудочно-кишечной (градация рекомендации А) и сердечно-сосудистой безопасности (градация рекомендации В);
- дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) (градация рекомендации А);
- дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки может быть назначение ребамипида (градация рекомендации В);
- не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений.

КОМБИНАЦИЯ ИБУПРОФЕН + ПАРАЦЕТАМОЛ: ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

На российском рынке широко распространены НПВП, содержащие ибупрофен, который был синтезирован в 1961 г. и до настоящего времени считается «золотым стандартом» анальгетика [6]. Он также является наиболее безопасным неселективным НПВП в отношении развития НПВП-гастропатий. Ибупрофен разрешен для безрецептурного применения и доступен в виде различных лекарственных форм. Так, в линейке препаратов под торговым знаком Нурофен® представлены таблетки, покрытые оболочкой; капсулы, содержащие жидкое действующее вещество, которое всасывается и достигает максимальной концентрации в крови быстрее, чем при приеме таблетированной формы. Выпускается ибупрофен в лекарственной форме суспензии, не содержащей сахара и спирта, для приема внутрь для детей в возрасте от 3 мес. до 12 лет.

Для ибупрофена, как и для большинства анальгетиков, быстрота и полнота наступления обезболивающего эффекта определяются временем достижения максимальной концентрации в плазме крови после перорального приема. Это значит, что лекарственные

Таблица 2. Алгоритм назначения НПВП [1]

Риск осложнений со стороны ЖКТ	Сердечно-сосудистый риск низкий	Сердечно-сосудистый риск умеренный/высокий	Сердечно-сосудистый риск высокий
Низкий	Любые НПВП	Напроксен, цефекоксиб, низкие дозы ибупрофена (1200 мг/сут и менее)	По возможности избегать назначения НПВП
Умеренный	нНПВП + ИПП, сНПВП	Напроксен/цефекоксиб + ИПП	
Высокий	Цефекоксиб/эторикоксиб + ИПП	Цефекоксиб + ИПП	

Примечание. нНПВП – неселективные НПВП, сНПВП – селективные НПВП, ИПП – ингибиторы протонной помпы.

формы, обеспечивающие более быстрое всасывание, оказывают и более быстрый и выраженный терапевтический эффект. Ибупрофен содержится в составе лекарственных препаратов в виде слабой кислоты или солей. Известно, что соли, например натриевая соль ибупрофена, которая входит в состав ряда препаратов линейки Нурофен®, абсорбируются быстрее, чем ибупрофен в виде свободной кислоты. В исследовании P.V. Dewland et al. (2009) изучалась биодоступность ибупрофена после перорального введения двух его форм — кислотной и натриевой соли — здоровым добровольцам. Авторы установили, что скорость абсорбции натриевой соли ибупрофена, оцениваемая по времени достижения максимальной концентрации в плазме крови, значительно выше (т. е. он абсорбируется в 2 раза быстрее, чем кислотная форма), а сама концентрация его существенно больше. При этом не отмечено увеличение риска развития НЛР [7].

Для достижения быстрого наступления обезболивания целесообразно использовать лекарственные формы с более высокой скоростью абсорбции и, следовательно, более быстрым достижением максимальной концентрации в плазме. Moore et al. (2013) опубликовали систематический обзор, в котором было продемонстрировано значительное преимущество быстродействующих форм ибупрофена по сравнению со стандартными в обеспечении анальгетического эффекта. Авторы проанализировали результаты 30 клинических исследований с участием 1015 пациентов и наглядно показали, что при использовании быстродействующих форм ибупрофена максимальные концентрации в плазме крови достигаются в среднем за 50 мин, тогда как для стандартных форм — в пределах 90 мин. При этом анальгетический эффект не только наступает быстрее, но и сопровождается более выраженным обезболиванием в течение 6 ч. Выявлены строгие корреляции между более быстрой редукцией интенсивности боли в сроки 0–60 мин и более выраженным обезболиванием в пределах 0–6 ч. В целом эффективность быстродействующей формы ибупрофена в дозе 200 мг была такой же, как и стандартной его формы в дозе 400 мг, но при этом требовалось меньшее количество повторных приемов анальгетиков при сопоставимой безопасности фармакотерапии [8].

Препарат **Нурофен® Интенсив** является комбинацией ибупрофена 200 мг и парацетамола 500 мг, которые различаются по своему действию, что позволяет предположить, что при их комбинированном введении за счет особенностей механизмов действия двух составляющих анальгетический эффект суммируется. Ибупрофен является ингибитором ЦОГ-1 и ЦОГ-2; его обезболивающий эффект реализуется за счет ингибирующего действия на периферическом уровне, антипиретический — связан с центральным ингибированием синтеза простагландинов в гипоталамусе. Ибупрофен также ингибирует миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и обратимо подавляет агрегацию тромбоцитов. Парацетамол является неселективным ингибитором ЦОГ-2, преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС), стимулирует активность нисходящих путей серотонина, что приводит к купированию передачи болевого импульса в спинном мозге [9]; анальгетический эффект ацетаминофена связан с воздействием на каннабиноидную систему ЦНС [10–12].

Комбинация ибупрофен 200 мг + парацетамол 500 мг обладает более выраженным анальгетическим действием, чем монопрепараты ибупрофена и парацетамола в отдельности и даже комбинированные препараты, содержащие кодеин (рис. 3) [13]. Двойное слепое рандомизированное исследование, включившее 678 участников, показало, что комбинация ибупрофен 200 мг + парацетамол 500 мг обеспечивает статистически значимо более эффективное обезболивание, чем комбинированные кодеинсодержащие препараты ($p \leq 0,0001$) [13].

По данным Moor et al. (2013), коэффициент NNT (number-needed-to-treat — количество пациентов, которых надо пролечить, чтобы достигнуть запланированного эффекта), демонстрирующий эффективность выбранного лечения, для комбинации ибупрофен + парацетамол был самым низким. Таким образом, эффективность данной комбинации превосходила эффективность ряда других анальгетиков, в т. ч. содержащих кодеин (табл. 3) [14].

Принимая во внимание тот факт, что парацетамол медленно растворяется в щелочной среде, но быстро — в кислой, тогда как ибупрофен — наоборот, их прием по отдельности приводит к тому, что их всасывание происходит в разных отделах ЖКТ: парацетамол — преимущественно в желудке, ибупрофен — в кишечнике. При производстве препарата **Нурофен® Интенсив** была применена современная технология SynchroTech™ [15], позволившая благодаря использованию уникальной капсульной мембраны оптимизировать растворение препарата с быстрым и одновременным высвобождением активных действующих веществ.

Tanner et al. (2010) показали, что t_{max} парацетамола при использовании комбинации парацетамола и ибупрофена было значительно ниже, чем при использовании только парацетамола (средняя разница 10 мин; $p < 0,05$), в остальном фармакокинетические параметры парацетамола и ибупрофена были сопоставимыми с параметрами монопрепаратов или комбинации парацетамола и ибупрофена. Средние концентрации в плазме обоих препаратов также были выше после приема комбинации ибупрофена и парацетамола по сравнению с таковыми после приема ибупрофена или парацетамола в виде монопрепаратов. Средние уровни в плазме через 10 и 20 мин составляли 6,64 мкг/мл

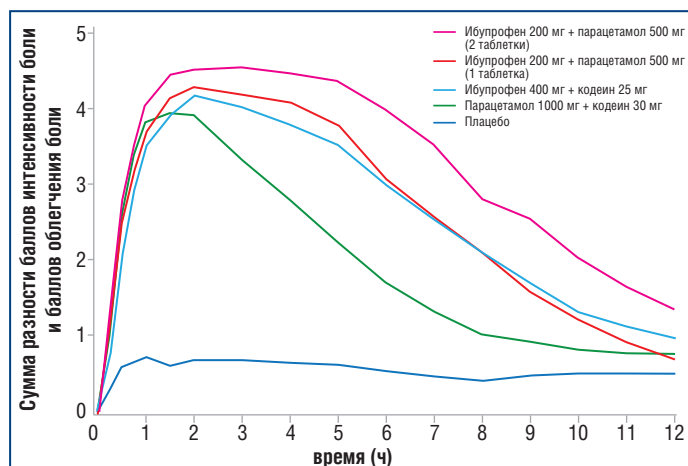


Рис. 3. Сравнение эффективности комбинации ибупрофена и парацетамола с комбинированными кодеинсодержащими препаратами [13]

Таблица 3. Сравнение анальгетического эффекта комбинации ибупрофен + парацетамол по показателю NNT с безрецептурными НПВП и ненаркотическими анальгетиками [14]

Лекарственный препарат	NNT (95% ДИ)
Парацетамол 500 мг + ибупрофен 200 мг	1,6 (1,4–1,8)
Напроксен 500 или 550 мг	1,8 (1,6–2,1)
Парацетамол 1000 мг + кодеин 60 мг	2,2 (1,8–2,9)
Ибупрофен 400 мг	2,3 (2,2–2,4)
Парацетамол 1000 мг	3,2 (2,9–3,6)
Аспирин 1000 мг	4,2 (3,2–6)

и 16,81 мкг/мл соответственно для ибупрофена при пероральном приеме комбинированного препарата по сравнению с 0,58 мкг/мл и 9,00 мкг/мл соответственно для монопрепарата. Для парацетамола средние уровни в плазме через 10 и 20 мин составляли 5,43 мкг/мл и 14,54 мкг/мл соответственно для комбинации по сравнению с 0,33 мкг/мл и 9,19 мкг/мл соответственно для монопрепарата (рис. 4) [16].

Выраженный обезболивающий эффект при использовании комбинации ибупрофена и парацетамола развивался уже через 15 мин и достигал максимума через 40 мин с продолжительностью до 8 ч [16].

Безопасность применения комбинации ИБУПРОФЕНА И ПАРАЦЕТАМОЛА

Выше уже отмечалось, что ибупрофен в среднетерапевтических дозах (600–1200 мг/сут) обладает низкой гастротоксичностью [17]. Парацетамол является анальгетиком центрального действия и не вызывает НПВП-гастропатии. В таблице 4 представлено сравнение активности ряда НПВП в отношении избирательности действия ЦОГ-1/ЦОГ-2.

Если говорить о риске развития сердечно-сосудистых осложнений при использовании комбинации парацетамола и ибупрофена, то он также невысок (табл. 5) [18, 19]. Однако следует помнить, что ибупрофен снижает антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты и их сочетанный прием не рекомендован [20].

НУРОФЕН®

ИНТЕНСИВ

ОКАЗЫВАЕТ БОЛЕЕ ВЫРАЖЕННОЕ
ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ, ЧЕМ ИБУПРОФЕН
И ПАРАЦЕТАМОЛ ПО ОТДЕЛЬНОСТИ¹



Ибупрофен 200 мг + Парацетамол 500 мг



УНИКАЛЬНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА – одновременное высвобождение ибупрофена и парацетамола способствует достижению более выраженного терапевтического эффекта²



ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ – отношение рисков нежелательных реакций у комбинации ибупрофен и парацетамол ниже, чем при применении ибупрофена и парацетамола по отдельности³



САМЫЙ ВЫСОКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ среди безрецептурных анальгетиков³



ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ – до 9 часов⁴



НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ – в среднем через 15 минут⁵

1. Инструкция по применению Нурофен® Интенсив, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, РУ: ЛП-003836.

2. Описание изобретения к патенту RU 2438656 C2 от 07.09.2006.

3. Мур Р.А. (Moore RA), Ви эн Пи-Джей (Wi en PJ), Дерри С. (Derry S.), Магуайр Т. (Maguire T), Рой Ю.М. (Roy YM), Тиррелл Л. (Tyrrell L) Безрецептурные пероральные анальгетики при острой боли — обзор ревью Кокрана. (Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain — an overview of Cochrane reviews). Кокрановская база данных систематических обзоров (Cochrane Database of Systematic Reviews) 2015, Issue 11. Art. No.: CD010794.

4. После приема двух таблеток обезболивающий эффект может сохраняться в течение 9 часов. Инструкция по медицинскому применению Нурофен® Интенсив РУ: ЛП-003836.

5. После приема одной таблетки препарата обезболивающий эффект отмечается в среднем через 15 минут. Инструкция по медицинскому применению Нурофен® Интенсив РУ: ЛП-003836.

Нурофен® Интенсив, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Группировочное наименование: ибупрофен + парацетамол. Показания к применению: боль в суставах, мышечные и ревматические боли, невралгия, головная боль, мигрень, зубная боль, болезненные менструации, боль в горле, лихорадочное состояние, симптомы простуды и гриппа. Особенно показан для симптоматического лечения боли, требующей более выраженного обезболивающего эффекта, чем ибупрофен или парацетамол по отдельности. **Основные противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата; одновременный прием парацетамол-содержащих препаратов; сочетание бронхальной астмы, полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости НПВП (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ или язвенное кровотечение в активной фазе или в анамнезе; тяжелая сердечная, печеночная или почечная недостаточность; период после проведения аортокоронарного шунтирования; цереброваскулярное или иное кровотечение; подтвержденная гиперкалиемия; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; беременность (III триместр); возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** по 1 таблетке до трех раз в сутки. Интервал между приемами препарата должен составлять не менее 6 часов. Максимальная разовая доза 2 таблетки (соответствует 400 мг ибупрофена, 1000 мг парацетамола). Максимальная суточная доза 6 таблеток (соответствует 1200 мг ибупрофена, 3000 мг парацетамола). **Возможно развитие нежелательных явлений:** повышение артериального давления, периферические отеки, повышение риска тромботических осложнений, гиперлиридроз, изменение лабораторных показателей и другие. **Меры предосторожности:** принимать максимально возможным коротким курсом и в минимальной эффективной дозе; избегать одновременного применения с другими НПВП; учитывать лекарственные взаимодействия. Во время длительного лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек; при появлении симптомов гастропатии показан тщательный контроль, включающий проведение эзофагогастродуоденоскопии, общий анализ крови (определение гемоглобина), анализ кала на скрытую кровь. При наличии почечной недостаточности, артериальной гипертензии и других ССЗ необходимо оценить соотношение пользы-риска. Подробную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. РУ ЛП-003836. ООО «Рекитт Бенкизер Хэлсэр», 115114, Москва, Шлюзовая наб., д. 4, этаж 3. Дата выпуска рекламы: апрель 2020.

Предоставляя данную информацию, ООО «Рекитт Бенкизер Хэлсэр» не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. НА РИВАХ РЕКЛАМЫ.

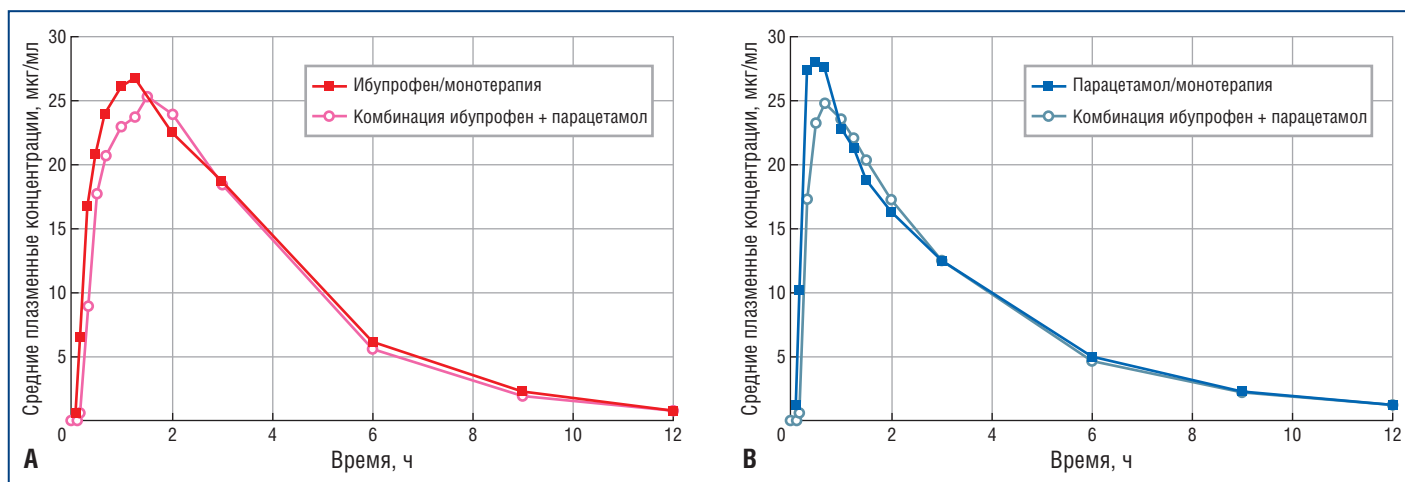


Рис. 4. Фармакокинетические кривые «концентрация-время» ибупрофена (А) и парацетамола (В) в плазме крови здоровых добровольцев после однократного перорального приема ибупрофена, парацетамола или их фиксированной комбинации [16]

Таблица 4. Сравнение активности ряда НПВП в отношении избирательности действия ЦОГ-1/ЦОГ-2

Лекарственное средство	Отношение избирательности действия ЦОГ-1/ЦОГ-2
Пироксикам	250
Ацетилсалициловая кислота	166
Индометацин	60
Ибупрофен	15
Парацетамол	7,4
Салицилат натрия	2,8
Мелоксикам	0,8
Диклофенак	0,7
Напроксен	0,6
Нимесулид	0,1

Таблица 5. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП [18]

Лекарственное средство	Обобщенный относительный риск (95% ДИ)
Напроксен	1,09 (1,02–1,16)
Ибупрофен	1,18 (1,11–1,25)
Целекоксиб	1,17 (1,08–1,27)
Рофекоксиб	1,45 (1,33–1,59)
Диклофенак	1,4 (1,27–1,55)
Индометацин	1,3 (1,19–1,41)
Пироксикам	1,08 (0,91–1,3)
Мелоксикам	1,2 (1,07–1,33)
Этодилак	1,55 (1,28–1,87)
Эторикоксиб	2,05 (1,45–2,88)
Валдекоксиб	1,05 (0,81–1,36)

Применение комбинации ибупрофена и парацетамола противопоказано: при гиперчувствительности к ибупрофену, парацетамолу или другим компонентам препарата, при одновременном применении других препаратов, содержащих парацетамол, при полном или неполном сочетании бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, при непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, эрозивно-язвенных заболеваниях органов ЖКТ, язвенных кровотечениях (в активной фазе или в анамнезе), при перфорации язвы ЖКТ, спровоцированной приемом НПВП, тяжелой сердечной недостаточности, тяжелой печеночной недостаточности или при заболеваниях печени в активной фазе. Комбинация ибупрофена и парацетамола не назначается пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), при подтвержденной гиперкалиемии, декомпенсированной сердечной недостаточности и в периоде проведения аортокоронарного шунтирования, при цереброваскулярных или иных кровотечениях, в III триместре беременности, при гемофилии и других нарушениях свертываемости крови и геморрагических диатезах, а также при генетическом отсутствии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

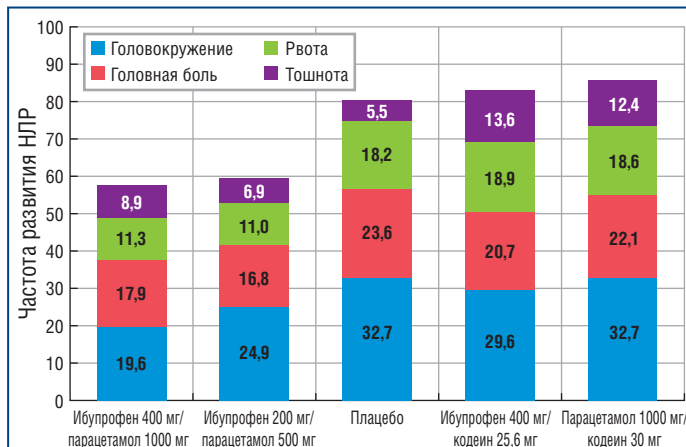


Рис. 5. Частота развития НЛР при приеме комбинации ибупрофен + парацетамол, парацетамола, ибупрофена с кодеином и плацебо [13]

Комбинация ибупрофена и парацетамола противопоказана лицам моложе 18 лет [9].

В целом комбинация ибупрофена и парацетамола хорошо переносится, НЛР редкие, как правило, нетяжелые и сравнимые по частоте с приемом плацебо (рис. 5) [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НПВП остаются одной из самых широко применяемых групп лекарственных препаратов. Выбор НПВП осуществляется исходя из индивидуальных особенностей пациента, имеющих у него факторов риска развития осложнений лекарственной терапии. Пациент, регулярно принимающий НПВП, нуждается в наблюдении с целью раннего выявления развития НЛР. Комбинация ибупрофена с парацетамолом позволяет повысить терапевтический результат без увеличения риска развития побочных эффектов.

Благодарность

Автор и редакция благодарят компанию ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр» (Россия) за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. Scientific and practical rheumatology. 2018; 56 (App. 1):1–29 (in Russ.)].
2. Warner T.D., Mitchell J.A. Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Oct 15;99 (21):13371–13373.
3. Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Lancet. 2017;390(10090): e21–e33. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 31744-0.
4. Stam W., Jansen J., Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. Open Rheumatol J. 2012;6:6–20. DOI: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.

5. Wright J.M., Price S.D., Watson W.A. NSAID use and efficacy in the emergency department: single doses of oral ibuprofen versus intramuscular ketorolac. Ann Pharmacother. 1994;28(3):309–312. DOI: 10.1177/106002809402800301.
6. Dougados M., Listrat V., Duchesne L., Amor B. Comparative efficacy of ketoprofen related to the route of administration (intramuscular or per os). A double-blind study versus placebo in rheumatoid arthritis. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1992;59(11):769–773.
7. Dewland P.M., Reader S., Berry P. Bioavailability of Ibuprofen Following Oral Administration of Standard Ibuprofen, Sodium Ibuprofen or Ibuprofen Acid Incorporating Poloxamer in Healthy Volunteers BMC. Clin Pharmacol. 2009;9:1–10.
8. Moore R., Derry S., Straube S. et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. Pain. 2014;155(1):14–21.
9. Инструкция по медицинскому применению Нурофен® Интенсив. РУ ЛП-003836; Производство Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d72a8b80-619b-41c2-ad0f-7dfe5a46bf78&t= (дата обращения: 29.03.2020). [Instructions for medical use Nurofen® Intensive. RU LP-003836; Production Recitt Benkizer Helskar International Ltd. (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d72a8b80-619b-41c2-ad0f-7dfe5a46bf78&t= (access date: 29.03.2020) (in Russ.)].
10. Klingler-Gratz P.P., Ralvenius W.T., Neumann E. et al. Acetaminophen Relieves Inflammatory Pain through CB1 Cannabinoid Receptors in the Rostral Ventromedial Medulla. J Neurosci. 2018;38(2):322–334. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1945-17.2017.
11. Bertolini A., Ferrari A., Ottani A. et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS Drug Rev. 2006;12:250–275.
12. Hogestatt E.D., Jonsson B.A., Ermund A. et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. J Biol Chem. 2005;280:31405–31412.
13. Daniels S.E., Goulder M.A., Aspley S., Reader S. A randomised, five parallel-group, placebo-controlled trial comparing the efficacy and tolerability of analgesic combinations including a novel single-tablet combination of ibuprofen/paracetamol for postoperative dental pain. Pain. 2011;152:632–642.
14. Moore P.A., Hersh E.V. Combining ibuprofen and acetaminophen for acute pain management after third-molar extractions: translating clinical research to dental practice. J Am Dent Assoc. 2013;144(8):898–908.
15. Описание изобретения к патенту RU 2438656 C2 от 07.09.2006 [Description of the invention to patent RU 2438656 C2 from 09/07/2006 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации



1 национальный конгресс с международным участием СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14 – 15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

**ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ
И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ
ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования
Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов
для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. метро: Смоленская, Краснопресненская, Баррикадная.

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по телефону: +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

Эффекты и механизм действия таурина как лекарственного средства (реферат)

РЕЗЮМЕ

Таурин — β -аминокислота, содержащаяся в большинстве клеток организма и обладающая цитопротекторной активностью. У некоторых видов животных таурин является незаменимым жизненно необходимым веществом, у человека — условно незаменимым, однако в клетках, где таурин отсутствует, обнаружены серьезные патологические изменения. На основании изученных фактов о таурине возрастает интерес к возможностям его применения в качестве лекарственного средства. Вслед за выявлением эффективности таурина при застойной сердечной недостаточности (ЗСН) начались исследования по изучению его действия при других заболеваниях. На сегодняшний день таурин одобрен для лечения ЗСН в Японии. Считается перспективным его применение для лечения ряда других заболеваний. В настоящем обзоре обобщены результаты исследований, подтверждающие роль таурина в лечении сердечно-сосудистых (ЗСН, гипертонии, атеросклероза, ишемически-реперфузионного повреждения, аритмий) и метаболических (митохондриальной болезни, сахарного диабета и ожирения) заболеваний. В обзоре приведены данные как экспериментальных работ на животных моделях, так и клинических исследований, также освещены функции таурина (антиоксидантная; регулирование энергетического метаболизма, экспрессии генов, гомеостаза кальция; ослабление стресса эндоплазматического ретикулума), лежащие в основе его терапевтических эффектов.

Ключевые слова: таурин, цитопротекция, антиоксидантные свойства, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические заболевания.

Для цитирования: Эффекты и механизм действия таурина как лекарственного средства (реферат). РМЖ. 2020;6:10–14.

ABSTRACT

Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent (report)

Taurine is a β -amino acid found in most cells with diverse cytoprotective activity. In some species, taurine is an essential nutrient but in man it is considered a semi-essential nutrient, although cells lacking taurine show major pathology. These findings have spurred interest in the potential use of taurine as a therapeutic agent. The discovery that taurine is an effective therapy against congestive heart failure (CHF) led to the study of taurine as a therapeutic agent against other disease conditions. Today, taurine has been approved for the treatment of CHF in Japan and shows promise in the treatment of several other diseases. The present review summarizes studies supporting a role of taurine in the treatment of cardiovascular disease (CHF, hypertension, atherosclerosis, ischemic reperfusion injury, arrhythmia) and metabolic diseases (mitochondrial diseases — MELAS, diabetes mellitus and obesity). The review covers both experimental studies on animal models and clinical trials, and addresses the functions of taurine (regulation of antioxidation, energy metabolism, gene expression, ER stress, quality control and calcium homeostasis) underlying its therapeutic actions.

Keywords: taurine, cytoprotection, antioxidation, cardiovascular diseases, metabolic diseases.

For citation: Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent (report). RMJ. 2020;6:10–14.

ВВЕДЕНИЕ

Таурин — это β -аминокислота, обнаруженная в большинстве клеток организма в очень высоких концентрациях, особенно в возбудимых тканях. Хотя таурин выполняет у млекопитающих множество функций, особое внимание исследователей привлекают его цитопротекторные свойства, т. к. они значительно изменяют состояние здоровья и нутритивный статус субъекта. Способность таурина регулировать фундаментальные процессы, протекающие в клетке, изменяя в ней баланс жизни и смерти, вызвала интерес к изучению его физиологических функций. Результаты этих научных работ стимулировали проведение исследований по изучению терапевтических эффектов таурина и его нутритивной ценности, из которых сделаны обнадеживающие выводы [1, 2]. Особого внимания заслуживает исследование Всемирной ассоциации здравоохранения (World Health Association) с участием 50 групп населения в 25 странах, которое выявило, что повышенное потребление таурина связано со снижением риска развития артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии [3, 4]. Прием таурина также

приводит к снижению индекса массы тела и уровня маркеров воспаления у женщин с ожирением [5]. Таким образом, цитопротекторное действие таурина способствует улучшению здоровья людей.

ЦИТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ТАУРИНА

В настоящем обзоре рассматриваются механизмы, лежащие в основе цитопротекторной активности таурина (табл. 1), и его влияние на течение ряда заболеваний.

ВЛИЯНИЕ ТАУРИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ ЗАСТОЙНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Таурин одобрен к применению для лечения застойной сердечной недостаточности (ЗСН) в Японии [17]. Как и другие лекарственные препараты, используемые для лечения ЗСН, таурин не только уменьшает симптомы (одышку при физической нагрузке и отеки), но также устраняет или

Таблица 1. Механизмы, лежащие в основе цитопротекторной активности таурина

Цитопротекция	Функции таурина
Антиоксидантное действие	Обладает противовоспалительным эффектом, реализующимся за счет нейтрализации хлорноватистой кислоты с образованием таурина хлорамина [6]. Уменьшает образование супероксида путем конъюгации с уридином tRNA ^{Leu(UUR)} в митохондриях [7]. Генерирует АТФ путем кодирования митохондриального белка ND6 [8]. Предотвращает проницаемость митохондриальной мембраны и апоптоз [9]. Улучшает течение митохондриальной болезни, синдрома MELAS, предоставляя субстрат для конъюгации таурина [10]
Влияние на энергетический метаболизм	Активирует комплекс I (НАДН: убихинон-оксидоредуктаза) и НАДН-чувствительные ферменты путем снижения соотношения НАДН/НАД ⁺ [8]. Восстанавливает окисление жирных кислот путем повышения уровня PPAR- α [8]. Конъюгирует желчные кислоты для облегчения абсорбции липидов в кишечнике [8]
Модулирование генной экспрессии	Изменяет профиль транскрипции генов, связанных с метаболизмом [11]. Модулирует гены для повышения продолжительности жизни, изменяет факторы транскрипции [8]. Модулирует фосфорилирование белка и передачу сигналов клетки [12]
Уменьшение стресса эндоплазматического ретикулума	Ослабляет стресс эндоплазматического ретикулума за счет улучшения фолдинга белка [13]
Регулирование процессов, контролируемых состоянием клеток	Защищает кардиомиоциты путем активации убиквитин-протеасомной системы и аутофагии [14]. Ослабляет токсин-опосредованную аутофагию [15]
Модулирование гомеостаза Ca ²⁺	Оказывает кардиопротекторное действие при инфаркте миокарда путем уменьшения перегрузки ионами Ca ²⁺ [15]. Потеря таурина во время ишемии и реперфузии оказывает кардиопротекторное действие за счет уменьшения перегрузки ионами Ca ²⁺ , вызванной гипоксией [16]. Истощение таурина приводит к кардиомиопатии из-за снижения активности Ca ²⁺ -АТФазы саркоплазматического ретикулума [12]
Осморегуляция	Является органическим осмолитом [16]

Примечание. АТФ – аденозинтрифосфат; tRNA^{Leu(UUR)} – тРНК лейцина; синдром MELAS – митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes); PPAR- α – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptors) типа α .

уменьшает потребность в применении других препаратов, таких как дигоксин [17]. Таурин обладает умеренным положительным инотропным действием и способствует натрийурезу и диурезу, однако его основной терапевтический эффект при постоянном приеме заключается в уменьшении действия норадреналина и ангиотензина II, которые играют роль в снижении работоспособности миокарда через повышение давления постнагрузки, в ремоделировании желудочков и перераспределении жидкости. Таурин эффективно ослабляет нежелательные эффекты норадреналина благодаря способности уменьшать избыток катехоламинов (через изменения в транспорте ионов Ca²⁺) и ослаблять передачу сигналов клетками (посредством изменений в транспорте ионов Ca²⁺, содержании активных форм кислорода и фосфорилировании белков). Хотя в недавних исследованиях было показано улучшение переносимости физической нагрузки у пациентов с ЗСН при использовании таурина [18], остается неизвестным, снижает ли таурин риск развития сердечной недостаточности в общей популяции. Кроме того, не изучен вопрос снижения уровня смертности пациентов с ЗСН при приеме таурина. Есть основания полагать, что таурин может увеличить продолжительность жизни пациентов с ЗСН, поскольку он повышает содержание высокоэнергетических фосфатов в миокарде, что является важной детерминантой смертности среди пациентов с ЗСН [8].

Гипертония

На нескольких животных моделях показано, что применение таурина предотвращает развитие артериальной гипертензии, причем снижение артериального давления (АД), по-видимому, опосредовано сочетанием уменьшения содержания ионов Ca²⁺, снижения окислительного стресса,

симпатической и воспалительной активности, а также улучшения почечной функции [19].

Результаты двух клинических исследований подтверждают, что прием таурина приводит к снижению АД у пациентов с артериальной гипертензией [20, 21]. Katakawa et al. (2016) [20] объяснили это улучшением эндотелиальной функции вследствие уменьшения окислительного стресса, Sun et al. (2016) [21] — сосудорасширяющим действием таурина. В исследовании Sun et al. показано, что у пациентов с нормальным и высоким нормальным АД прием таурина (1,6 г/день) в течение 12 нед. привел к снижению систолического АД на 7,2 мм рт. ст., диастолического АД — на 4,7 мм рт. ст., причем эффективность таурина была выше у лиц с более высоким АД. Концентрация таурина в плазме повысилась в 1,5 раза, что коррелировало со снижением АД, а также соответствовало результатам ранее проведенного эпидемиологического исследования Yamori et al. (2010) [22], установивших, что у людей, потреблявших больше таурина, наблюдалось более низкое АД. Кроме того, Ogawa et al. [23] ранее выявили, что уровень таурина в плазме снижается у пациентов с эссенциальной гипертензией. На животных моделях было также показано, что дефицит таурина ускоряет развитие артериальной гипертензии у крыс с одной почкой, находившихся на диете с высоким содержанием соли. Выявлена отрицательная корреляция между содержанием таурина в плазме и АД у крыс со спонтанной гипертензией. В клиническом исследовании Sun et al. [21] связывали снижение АД при употреблении таурина с улучшением поток-зависимой и нитроглицерин-зависимой вазодилатации, чего не наблюдалось при приеме плацебо. Помимо повышения уровня таурина в плазме, наблюдалось увеличение содержания H₂S, что способствовало снижению АД путем ингибирования сигнального каскада в сосудистой сети, индуциро-

ванного ионными каналами с транзиторным рецепторным потенциалом 3 (transient receptor potential channel 3). Необходимо дальнейшее исследование влияния уровня H_2S на АД в сравнении с влиянием известных регуляторов сосудистой функции (ионов Ca^{2+} , нейрогуморальных факторов и оксида азота).

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Существует несколько возможных механизмов уменьшения атерогенеза при приеме таурина.

Во-первых, во многих исследованиях на животных с атеросклерозом применение таурина способствовало снижению уровня холестерина в сыворотке крови. Во время снижения уровня сывороточного холестерина уровень печеночного холестерина уменьшался быстрее, в основном из-за увеличения активности 7α -гидроксилазы, которая ускоряет деградацию холестерина. Так как существовала корреляция между более низким уровнем холестерина в сыворотке крови и лечебной дозой таурина, то предполагалось, что усиление экспрессии гена *CYP7A1* в печени играло роль в регулировании сывороточного уровня холестерина. Также лечение таурином связано с уменьшением активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы [24].

Во-вторых, было показано, что происходящий в течение 24 ч контакт клеток печени со средой, содержащей таурин, приводит к снижению биосинтеза сложных эфиров холестерина и триглицеридов. Поскольку содержание в печени триглицеридов и эфиров холестерина детерминирует сборку липопротеинов в эндоплазматическом ретикулуме печени, таурин специфично подавляет сборку и секрецию липопротеинов, содержащих структурный белок аполипопротеин B100 (apoB100) [24, 25]. ApoB100 является первичным структурным белком как липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), так и их предшественников — липопротеинов очень низкой плотности.

В-третьих, таурин защищает эндотелиальные клетки сосудистой ткани от индуцированной глюкозой и окисленными ЛПНП токсичности, являющейся ранним этапом развития атеросклероза [26]. Возможно, таурин также защищает эндотелиальные клетки от индуцированного гомоцистеином стресса эндоплазматического ретикулума и апоптоза за счет уменьшения гипергомоцистеинемии [27].

В-четвертых, таурин подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, вызванную тромбоцитарным фактором роста BB (platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB), которая играет важную роль в развитии атеросклероза [28]. Таурин изменяет активность фосфатазы, которая дефосфорилирует рецептор PDGF- β (сильный хемоаттрактант и пролиферативный фактор для гладкомышечных клеток сосудов).

В-пятых, таурин уменьшает экспрессию рецепторов окисленных липопротеинов низкой плотности (которая опосредует поглощение окисленных ЛПНП эндотелиальными клетками) и снижает частоту стеноза у кроликов с оксидативным стрессом при баллонном повреждении подвздошной артерии [29].

Наконец, в-шестых, ингибирование атеросклероза может происходить благодаря противовоспалительному действию таурина. В эпидемиологическом исследовании WHO-CARDIAC было показано, что включение в диету таурина коррелирует со снижением смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца [30]. Elvevoll et al. (2008) [31] выявили, что таурин усиливает эффективность

омега-3 жирных кислот в отношении снижения уровня общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРFUЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Такие эффекты таурина, как антиоксидантный эффект, модуляция ионов Ca^{2+} , осморегуляция, регулирование фосфорилирования белков и высокоэнергетических фосфатов, влияют на исход ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП). На сегодняшний день использование таурина ограничено операциями трансплантации сердца и аортокоронарного шунтирования (АКШ). В нескольких работах показана польза применения таурина как компонента кардиоплегических растворов или насыщения сердец таурином до их использования в качестве донорских. Помимо оксидативного стресса и отека, снижение уровня таурина при ИРП приводит к снижению уровня ионов Na^+ , которые уменьшают осмотический стресс и перегрузку ионами Ca^{2+} [16, 32]. Кроме того, быстрая внутривенная инфузия таурина перед АКШ предотвращает оксидативный стресс и некроз клеток [33].

АРИТМИИ

Таурин обладает антиаритмическим действием при использовании ряда проаритмогенных средств (дигоксин, адреналин, убаин, хлорид цезия). Этот эффект таурина вероятнее всего связан с модуляцией ионов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} . Пероральное применение таурина и L-аргинина купировало аритмии у пациентов [33], но в настоящее время таурин не используется в лечении аритмий.

РОЛЬ ТАУРИНА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ (MELAS)

Характерные симптомы MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды — mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) также развиваются при дефиците таурина [34], что объясняется сходством патофизиологии этих двух состояний. MELAS вызывается специфическими точечными мутациями в области ДНК, кодирующей тРНК лейцина ($tRNA^{Leu(UUR)}$) [8]. Мутации, по-видимому, изменяют структуру тРНК, предотвращая конъюгацию таурина с уридиновым основанием $tRNA^{Leu(UUR)}$. Модификация уридинового основания изменяет взаимодействие кодона UUG с антикодоном AAU $tRNA^{Leu(UUR)}$, тем самым изменяя декодирование UUG [35]. Дефицит таурина, по-видимому, также приводит к уменьшению образования конъюгата таурина, 5-тауринометилуридин- $tRNA^{Leu(UUR)}$, что связано с уменьшением содержания митохондриального таурина [8]. Дефицит таурина уменьшает экспрессию UUG-зависимых белков, включая ND6, субъединицу комплекса I. Поскольку ND6 играет важную роль в сборке комплекса I, таурин-опосредованное снижение уровня ND6 приводит к состояниям, отмеченным при MELAS: лактоацидозу, снижению активности комплекса I и потреблению кислорода. Нарушение функции дыхательной цепи приводит к повышению продукции супероксида и снижению продукции АТФ, что играет центральную роль в развитии миопатии и энцефалопатии при MELAS.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Уровень таурина в плазме и тромбоцитах снижен у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1). При обследовании 711 пациентов с избыточным весом и СД выявлено, что уро-

вень таурина в плазме связан со снижением чувствительности к инсулину [36]. Действительно, в большинстве основных органов-мишеней при СД (почки, сетчатка и нейроны) наблюдается опосредованное гипергликемией снижение содержания таурина [37]. При СД1 исходно наблюдается дефицит инсулина, что замедляет метаболизм глюкозы и повышает метаболизм жирных кислот, в то время как на фоне дефицита таурина выявлено нарушение функции дыхательной цепи, усиление гликолиза и снижение окисления глюкозы и жирных кислот [9]. Таурин необходим для нормального функционирования β -клеток. Так, отмечено, что количество панкреатических β -клеток уменьшается у 12-месячных мышей с дефицитом таурина (линия TauTKO).

При СД организм животного с возрастом претерпевает патологические изменения, поскольку окислительное повреждение митохондрий приводит к нарушению функции дыхательной цепи на поздних стадиях заболевания. Также на функцию митохондрий и биогенез влияют диета и физическая активность. Поэтому при старении и модификации диеты выявляются схожие черты, присущие и СД, и дефициту таурина. В связи с этим интересен факт [38], что дефицит таурина является необходимым условием для создания модели диабетической нефропатии.

Накоплены убедительные данные об улучшении симптомов, ассоциированных с СД, ожирением и метаболическим синдромом, при использовании таурина [37]. В ряде исследований на животных, особенно при СД2, лечение таурином приводило к уменьшению степени гипогликемии, что снижало риск диабетических осложнений [39].

В регуляции гипергликемии у животных с СД, получающих таурин, могут быть задействованы несколько механизмов. Во-первых, таурин улучшает функцию дыхательной цепи и повышает продукцию АТФ, что улучшает функцию β -клеток поджелудочной железы и секрецию инсулина [8, 40]. Во-вторых, гипергликемия и гиперлипидемия связаны с повышением образования активных форм кислорода в митохондриях. В β -клетках поджелудочной железы образование активных форм кислорода, опосредованное жирными кислотами, по-видимому, снижает секрецию инсулина, что компенсируется при лечении таурином. В-третьих, дисфункция митохондрий может провоцировать инсулинорезистентность (ИР) [46]. Haber et al. (2003) [41] выявили, что применение таурина предотвращает ИР и окислительный стресс, индуцированные гипергликемией. Таким образом, таурин предотвращает развитие осложнений СД2, однако механизм остается неясным во многом потому, что невозможно отделить влияние таурина на митохондрии от его влияния на секрецию и действие инсулина.

На стрептозотоцин-индуцированной модели СД1 было показано, что уровень глюкозы в плазме оставался неизменным при лечении таурином, однако тяжесть осложнений СД1 была меньше, что объясняется уменьшением клеточных стрессов (ER, окислительного и воспалительного) и митохондриальной дисфункции [37]. Trachtman et al. (1995) [42] первыми установили эффективность таурина в отношении снижения риска развития диабетических осложнений. Так, у самцов крыс, которым вводили стрептозотоцин, развивалась диабетическая нефропатия (ха-

Дибикор®

таурин

коррекция нарушений углеводного и липидного обмена

- Способствует снижению инсулинорезистентности и лептинорезистентности
- Улучшает значения триглицеридов
- Содействует уменьшению объема висцерального жира

рактирующаяся повышенной скоростью клубочковой фильтрации, гипертрофией клубочков, протеинурией и альбуминурией), при этом введение таурина привело к снижению протеинурии на 50%, значительно уменьшению гипертрофии клубочков и тубулоинтерстициального фиброза. Поскольку таурин также препятствует повышению в корковом веществе почки уровня малонового диальдегида (маркера окислительного стресса) и продуктов окисления гликоля (маркеров конечных продуктов гликирования), защитные эффекты таурина были объяснены подавлением окислительного стресса и гликирования. Ikubo et al. (2011) [43] обнаружили, что у крыс с СД, получавших стрептозотцин, развивались сосудистые дефекты, связанные с окислительным стрессом, без изменения уровня глюкозы в крови. Таурин также препятствует апоптозу в клеточных моделях глюкозотоксичности [26].

Ожирение представляет собой расстройство, включающее ИР, гиперлипидемию, гипергликемию и воспалительные реакции, связанные с увеличением числа адипоцитов. Таурин показал эффективность в подавлении воспалительных реакций и снижении массы тела на фоне ожирения. Эти эффекты и их механизмы рассмотрены в обзоре Murakami (2015) [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таурин, 2-аминоэтансульфоновая кислота, является эндогенным конечным метаболитом, который распределяется в различных тканях в высоких концентрациях. Данная серосодержащая аминокислота синтезируется из цистеина и выводится из организма без дальнейшего метаболизма. С момента открытия таурина в 1827 г. многие его функции изучались в научных работах. Цитопротекторное действие таурина способствует улучшению клинического состояния человека через различные механизмы, в т. ч. антиоксидантную активность, продукцию энергии, гомеостаз ионов Ca^{2+} и осморегуляцию. Сочетание одного или нескольких из этих цитопротекторных эффектов приводит к уменьшению патологических изменений и симптомов множества заболеваний при применении таурина, включая патологию сердечно-сосудистой системы и нарушение обмена веществ. Лечение таурином также приводит к снижению тяжести воспалительных заболеваний. Картина дефицита таурина напоминает картину MELAS, т. к. в обоих случаях нарушается функция дыхательной цепи. Поскольку таурин является естественным для организма веществом, оказывает небольшое число побочных эффектов и играет фундаментальную роль в функционировании большинства клеток млекопитающих, то перспектива применения его как эффективного лекарственного средства представляется обнадеживающей. Хотя клиническая оценка применения таурина была ограничена небольшим числом заболеваний, он уже одобрен для применения при ЗСН в Японии. Таким образом, таурин является условно незаменимым жизненно важным для человека веществом с разнообразными цитопротекторными и терапевтическими эффектами.

Реферат подготовлен редакцией «PMJ» по материалу статьи Schaffer S., Kim H.W. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. Biomol Ther (Seoul). 2018;26(3):225–241. DOI: 10.4062/biomolther.2017.251.

Литература

- Gingauy A., De Bandt J.P., Cynober L. Indications and contraindications for infusing specific amino acids. (leucine, glutamine, arginine, citrulline and taurine) in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19:161–169. DOI:10.1097/MCO.0000000000000255.
- McCarty M.F. Nutraceutical strategies for ameliorating the toxic effects of alcohol. *Med Hypotheses.* 2013;80:456–462. DOI:10.1016/j.mehy.2012.12.040.
- Yamori Y., Murakami S., Ikeda K., Nara Y. Fish and lifestyle-related disease prevention: experimental and epidemiological evidence for anti-atherogenic potential of taurine. *Clin Expt Pharmacol Physiol.* 2004;31:S20–S23. DOI:10.1111/j.1440-1681.2004.04122.x.
- Sagara M., Murakami S., Mizushima S. et al. Taurine in 24-h urine samples is inversely related to cardiovascular risks of middle aged subjects in 50 populations of the world. *Adv Exp Med Biol.* 2015;803:623–636. DOI:10.1007/978-3-319-15126-7_5.
- Rosa F.T., Freitas E.C., Deminice R. et al. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind placebo-controlled study. *Eur J Nutr.* 2014;53:823–830. DOI:10.1007/s00394-013-0586-7.
- Kim C., Cha Y.N. Taurine chloramine produced from taurine under inflammation provides anti-inflammatory and cytoprotective effects. *Amino Acids.* 2014;46:89–100. DOI:10.1007/s00726-013-1545-6.
- Schaffer S.W., Jong C.J., Ito T. et al. Role of taurine in the pathogenesis of MELAS and MERRF. *Amino Acids.* 2014;46:47–56. DOI:10.1007/s00726-012-1414-8.
- Schaffer S.W., Shimada-Takaura K., Jong C.J. et al. Impaired energy metabolism of the taurine-deficient heart. *Amino Acids.* 2016;48:549–558. DOI:10.1007/s00726-015-2110-2.
- Ricci C., Pastukh V., Leonard J. et al. Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial superoxide generation and apoptosis. *Am J Physiol.* 2008;294:C413–C422. DOI:10.1152/ajpcell.00362.2007.
- Rikimaru M., Ohsawa Y., Wolf A.M. et al. Taurine ameliorates impaired mitochondrial function and prevents stroke-like episodes in patients with MELAS. *Intern Med.* 2012;51:3351–3357. DOI:10.2169/intermalmedicine.51.7529.
- Park S.H., Lee H., Park K. et al. Taurine-induced changes in transcription profiling of metabolism-related genes in human hepatoma cells HepG2. *Adv Exp Med Biol.* 2006;583:119–128. DOI:10.1007/978-0-387-33504-9_12.
- Ramila K.C., Jong C.J., Pastukh V. et al. Role of protein phosphorylation in excitation-contraction coupling in taurine deficient hearts. *Am J Physiol.* 2015;308:H232–H239. DOI:10.1152/ajpheart.00497.2014.
- Ito T., Miyazaki N., Schaffer S. et al. Potential antiaging role of taurine via proper protein folding: a study from taurine transporter knockout mouse. *Adv Exp Med Biol.* 2015;803:481–487. DOI:10.1007/978-3-319-15126-7_38.
- Jong C.J., Ito T., Schaffer S.W. The ubiquitin-proteasome system and autophagy are defective in the taurine-deficient heart. *Amino Acids.* 2015;47:2609–2622. DOI:10.1007/s00726-015-2053-7.
- Bai J., Yao X., Jiang L. et al. Taurine protects against As2O3-induced autophagy in livers of rat offspring through PPAR γ pathway. *Sci Rep.* 2016;6:27733. DOI:10.1038/srep27733.
- Schaffer S.W., Solodushko V., Kakhniashvili D. Beneficial effect of taurine depletion on osmotic sodium and calcium loading during chemical hypoxia. *Am J Physiol.* 2002;282:C1113–C1120. DOI:10.1152/ajpcell.00485.2001.
- Azuma J., Sawamura A., Awata N. Usefulness of taurine in chronic congestive heart failure. *Jp Circ J.* 1992;56:95–99. DOI:10.1253/jcj.56.95.
- Ahmadian M., Roshan D., Ashourpore E. Taurine supplementation improves functional capacity, myocardial oxygen consumption and electrical activity in heart failure. *J Diet Suppl.* 2017;14:422–432. DOI:10.1080/19390211.2016.1267059.
- Hu J., Xu X., Yang J. et al. Antihypertensive effect of taurine in rat. *Ad Exp. Med Biol.* 2009;643:75–84. DOI:10.1007/978-0-387-75681-3_8.
- Katakawa M., Fukuda N., Tsunemi A. et al. Taurine and magnesium supplementation enhances the function of endothelial progenitor cells through antioxidation in healthy men and spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2016;39:848–856. DOI:10.1038/hr.2016.86.
- Sun Q., Wang B., Li Y. et al. Taurine supplementation lowers blood pressure and improves vascular function in prehypertension: randomized, double-blind, placebo controlled study. *Hypertension.* 2016;67:541–549. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06624.
- Yamori Y., Taguchi T., Hamada A. et al. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies. *J Biomed Sci.* 2010;17:S6. DOI:10.1186/1423-0127-17-S1-S6.
- Ogawa M., Takahara A., Ishijima M. et al. Decrease of plasma sulfur amino acids in essential hypertension. *Jpn Circ.* 1985;J.49:1217–1224. DOI:10.1253/jcj.49.1217.
- Murakami S., Sakurai T., Tomoike H. et al. Prevention of hypercholesterolemia and atherosclerosis in the hyperlipidemia- and atherosclerosis-prone Japanese (LAP) quail by taurine supplementation. *Amino Acids.* 2010;38:271–278. DOI:10.1007/s00726-009-0247-6.
- Yanagita T., Han S.Y., Hu Y. et al. Taurine reduces the secretion of apolipoprotein B100 and lipids in HepG2 cells. *Lipids Health Dis.* 2008;7:38. DOI:10.1186/1476-511X-7-38.
- Ulrich-Merzenich G., Zeitler H., Vetter H. et al. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins. *Eur J Nutr.* 2007;46:431–438. DOI:10.1007/s00394-007-0682-7.
- Zulli A., Lau E., Wijaya B.P.P. et al. High dietary taurine reduces apoptosis and atherosclerosis in the left main coronary artery. *Hypertension.* 2009;53:1017–1022. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129924.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Клинические рекомендации в свете нового законодательства

К.м.н. А.С. Казаков, профессор С.К. Зырянов, профессор Е.А. Ушкалова

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

Для практикующих врачей клинические рекомендации являются системой поддержки в принятии решений и обеспечивают повышение качества оказываемой медицинской помощи. Они представляют собой кратко изложенное руководство по осуществлению медицинской помощи, основываются на клинических исследованиях, доказавших эффективность и безопасность медицинских вмешательств. Несоблюдение клинических рекомендаций является одной из главных причин неэффективного лечения. С 1 января 2019 г. медицинская помощь организуется и предоставляется в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными для исполнения всеми медицинскими организациями на территории Российской Федерации. Порядки оказания медицинской помощи разрабатываются на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Медицинские профессиональные некоммерческие организации должны разработать и утвердить клинические рекомендации согласно перечню заболеваний и состояний, утвержденному Министерством здравоохранения РФ, до 31 декабря 2021 г. С 1 января 2022 г. каждая медицинская организация обязана соблюдать клинические рекомендации как нормативный документ, а также создавать условия, обеспечивающие соответствие оказываемой медицинской помощи критериям оценки качества медицинской помощи.

Ключевые слова: клинические рекомендации, стандарты медицинской помощи, качество медицинской помощи, федеральный закон, научно-практический совет, медицинские профессиональные некоммерческие организации.

Для цитирования: Казаков А.С., Зырянов С.К., Ушкалова Е.А. Клинические рекомендации в свете нового законодательства. РМЖ. 2020;6:15–19.

ABSTRACT

Clinical practice guidelines in the light of novel legislation

A.S. Kazakov, S.K. Zyryanov, E.A. Ushkalova

Peoples Friendship University of Russia, Moscow

For general practitioners, clinical practice guidelines are a framework to assist decision-making being summarized guides of actions. These guides are based on the results of clinical studies on efficacy and safety of medical procedures which significantly improve the quality of health care. Non-compliance with practice guidelines is one of the leading causes of ineffective treatment for various disorders. Started from January 1, 2019, medical care in Russian Federation is organized and provided according to the procedures for providing medical care approved by authorized federal executive body and mandatory for all health-care institutions. These procedures are based on clinical practice guidelines and health-care standards approved by authorized federal executive body. Professional medical non-profit organizations should develop and approve clinical practice guidelines for diseases and conditions approved by the Ministry of Health by December 31, 2021. Started from January 1, 2022, every health-care institution should follow clinical practice guidelines as the basis for providing health care and create conditions for ensuring compliance of health care with the criteria for assessing health care quality.

Keywords: clinical practice guidelines, health-care standards, health care quality, Federal law, scientific practical Council, professional medical non-profit organizations.

For citation: Kazakov A.S., Zyryanov S.K., Ushkalova E.A. Clinical practice guidelines in the light of novel legislation. RMJ. 2020;6:15–19.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во многих странах мира при планировании и оказании медицинской помощи населению действуют как различные стандарты оказания медицинской помощи, так и многочисленные клинические рекомендации. И те и другие играют важную роль в современной системе здравоохранения. Стандарты медицинской помощи представляют собой требования к оказанию медицинской помощи медицинскими организациями применительно к определенным видам медицинской помощи и конкретным заболеваниям, они задают рамки, внутри которых врач принимает решение о том или ином действии по отношению к больному. Клинические рекомендации разра-

батываются с целью помочь врачам в принятии решений в определенных клинических ситуациях. Большое число рекомендаций, указаний и положений по вопросам диагностики и лечения различных заболеваний разрабатывалось на протяжении многих лет, однако в последние десятилетия довольно явно прослеживается международная тенденция к более широкому внедрению клинических рекомендаций — регулярно обновляемых в соответствии с принципами доказательной медицины документов, которые существенно помогают практикующим специалистам здравоохранения в принятии решений по диагностическим и терапевтическим вопросам. Такая выраженная ориентированность международного медицинского сообщества

на клинические рекомендации объясняется актуальностью задач, стоящих перед здравоохранением: сокращения затрат и создания новых механизмов оказания медицинских услуг и их финансирования [1]. Для специалистов в области здравоохранения клинические рекомендации представляют собой своеобразную систему поддержки и помощи в принятии профессиональных решений. Основу клинических рекомендаций составляют научно обоснованные, апробированные на практике приемы оказания медицинской помощи с установленными в клинических исследованиях эффективностью и безопасностью, призванные повысить качество лечения.

Роль клинических рекомендаций в России до 2019 г.

В нашей стране внедрение в клиническую практику рекомендаций по оказанию медицинской помощи населению началось более 20 лет назад. В настоящее время Министерство здравоохранения РФ приступило к активной разработке законодательного регламента по утверждению и применению клинических рекомендаций.

В России до клинических рекомендаций широко применялись протоколы ведения больных, главными задачами которых были установка единых требований к оказанию медицинских услуг, стандартизация расчета стоимости оказанной медицинской помощи, а также осуществление контроля показателей медицинской помощи [2, 3]. Наиболее существенными проблемами при реализации данного подхода были отсутствие четких параметров включения медицинских услуг в протокол, неопределенные границы между обязательными и рекомендуемыми медицинскими вмешательствами, отсутствие у работников системы здравоохранения свободного доступа к информационным ресурсам (например, электронным базам данных, необходимым литературным источникам), а также недостаточная информированность о доказательной базе тех или иных видов лечения [4].

В 2007 г. был введен Национальный стандарт ГОСТ Р 52600.0–2006 «Протоколы ведения больных. Общие положения», который по своему содержанию являлся обновленным вариантом отраслевого стандарта и разрабатывался с учетом методов и регламентов стандартизации [5], а также правил применения национальных стандартов на территории Российской Федерации [6]. Следует отметить, что в нашей стране национальные стандарты не являются обязательными к применению, т. к. в соответствии с Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании» использование различных стандартов, в т. ч. национальных, является добровольным и носит рекомендательный характер.

Большинство протоколов ведения пациентов имели много недостатков и не обеспечивали высокое качество медицинской помощи. В них часто упоминались устаревшие методы лечения, не обладающие достаточными эффективностью и безопасностью с точки зрения принципов доказательной медицины, дублировались нозологии, содержали противоречия — все это делало их неудобными для рутинного применения [3].

Для улучшения ситуации в 2012 г. Министерство здравоохранения РФ инициировало разработку национальных клинических рекомендаций, а в 2014 г. был создан ГОСТ Р 56034–2014 «Клинические рекомендации (протоко-

лы лечения). Общие положения» [7]. Однако проведенный в 2015 г. анализ эффективности предпринятых мер по повышению качества оказываемой медицинской помощи населению показал, что утвержденные медицинскими профессиональными организациями клинические рекомендации не унифицированы не только по форме, но и по содержанию, что препятствовало их эффективному использованию в рутинной практике и не обеспечивало необходимое качество медицинской помощи [3].

Отсутствие единообразия в подходах к разработке клинических рекомендаций негативно сказывается на качестве оказания медицинской помощи в отдельных клинических случаях, а также на функционировании системы здравоохранения в целом. Несогласованность в составлении клинических рекомендаций порождает противоречия в работе практикующих врачей, в применении диагностических и лечебных мероприятий, в оценке качества оказанной медицинской помощи при определенном заболевании или состоянии, препятствует преемственности в работе разных звеньев здравоохранения, что ухудшает качество лечебно-диагностического процесса.

В такой ситуации сложилась низкая приверженность официальным стандартам, протоколам и клиническим рекомендациям. Врачи часто или не используют официальные клинические рекомендации, или следуют им без надлежащей точности и последовательности, допуская изменения, противоречащие положениям, утвержденным профильными главными специалистами и Министерством здравоохранения РФ [8–10]. Несоблюдение клинических рекомендаций является одной из главных причин неэффективной терапии заболеваний. В каждом 12-м случае оказания медицинской помощи населению неисполнение клинических рекомендаций приводит к негативному экономическому результату или неблагоприятным последствиям для жизни и здоровья больного [11].

Главными причинами, препятствующими планомерному внедрению клинических рекомендаций в широкую клиническую практику, являются недостаток времени у специалистов здравоохранения для их подробного изучения, неинформированность о выходе обновленных рекомендаций и недостаточная мотивированность для изменения привычного алгоритма лечебного процесса [12].

Новый закон и изменения в применении клинических рекомендаций в России с 2019 г.

Необходимость создания современных клинических рекомендаций, применение которых врачами на территории всей страны будет обязательным, давно назрела. Актуальность создания и повсеместного внедрения в современную рутинную клиническую практику клинических рекомендаций не вызывает сомнений, т. к. специалистам здравоохранения необходимо хорошо ориентироваться в многочисленных патофизиологических, диагностических, лечебных и прочих особенностях различных заболеваний и состояний для принятия правильных решений по ведению пациентов и своевременно учитывать новые данные по конкретному заболеванию, а рутинное следование клиническим рекомендациям помогает предотвратить ошибки в назначении медикаментозной терапии, проведении диагностических и лечебных манипуляций, что в конечном счете значительно снижает риски развития осложнений

лечения у пациентов. В основе клинических рекомендаций лежат результаты современных исследований как отечественных, так и зарубежных авторов, а также международные рекомендации и протоколы, утвержденные международными профессиональными объединениями. Поскольку основные положения любой клинической рекомендации должны базироваться на принципах доказательной медицины, то клинические рекомендации призваны отражать актуальное состояние диагностики и лечения конкретных заболеваний в соответствии с последними данными мировой науки. При разработке клинических рекомендаций должны быть выделены наиболее важные и значимые особенности течения заболевания, которые могут влиять на тактику терапии, представлена оценка различных рисков, а также разработаны алгоритмы ведения пациентов с конкретными заболеваниями и состояниями и алгоритмы проведения диагностических и лечебных мероприятий. Решение такой глобальной проблемы требует комплексного подхода и поддержки со стороны государственных регулирующих органов и медицинского сообщества.

В связи с этим Министерство здравоохранения РФ выступило с инициативой создания единого методологического регламента по разработке и утверждению клинических рекомендаций и его закрепления на законодательном уровне. В 2016 г. были подготовлены и вынесены на рассмотрение медицинского сообщества поправки в части клинических рекомендаций к Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Основной целью данных поправок являлось упорядочение процесса разработки и применения клинических рекомендаций, включая определение четких требований к их структуре и оформлению [13]. С 1 января 2019 г. данные поправки вступили в силу, и согласно им оказание медицинской помощи организуется согласно порядку, утвержденному уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи, которые также должны быть утверждены уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Таким образом, в соответствии с новым законом утвержденные клинические рекомендации получают статус нормативного документа по оказанию медицинской помощи населению, обязательного к применению, а оценка качества лечения (т. е. работы врача и медицинской организации) будет напрямую зависеть от надлежащего выполнения клинических рекомендаций.

Согласно Федеральному закону от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций» [14] клинические рекомендации — это документ, содержащий основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в т. ч. протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи. Таким образом, клинические рекомендации описывают процесс лечения больного и являются методо-

логическим сводом правил для медицинского работника. Они не устанавливают «шаблонных» требований к лечению всех пациентов, а отражают логистическую структуру действий врача, включающих использование доказавших свою эффективность методов диагностики и лечения. Выбор последних определяется индивидуальными особенностями течения болезни, сопутствующими заболеваниями, половозрастными характеристиками пациента и другими факторами.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ ПОРЯДКА РАЗРАБОТКИ И ПРИМЕНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ В СООТВЕТСТВИИ С НОВЫМ ЗАКОНОМ

В новом законе четко прописана последовательность действий при создании клинических рекомендаций, что делает данную процедуру четко структурированной и полностью прозрачной и позволяет гарантировать актуальность и применимость на практике клинических рекомендаций, обеспечить необходимое качество медицинской помощи населению (рис. 1).

Клинические рекомендации разрабатываются медицинскими профессиональными некоммерческими организациями (МПНО) по отдельным заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний) с указанием медицинских услуг, предусмотренных номенклатурой медицинских услуг [14]. Министерство здравоохранения РФ уже сформировало перечень заболеваний и состояний (групп заболеваний и состояний), куда вошло 237 наименований заболеваний и состояний, по которым следует разработать новые или пересмотреть уже имеющиеся клинические рекомендации (приказ Минздрава России от 28 февраля 2019 г. № 101н). МПНО должны будут разработать и утвердить новые или обновленные клинические рекомендации по данному перечню до 31 декабря 2021 г. Утвержденные клиниче-



Рис. 1. Основные этапы алгоритма создания клинических рекомендаций (согласно Федеральному закону от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ)

ские рекомендации будут пересматриваться один раз в три года [14]. При разработке клинических рекомендаций перед МПНО могут возникнуть разного рода сложности. Так, существует риск, что немалый объем клинических рекомендаций и высокая загруженность не позволят практикующему врачу тщательно изучить их. Возможным решением этой проблемы стало бы включение во все клинические рекомендации обязательного раздела «Краткое содержание / Резюме». Другим важным вопросом, возникающим в свете нового законодательства, является возможность создания универсальных клинических рекомендаций, учитывающих всех возможных возбудителей, например при лечении госпитальных инфекций. Кроме того, пока не ясно, как будет решен вопрос о взаимозаменяемости препаратов, если при их назначении будет использоваться международное непатентованное наименование (МНН), это имеет большое значение, например, в выборе противомикробных или противоэпилептических дженериков. Так, широко известный препарат Амоксиклав® является комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты и представлен большим количеством лекарственных форм и дозировок. Однако многочисленные аналоги, содержащие те же действующие вещества и объединенные одним МНН, зачастую достаточно сильно различаются по разнообразию лекарственных форм, а также по дозировкам (соотношению дозировок) главных действующих веществ; они могут иметь значительные различия, указанные в инструкциях по применению лекарственных препаратов, что существенно отражается не только на их эффективности, но и на частоте возникновения нежелательных реакций и степени их тяжести по сравнению с препаратом Амоксиклав®. Поэтому участие Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) в создании клинических рекомендаций по лечению заболеваний, требующих применения противомикробной терапии, вполне целесообразно и поможет решить актуальные проблемы применения антибиотиков.

Разработанные клинические рекомендации подлежат рассмотрению научно-практическим советом (НПС), который создается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. В ходе рассмотрения представленных клинических рекомендаций НПС может принять решение об одобрении, отклонении или о необходимости доработки клинических рекомендаций, после чего возвращает данные клинические рекомендации в представившую их МПНО, приложив информацию о соответствующем решении. В состав НПС, который утвержден приказом Минздрава России от 11 июня 2019 г. № 388, входят представители различных подведомственных уполномоченному федеральному органу исполнительной власти научных и медицинских организаций, высших учебных заведений и др. [14]. Клинические рекомендации, одобренные НПС, утверждаются МПНО. По каждому заболеванию или состоянию как для взрослых, так и для детей может быть одобрено и утверждено не более одного варианта клинических рекомендаций. В случае поступления на рассмотрение от нескольких МПНО нескольких вариантов клинических рекомендаций по одному заболеванию или состоянию НПС либо принимает решение об одобрении одного из них, либо организует работу по совместной разработке всеми МПНО, представившими различные клинические рекомендации по одному заболеванию или состоя-

нию, согласованного варианта клинических рекомендаций. Клинические рекомендации, одобренные НПС и утвержденные МПНО, размещаются на официальном сайте уполномоченного федерального органа исполнительной власти в сети Интернет [14]. Клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, утвержденные МПНО до вступления в силу настоящего Федерального закона, применяются до их пересмотра и утверждения в соответствии с частями 3, 4, 6–9 и 11 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», но не позднее 31 декабря 2021 г. [14].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И СТАНДАРТЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Новый закон значительно снижает значимость стандартов медицинской помощи, выводя на главные позиции клинические рекомендации и подчиняя содержание стандартов содержанию клинических рекомендаций. Стандарты не могут применяться лечащим врачом, поскольку это документ, который используется организациями здравоохранения для планирования и экономических расчетов, в частности при подготовке программы государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи. Стандарты медицинской помощи, в соответствии с новым законом, должны разрабатываться на основании одобренных и утвержденных клинических рекомендаций и включать в себя средние показатели кратности применения зарегистрированных лекарственных средств (с указанием средних доз) в соответствии с инструкцией по безопасному применению, частоты предоставления медицинских услуг, различных видов лечебного питания и т. д. Назначение и применение лекарственных средств, медицинских изделий или специализированных продуктов лечебного питания, которые не предусмотрены соответствующими клиническими рекомендациями или не входят в соответствующий стандарт оказания медицинской помощи, допустимо только при наличии медицинских показаний (например, в случае индивидуальной непереносимости или по жизненным показаниям) и только по решению врачебной комиссии [14].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Следует отметить, что в новом законе четко прописаны ситуации, связанные с наличием конфликта интересов при разработке и рассмотрении клинических рекомендаций у членов МПНО, участвующих в разработке клинических рекомендаций, или членов НПС, участвующих в согласовании и одобрении клинических рекомендаций. В случае возникновения конфликта интересов или непредставления информации о наличии обстоятельств, которые способны привести к конфликту интересов, либо представления ложной информации о наличии подобных обстоятельств, члены МПНО отстраняются от дальнейшего участия в разработке и утверждении клинических рекомендаций, а решение относительно их предложения, принятого для включения в проект клинических рекомендаций, подлежит пересмотру [14]. Если конфликт интересов возникает у членов НПС, то они отстраняются от последующего участия в деятельности совета по работе с клиническими рекомендациями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с 1 января 2022 г. каждая медицинская организация обязана соблюдать клинические рекомендации в качестве основы оказания медицинской помощи, а также создавать условия, обеспечивающие соответствие оказываемой медицинской помощи критериям оценки качества медицинской помощи. Клинические рекомендации не устанавливают единообразных требований к лечению всех пациентов, разрабатываются на принципах доказательной медицины, четко регламентируют назначение диагностических и лечебных вмешательств, помогают назначить эффективное вмешательство и снизить число врачебных ошибок. Благодаря такому подходу в оказании медицинской помощи пациенты будут получать квалифицированную медицинскую помощь по единым алгоритмам, прописанным в этих клинических рекомендациях, что непосредственно и достоверно повлияет на исход заболевания.

Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке ЗАО «Сандоз» в соответствии с внутренней политикой компании и действующим законодательством РФ. ЗАО «Сандоз», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание, а также за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ЗАО «Сандоз» может отличаться от мнения авторов и редакции.

Литература

1. Weisz G., Cambrosio A., Keating P. et al. The Emergence of Clinical Practice Guidelines. *Milbank Q.* 2007;85(4):691–727.
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 августа 1999 г. № 303 «О введении в действие отраслевого стандарта «Протоколы ведения больных. Общие требования». (Электронный ресурс). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=72691> (дата обращения: 02.03.2020). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation on August 3, 1999 No. 303 "On the implementation of the industry standard" Protocols for the management of patients. General requirements". (Electronic resource). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=72691> (access date: 02.03.2020) (in Russ.).]
3. Ковалева М.Ю., Сухоруких О.А. Клинические рекомендации. История создания и развития в Российской Федерации и за рубежом. *Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской техники.* 2019;(1–2):6–14. [Kovaleva M.Y., Sukhorukih O.A. Clinical recommendations. History of creation and development in the Russian Federation and abroad. *Remedium. Journal about the market of medicines and medical equipment.* 2019;(1–2):6–14 (in Russ.).]
4. Воробьев П.А., Сура М.В., Авксентьева М.В. и др. Рациональная терапия и протоколы ведения больных. *Ремедиум.* 2003;12:12–16. [Vorobiev P.A., Sura M.V., Avksenteva M.V. et al. Rational therapy and patient management protocols. *Remedium.* 2003;12:12–16 (in Russ.).]
5. Федеральный закон от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании». (Электронный ресурс). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40241/. (Дата обращения: 01.03.2020). [Federal Law of December 27, 2002 No. 184-FZ "On Technical Regulation". (Electronic resource). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40241/. (Access date: 01.03.2020) (in Russ.).]

6. ГОСТ Р 1.0–2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения». (Электронный ресурс). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200038794>. (Дата обращения: 03.03.2020). [GOST R 1.0–2004 "Standardization in the Russian Federation. The main provisions". (Electronic resource). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200038794>. (Access date: 03.03.2020) (in Russ.).]
7. ГОСТ Р 56034–2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения». (Электронный ресурс). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200110991>. (Дата обращения: 04.03.2020). [GOST R 56034–2014 "Clinical recommendations (treatment protocols). General Provisions". (Electronic resource). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200110991>. (Access date: 04.03.2020) (in Russ.).]
8. Перепеч Н.Б., Трегубов А.В. Приверженность врачей рекомендациям по применению антиагрегантов в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(2):235–243. [Perepetch N.B., Tregubov A.V. Adherence of doctors to recommendations on the use of antiplatelet agents in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(2):235–243 (in Russ.).]
9. Посненкова О.М., Коротин А.С., Киселев А.Р. и др. Выполнение рекомендованных лечебных мероприятий у больных с острым коронарным синдромом в 2014 году: отчет по данным федерального регистра. *Кардио-ИТ.* 2015; 2(1):0101. [Posnenkova O.M., Korotin A.S., Kiselev A.R. et al. Implementation of recommended treatment measures in patients with acute coronary syndrome in 2014: report on the Federal register. *Cardio-IT.* 2015;2(1):0101 (in Russ.).]
10. Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбаш О.Л. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра «РЕКОРД-2»). *Кардиология.* 2013;1:14–22. [Ehrlich A.D., Kharchenko M.S., Barbash O.L. et al. The degree of adherence to the guidelines for the treatment of acute coronary syndrome in the clinical practice of Russian hospitals and outcomes during hospitalization (data from the RECORD-2 register). *Cardiology.* 2013;1:14–22 (in Russ.).]
11. Рыжаков А.Д., Березников А.В., Леонтьева В.Г. и др. Управление качеством медицинской помощи на региональном уровне: применение результатов тематических плановых экспертиз качества. *Вестник Росздравнадзора.* 2015;2:61–62. [Ryzhakov A.D., Bereznikov A.V., Leontieva V.G. et al. Quality management of medical care at the regional level: applying the results of thematic planned quality examinations. *Vestnik Roszdravnadzor.* 2015;2:61–62 (in Russ.).]
12. Hong Y., La Bresh K.A. Overview of the American Heart Association "Get with the Guidelines" programs: coronary heart disease, stroke, and heart failure. *Crit Pathw Cardiol.* 2006;5(4):179–186. DOI: 10.1097/01.hpc.0000243588.00012.79.
13. Федеральный портал проектов нормативных правовых актов. Проект «О внесении изменений в Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://regulation.gov.ru/projects#npa=51301> (дата обращения: 26.02.2020). [Federal portal of draft regulatory legal acts. Draft "On Amendments to the Federal Law No. 323-FZ "On the Principles of the Protection of Citizens' Health in the Russian Federation" of November 21, 2011 (Electronic resource). Access mode: <http://regulation.gov.ru/projects#npa=51301> (accessed date: 26.02.2020).]
14. Федеральный закон от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». (Электронный ресурс). URL: <https://base.garant.ru/72136974/> (дата обращения: 03.03.2020). [Federal Law of December 25, 2018 No. 489-FZ "On Amendments to Article 40 of the Federal Law" On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation "and the Federal Law" On the Basics of Protecting Citizens' Health in the Russian Federation "on Clinical Recommendations." (Electronic resource). URL: <https://base.garant.ru/72136974/> (access date: 03.03.2020) (in Russ.).]

COVID-19 и дети

Профессор А.Л. Заплатников, к.м.н. В.И. Свинцицкая

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Авторами представлен обзор литературы, посвященной эпидемиологическим и клинико-лабораторным особенностям течения новой коронавирусной инфекции у педиатрических пациентов. Установлено, что дети значительно легче переносят COVID-19. Исследователи отмечают преобладание у детей бессимптомных и легких форм заболевания. По данным лабораторных исследований, у детей крайне редко имела место выраженная лимфопения. Показано, что COVID-19 у детей имеет и существенно более благоприятный исход. Отмеченные особенности клинико-лабораторного течения COVID-19 у педиатрических пациентов, вероятно, связаны с целым рядом факторов, среди которых возрастные особенности иммунного ответа (в первую очередь — врожденного иммунитета), более здоровые дыхательные пути (не подвергавшиеся воздействию табачного дыма, частых респираторных инфекций), а также возрастные особенности функционирования ангиотензинпревращающего фермента-2, используемого коронавирусами в качестве клеточного рецептора. Особое внимание авторы обращают на то, что именно дети как категория пациентов с наиболее высоким уровнем бессимптомного и легкого течения заболевания составляют основной трансмиссивный потенциал для продолжения пандемии.

Ключевые слова: дети, новая коронавирусная инфекция, новорожденные дети, пандемия, COVID-19.

Для цитирования: Заплатников А.Л., Свинцицкая В.И. COVID-19 и дети. РМЖ. 2020;6:20–22.

ABSTRACT

COVID-19 and children

A.L. Zaplatnikov, V.I. Svintsitskaya

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

On March 11, 2020, the World Health Organization announced that the COVID-19 (Coronavirus disease 2019) outbreak can be characterized as a pandemic. This paper reviews epidemiological and clinical laboratory features of novel coronavirus infection in children. It was demonstrated that children generally present with mild symptoms. Most children are asymptomatic or mildly symptomatic. Laboratory tests demonstrate that severe lymphopenia is very rare in children. In addition, children have better COVID-19 outcomes. Clinical laboratory specifics of COVID-19 in children is probably accounted for by a number of factors including age-related characteristics of immune response (in particular, innate immunity), more healthy respiratory system (since children do not suffer exposure to smoke or respiratory infections), and age-related specifics of angiotensin-converting enzyme 2 functioning (which is employed by coronavirus as a receptor for cellular entry). The authors highlight that these are children being asymptomatic or mildly symptomatic who are important in COVID-19 transmission to prolong pandemic.

Keywords: children, novel coronavirus infection, infants, pandemic, COVID-19.

For citation: Zaplatnikov A.L., Svintsitskaya V.I. COVID-19 and children. RMJ. 2020;6:20–22.

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 (Coronavirus disease 2019) из-за быстрого и глобального распространения инфекции, вызываемой новым коронавирусом [1]. При этом начиная с первых недель регистрации инфекции в очагах и отдельных районах, а в последующем — в период лавинообразного повышения заболеваемости в регионах, странах и вплоть до ее глобального распространения по всей планете исследователи обращали внимание на тот факт, что удельный вес детей среди заболевших COVID-19 существенно ниже, чем других возрастных групп. Кроме этого, было также отмечено, что у детей имеет место более легкое течение заболевания и значительно реже встречаются осложнения и неблагоприятные исходы [2–6].

Подробная клиническая характеристика детей с COVID-19, заболевших в начале января 2020 г., пред-

ставлена в статье W. Liu et al. (2020), которые проводили верификацию этиологии острых респираторных инфекций у 366 педиатрических пациентов госпиталя в г. Ухане [2]. При этом новая коронавирусная инфекция была выявлена только у 6 пациентов (1,6% среди всех обследованных детей). Авторы отмечают, что у всех детей с COVID-19 причиной госпитализации была гипертермия выше 39 °С. У всех отмечался кашель, а у 4 из них имела место рвота. Рентгенологическое подтверждение пневмонии было получено в 2/3 случаев. Показания для проведения интенсивной терапии были только у одного ребенка. При лабораторном обследовании отмечено умеренное снижение лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. Авторы подчеркивают отсутствие специфических клинических проявлений новой коронавирусной инфекции у детей и незначительный удельный вес COVID-19 в структуре

острых респираторных инфекций у госпитализированных детей в начальный период подъема заболеваемости [2].

В свою очередь J.F. Chan et al. (2020), анализируя возможность передачи новой коронавирусной инфекции от человека человеку, уровень заболеваемости в семейных кластерах (в т. ч. заболеваемости пневмонией) и выраженность клинических проявлений COVID-19, отмечают, что дети в очагах инфекции болеют намного реже и легче [3]. Последующие сообщения, основанные на значительно большем числе наблюдений, хотя и показывают, что с увеличением числа обследованных возрастает и удельный вес детей среди заболевших, но он все равно остается значимо ниже, чем у взрослых. Кроме этого, все авторы подчеркивают, что в случае инфицирования детей новым коронавирусом у них преобладает бессимптомное или легкое течение заболевания [4–8].

Так, Y.P. Zhang et al. (2020) на основании проведенного анализа 44 672 лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 установили, что среди заболевших дети в возрасте младше 10 лет составили всего 0,9% (416 из 44 672 пациентов), а дети в возрасте от 10 до 14 лет, подростки и молодые взрослые до 20 лет — 1,2% (549 из 44 672). При этом авторы отмечают, что с увеличением числа обследованных детей и молодых взрослых доля пациентов с бессимптомным и легким течением COVID-19 возрастает [4]. Выявленный факт также подтверждает высказанное ранее предположение о значимой роли детей в распространении инфекции и необходимости расширения показаний для этиологической верификации острых респираторных инфекций. Своевременное выявление пациентов с бессимптомными и легкими формами COVID-19 с последующей их временной изоляцией, а также карантинные мероприятия по отношению к контактировавшим с ними позволят существенно снизить интенсивность распространения инфекции.

Интересный обзор литературы представили Q. Cao et al. (2020). В данном обзоре освещаются клинико-эпидемиологические и иммунологические особенности COVID-19 у детей и взрослых [5]. Авторы, анализируя первые опубликованные сообщения, обращают внимание на то, что дети значительно реже и легче болеют, а также подчеркивают некоторые лабораторные особенности заболевания в зависимости от возраста пациентов. Так, было показано, что у детей, в отличие от взрослых, изменения показателей клинического анализа крови на фоне заболевания значительно реже носят выраженный характер. Q. Cao et al. (2020) отметили особо, что у детей с COVID-19 крайне редко имела место выраженная лимфопения. Кроме этого, отсутствовали и значимые изменения в количественном составе и в пропорциональном соотношении субпопуляций лимфоцитов при их иммунофенотипировании. При этом установлено, что в подавляющем большинстве случаев у детей с COVID-19 не было патологического снижения Т- и В-лимфоцитов. С этим, а также с проведенной ранее в плановом порядке вакцинацией детей против туберкулеза авторы связывают более легкое течение у них COVID-19. Высказывается предположение, основанное на экспериментальных данных, о позитивном неспецифическом влиянии БЦЖ-вакцины на темпы созревания иммунитета у привитых детей. По мнению авторов, это оказывает положительный эффект на характер течения COVID-19 у педиатрических

пациентов. В выводах анализируемой статьи так же, как и в публикациях других авторов, замечено, что из-за бессимптомного и/или легкого течения COVID-19 у детей именно они, вероятнее всего, играют важную роль как источник инфекции на стадии вспышки [5].

X. Lu et al. (2020) представили результаты анализа клинико-лабораторных особенностей COVID-19, полученные при наблюдении за 171 ребенком с новой коронавирусной инфекцией [6]. Установлено, что в 15,8% случаев инфекция COVID-19 протекала бессимптомно. Особое внимание авторы обращают на то, что у 12 детей (7%) рентгенологически была выявлена пневмония, но при этом отсутствовали не только дыхательная недостаточность, но и любые клинические проявления инфекционного воспаления. В целом пневмония была выявлена у 32,7% пациентов, во всех случаях имело место двустороннее поражение легких. Среди детей, у которых имелись симптомы острого респираторного заболевания, наиболее частыми проявлениями были гиперемия небных миндалин и глотки, а также кашель. Лихорадка при этом имела место у 41,5% детей. В редких случаях (3,5%) отмечали лимфопению (снижение количества лимфоцитов ниже $1,2 \times 10^9/\text{л}$). В интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких нуждались только 3 ребенка (1,7% от всех госпитализированных). При этом во всех указанных случаях пациенты имели тяжелую коморбидную патологию (гидронефротическая трансформация почек, лейкоз, инвагинация кишечника). В одном случае зафиксирован летальный исход заболевания (10-месячный ребенок с инвагинацией и полиорганной недостаточностью). Особое внимание авторы обращают на то, что пациенты с бессимптомным и легким течением создают трансмиссивный потенциал для продолжения эпидемического процесса, что имеет важное значение для руководства по разработке мер для борьбы с продолжающейся пандемией [6].

J.F. Ludvigsson (2020) провел систематический анализ данных литературы, посвященной эпидемиологическим и клинико-лабораторным особенностям COVID-19 у детей [7]. Представленный обзор, основанный на 45 публикациях, показал, что в возрастной структуре диагностированных случаев COVID-19 дети составляют 1–5%. При этом у них значительно чаще, чем у взрослых, имеет место более легкое течение заболевания, а случаи неблагоприятного исхода крайне редки. Клинические проявления манифестных форм инфекции у детей не отличаются от проявлений у взрослых, но преобладают лихорадка и респираторные симптомы. В то же время у педиатрических пациентов реже, чем у взрослых, развивается тяжелая пневмония. Также более редко по сравнению со взрослыми отмечаются лимфопения и выраженные изменения лабораторных показателей, характеризующих воспалительные процессы. Автор отмечает, что имеются наблюдения о развитии симптомов COVID-19 у новорожденных детей, но подчеркивает, что убедительных доказательств вертикальной трансмиссии инфекции на данном этапе нет [7].

Учитывая, что всеми авторами отмечено преобладание у детей бессимптомных и легких форм COVID-19, вполне закономерен интерес, направленный на расшифровку этого феномена. При этом P.I. Lee et al. (2020) высказали предположение, что отмеченные особенности связаны с целым рядом факторов [9]. Среди них возраст-

ные особенности иммунного ответа (в первую очередь — врожденного иммунитета), более здоровые дыхательные пути, т. к. они еще не подвергались воздействию многих неблагоприятных факторов (сигаретный дым, загрязненный воздух, частые респираторные инфекции и т. д.), а также возрастные особенности функционирования ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2), который коронавирусы используют в качестве клеточно-го рецептора [9]. Это предположение авторы основывают на экспериментальных данных, показавших, что АПФ2 участвует в защитных механизмах легких и может защитить от серьезного повреждения легочной ткани, вызванного респираторной вирусной инфекцией [10]. Каждая из этих гипотез интересна, но все это требует серьезного изучения, результаты которого, вероятно, дадут ответы на поставленные вопросы.

Таким образом, предварительные данные позволяют сделать промежуточный вывод, что в настоящее время дети по сравнению со взрослыми значительно легче переносят COVID-19. Кроме этого, новая коронавирусная инфекция у детей имеет и существенно более благоприятный исход. В то же время именно дети как категория с наиболее высоким уровнем бессимптомного и легко-

го течения заболевания составляют основной трансмиссивный потенциал для продолжения пандемии.

Литература

1. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата доступа 31.03.2020).
2. Liu W., Zhang Q., Chen J. et al. Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020; Mar 12. [Epub ahead of print]. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2003717>. DOI: 10.1056/NEJMc2003717.
3. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395:514–523.
4. Zhang Y.P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol.* 2020;41:145–151.
5. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc.* 2020 Mar 2;119 (3):670–673. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
6. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020 Mar 18; [e-pub]. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.
7. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020 Mar 23. [Epub ahead of print.] DOI: 10.1111/apa.15270.
8. Hagmann S. COVID-19 in children: More than meets the eye. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2020 March 28. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101649.
9. Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y. et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; Feb 25. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
10. Gu H., Xie Z., Li T. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep.* 2016;6:19840.

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



000 «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
 телефон: +7 (495) 518-26-70
 электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

Профилактика и лечение острых респираторных инфекций в педиатрической практике — фокус на применение эфирных масел

К.м.н. С.В. Николаева¹, Е.К. Шушакова¹, к.м.н. Ю.Н. Хлыповка^{1,2}

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», Москва

РЕЗЮМЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются одной из актуальных проблем здравоохранения в мире из-за наносимого ущерба здоровью населения и экономического бремени. По данным ВОЗ, ежегодно каждый человек переносит 2–4 эпизода ОРИ. В России ОРИ занимают лидирующие позиции в структуре инфекционной патологии: в 2018 г. зарегистрировано 30 883 968 заболевших ОРИ, из них 71,5% (22 085 400) — дети младше 17 лет. В данном обзоре литературы обсуждаются достоинства и недостатки различных методов профилактики и лечения ОРИ у детей. В последние десятилетия пассивные ингаляции эфирными маслами (ЭМ) приобретают все большее значение и все шире применяются в лечении и/или профилактике заболеваний. В исследовании *in vitro* доказана вирулицидная активность комплекса натуральных ЭМ «Дыши» в отношении вируса гриппа, риновируса и респираторно-синцитиального вируса. В обзоре приведены результаты клинических исследований, подтверждающие эффективность применения комплекса ЭМ в лечении и профилактике ОРИ верхних дыхательных путей у детей. Отмечена синергетическая активность компонентов комплекса ЭМ, что делает комплексное применение ЭМ более эффективным в клинической практике.

Ключевые слова: часто болеющие дети, ОРИ, риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа, эфирные масла, пассивные ингаляции, профилактика, Дыши.

Для цитирования: Николаева С.В., Шушакова Е.К., Хлыповка Ю.Н. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций в педиатрической практике — фокус на применение эфирных масел. РМЖ. 2020;6:23–27.

ABSTRACT

The efficacy of essential oil composition for the prevention and treatment of acute respiratory infections

S.V. Nikolaeva¹, E.K. Shushakova¹, Yu.N. Khlypovka^{1,2}

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

²Central Clinical Hospital and Polyclinic, Moscow

Acute respiratory infections (ARIs) are an important global public health issue due to health damage and economic burden. According to the World Health Organization (WHO), every person experiences 2 to 4 ARI episodes each year. In Russia, ARIs are the leading causes of infection-related morbidity. In 2018, 30,883,968 cases of ARIs were registered. Among them, 22,085,400 patients (71.5%) were children under 17 years. This paper discusses advantages and disadvantages of various preventive measures and treatment for ARIs in children. In recent decades, passive inhalations of essential oils has become increasingly important and has been widely applied to manage and/or prevent diseases. *In vitro* study demonstrates viricidal effect of natural essential oils of composition substance on influenza virus, rhinovirus, and respiratory syncytial virus. This paper addresses the results of clinical studies on the efficacy of composition substance containing essential oils for the prevention and treatment of acute upper respiratory infections in children. Synergetic activity of this composition substance which makes essential oils more efficient in clinical settings was demonstrated.

Keywords: frequently ill children, ARI, rhinovirus, respiratory syncytial virus, influenza virus, essential oils, passive inhalations, prevention, Dyshi.

For citation: Nikolaeva S.V., Shushakova E.K., Khlypovka Yu.N. The efficacy of essential oil composition for the prevention and treatment of acute respiratory infections. RMJ. 2020;6:23–27.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются одной из актуальных проблем здравоохранения в мире из-за наносимого ущерба здоровью населения и экономического бремени. По данным ВОЗ, ежегодно каждый человек переносит 2–4 эпизода ОРИ. В России, по данным Роспотребнадзора, ОРИ занимают лидирующие позиции в структуре инфекционной патологии: в 2018 г. зарегистрировано 30 883 968 заболевших ОРИ, из них 71,5% (22 085 400) —

дети младше 17 лет [1]. Показатель заболеваемости в 2018 г. составил 21 056,12, а среди детей до 14 лет — 80 845,60, причем показатели заболеваемости остаются практически неизменными на протяжении последних двух десятилетий. ОРИ возникают как сезонные инфекции, циркулирующие с начала осени до весны, и реже (например, в случаях вируса гриппа или коронавируса SARS-CoV-2) — как пандемические инфекции. Некоторые из респираторных вирусов известны не один десяток лет, другие стали

проблемой общественного здравоохранения лишь недавно. Вспышки высокопатогенного птичьего гриппа H7N9 и H5N1, новые варианты вирусов сезонного гриппа, появление тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и инфекции COVID-19, вызванные коронавирусами, подчеркивают серьезность проблемы респираторных инфекций.

ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОРВИ

Несмотря на наличие противовирусных препаратов и эффективных вакцин, заражение вирусами сезонного гриппа по-прежнему является причиной высокой заболеваемости и большого количества смертей во всем мире [2]. Основой профилактики ОРВИ служит соблюдение принципов здорового образа жизни: организация рационального режима сна и бодрствования для ребенка, исключение переутомления и перевозбуждения, пассивного табакокурения, а также прогулки и полноценное питание. Соблюдение данных мер необходимо вне зависимости от эпидсезона. С началом же эпидсезона гриппа и ОРВИ необходимо применение немедикаментозных и медикаментозных методов профилактики указанных заболеваний. Первостепенное значение имеют профилактические мероприятия, препятствующие распространению вирусов: необходимо регулярно мыть руки; не касаться слизистой глаз, носа, рта руками; исключить рукопожатия; использовать средства защиты органов дыхания и глаз; соблюдать социальное дистанцирование. Однако на практике применение данных методов профилактики не всегда осуществимо, особенно у детей (трудно добиться, чтобы маленький ребенок постоянно носил защитную маску, не касался руками лица, слизистой глаз и т. д.). Следует отметить, что обучение родителей принципам здорового образа жизни и методам профилактики ОРВИ и гриппа требует достаточно времени, которым врачи муниципальных поликлиник и стационаров не всегда располагают [3]. Таким образом, актуален поиск методов немедикаментозной профилактики гриппа и ОРВИ с максимально достижимым уровнем комплаентности для ребенка и его родителей.

Отсутствие вакцин против других респираторных инфекций (парагриппа 1 и 3 типа, респираторно-синцитиального вируса, адено-, бока-, рино-, коронавирусов и др.) и, зачастую, ранний возраст детей, среди которых регистрируется самая высокая заболеваемость ОРВИ, ограничивают возможности вакцинопрофилактики.

С целью профилактики ОРВИ и гриппа также применяют элиминационную терапию (орошение слизистой оболочки полости носа солевыми растворами); индукторы интерферонов (ИФН), рекомбинантные препараты ИФН- α , а также иммуностимуляторы и общеукрепляющие средства [4]. Эффективность препаратов ИФН- α при интраназальном применении показана в ряде плацебо-контролируемых исследований [5]. Однако их основным недостатком могут быть побочные эффекты, такие как кровянистые выделения из носа, сонливость, аллергические реакции, гриппоподобные симптомы [6]. Эффективны в профилактике ОРВИ и индукторы ИФН [7, 8], механизм действия которых связан с выработкой собственных ИФН в организме человека, что можно считать более физиологичным, чем использование экзогенного ИФН, в связи с чем их применение характеризуется лучшей переносимостью. Однако воз-

растные ограничения (назначение таких препаратов разрешено детям с 3–4 лет) сужает возможности их применения у детей. Использование иммуномодуляторов с целью профилактики острых респираторно-вирусных инфекций не рекомендуется, т. к. достоверных данных об уменьшении заболеваемости респираторными инфекциями под влиянием различных иммуномодуляторов не выявлено.

Таким образом, выбор метода профилактики и/или тактики терапии, используемой у детей, не всегда подразумевает назначение лекарственных препаратов (иммуностимуляторов, противовирусных и др.) в силу ограничений по возрасту или отсутствия строгих показаний. При этом ранний возраст детей диктует проведение эффективных и безопасных мероприятий, не требующих значительных усилий со стороны пациентов, особенно раннего возраста, и их родителей.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ

Одним из методов профилактики и лечения ОРВИ является ароматерапия, которая в последние десятилетия приобретает все большее значение и все более широко применяется. Ароматерапия — метод лечения, заключающийся в воздействии на организм человека натуральных эфирных масел (ЭМ), получаемых из растений и вводимых в организм через дыхательные пути (с вдыханием и в виде пассивных ингаляций) или через кожу (массаж, ванна, компресс). ЭМ обладают антимикробной, противовоспалительной, антиоксидантной, противоопухолевой, анксиолитической, антидепрессивной, анальгетической и антидиабетической активностью [9–18], а также способны влиять на иммунную систему. Например, эвкалиптовое ЭМ благодаря содержащемуся в нем 1,8-цинеолу оказывает противомикробное действие на *Mycobacterium tuberculosis*, метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, а также на *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila* [19–23]. Можжевельное ЭМ эффективно в отношении *S. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [24]. Кроме того, известен исключительно сильный эффект этого масла в отношении *Legionella pneumophila* [25]. ЭМ гвоздики обладает антибактериальной активностью против распространенных возбудителей респираторных заболеваний: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis* [22]. По данным отечественных авторов, гвоздичное масло обладает противовирусной активностью [26, 27]. Установлено, что ЭМ лаванды (*Lavandula angustifolia*) способствует увеличению количества фагоцитов, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6) [23]. Применение мятного ЭМ и ментола приводит к подавлению образования моноцитами медиаторов воспаления, а также обладает антибактериальной активностью против распространенных возбудителей респираторных заболеваний: *S. pneumoniae*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis* [22, 28].

Согласно данным исследований известно, что каепутовое ЭМ обладает активностью против возбудителей инфекций верхних дыхательных путей: *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes* [29, 30].

В 2019 г. было проведено исследование [31] *in vitro* с целью изучения вирулицидного эффекта комплекса нату-

ральных ЭМ (мятное, эвкалиптовое, каепутовое, винтегриновое, можжевеловое, гвоздичное масла и левоментол, входящие в состав масла «Дыши») в отношении вируса гриппа, риновируса и респираторно-синциального вируса. Воздействие комплекса натуральных эфирных масел на суспензию, содержащую вирус гриппа, респираторно-синциальный вирус и риновирус, приводит к снижению титра всех использованных вирусов, тем более выраженному, чем дольше продолжительность обработки (рис. 1).

При обработке вирусосодержащих суспензий в течение 60 мин достигалась полная инактивация всех использованных вирусов (до 0 lgTID_{50} , где TID_{50} — 50% тканевая инфекционная доза), что позволяет говорить об эффективной вирулицидной активности данного комплекса ЭМ при исследовании суспензионным методом, поскольку эффективным считают средство (субстанцию), обеспечивающее инактивацию вируса при времени воздействия не более 60 мин. Следует отметить, что наиболее быстро снижался титр вируса гриппа: зарегистрировано снижение вирусного титра на 1,17, 3,5 и 4 lgTID_{50} для времени инкубации 0, 15 и 30 мин соответственно. Быстрая нейтрализация данного возбудителя комплексом ЭМ имеет важное практическое значение, поскольку именно вирус гриппа чаще вызывает тяжелую форму ОРИ.

Полученные данные о противовирусной эффективности комплекса ЭМ подтверждают результаты клинических исследований эффективности применения комплекса натуральных ЭМ (мятное, эвкалиптовое, каепутовое, винтегриновое, можжевеловое, гвоздичное масла и левоментол) в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей [32–34]. Показано снижение вероятности развития ОРИ, количества осложнений ОРИ, кратности и длительности ОРИ у часто болеющих детей при использовании комплекса ЭМ [35–37]. Кроме того, достоинствами применения данного комплекса ЭМ являются безопасность (менее 1% аллергических и других реакций), простота и удобство применения, что позволяет использовать комплекс ЭМ у детей всех возрастных групп. Комплекс ЭМ при ингаляции оказывает прямое действие на слизистую оболочку органов дыхания, уменьшает выраженность застойных явлений и воспалительных реакций [38].

Е.С. Ковригина и соавт. (2016) [33] изучали клиническую эффективность и безопасность ингаляционного применения комплекса ЭМ (мятное, эвкалиптовое, каепутовое, винтегриновое, можжевеловое, гвоздичное масла и левоментол) для профилактики простудных заболеваний у часто болеющих детей (ЧБД) старшего дошкольного и младшего школьного возраста. Время наблюдения за каждым пациентом составило 2 мес., в течение которых основная группа продолжала получать ингаляции в домашних условиях. Было выявлено, что за все время исследования в группе наблюдения дети в 1,5 раза реже болели ОРИ; а если и заболели, то болезнь протекала в легкой форме у 70% детей, а ее продолжительность была короче на 2 дня. Отмечено сокращение количества эпизодов ОРИ в течение полугода после лечения на 63% в основной группе и только на 46% в контрольной группе детей. Не было зафиксировано ни одного случая нежелательных явлений при использовании комплекса ЭМ.

А.Д. Петрушиной и соавт. (2012) [34] была проведена оценка эффективности применения комплекса ЭМ (мятное, эвкалиптовое, каепутовое, винтегриновое, можжевеловое, гвоздичное масла и левоментол) в лечении и профилактике ОРИ у 268 детей в возрасте 5 лет с повторными заболева-

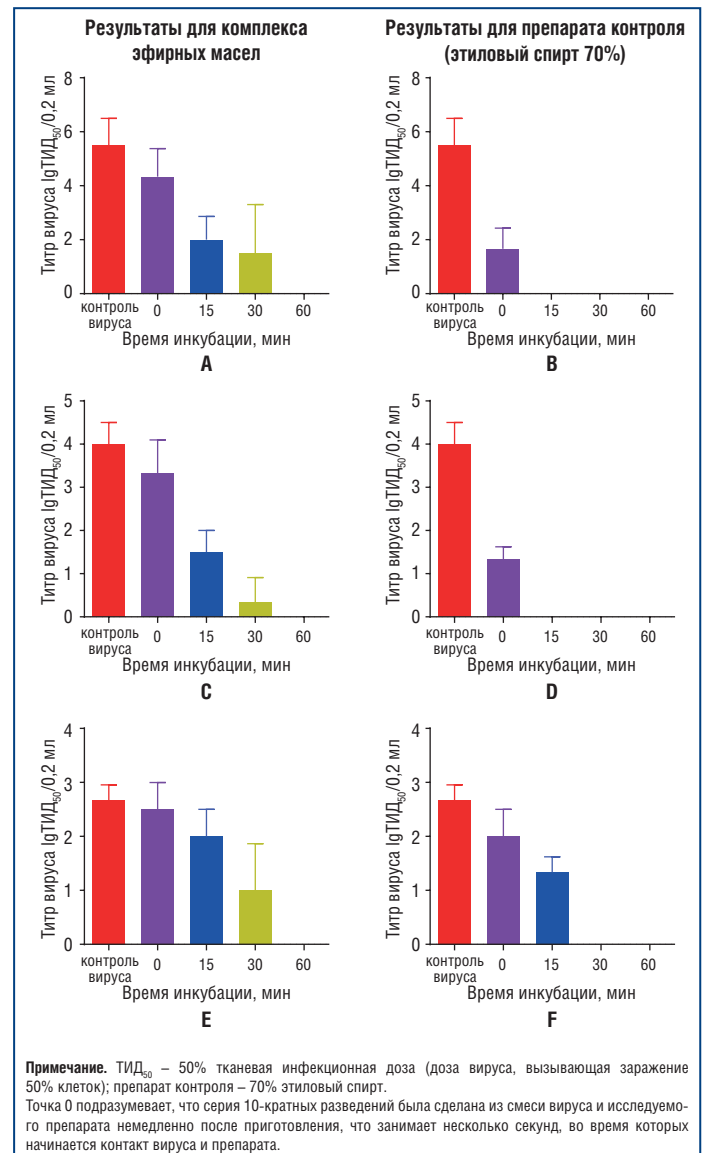


Рис. 1. Результаты исследования вирулицидной активности комплекса ЭМ в отношении вируса гриппа (А, В); респираторно-синциального вируса (С, D); риновируса (Е, F)

ниями ОРИ. Использование комплекса ЭМ способствовало снижению числа случаев ОРИ на 65% в сравнении с данным показателем в контрольной группе, в которой не применяли эфирные масла. Использование данного комплекса ЭМ при первых симптомах ОРИ позволило существенно облегчить течение и предотвратить развитие осложнений.

Л.П. Гребовой и соавт. (2013) [35] проводилась оценка профилактического эффекта комплекса ЭМ в отношении заболеваемости ОРИ у здоровых детей начальных классов. Авторы выявили, что у детей, применявших комплекс ЭМ, по сравнению с детьми, не получавшими данную терапию, отмечено снижение числа случаев ОРИ в 3,1 раза и более легкое течение заболеваний, а также сокращение в 3 раза пропущенных по причине болезней учебных дней [30].

А.В. Килина и соавт. (2011) оценили эффективность и безопасность ингаляции композицией ЭМ (мятное, эвкалиптовое, каепутовое, винтегриновое, можжевеловое, гвоздичное масла и левоментол) для профилактики острых респираторных заболеваний и облегчения явлений ринита у детей 3–4 лет. Применение ингаляций с использованием

исследуемого комплекса ЭМ позволило уменьшить частоту эпизодов ОРВИ у 42,5% детей, в т. ч. у ЧБД, при этом нежелательных явлений на фоне терапии не зарегистрировали ни в одном случае. Более чем у 80% детей снизились выраженность и длительность симптомов ринита, в связи с чем существенно уменьшилась потребность в использовании деконгестантов и топических антибиотиков [36].

Н.А. Красавиной и соавт. (2011) было показано, что при использовании ингаляции композицией ЭМ (мятное, эвкалиптовое, каепутовое, винтегриновое, можжевельное, гвоздичное масла и левоментол) у детей в возрасте до 5 лет достигалось увеличение секреторного IgA в носоглоточных смывах, что свидетельствовало о хорошем местном иммунном ответе при применении данного комплекса ЭМ. Использование комплекса ЭМ в течение 6 мес. позволило снизить заболеваемость детей ОРВИ в 2 раза, а при дополнительном применении во время дневного сна — в 11 раз [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущее число заболеваний респираторного тракта, появление новых респираторных патогенов диктуют свои условия в лечении и профилактике острых инфекций респираторного тракта у детей. В настоящее время существуют эффективные и безопасные терапевтические и профилактические средства, позволяющие уменьшить вероятность развития ОРВИ у детей и существенно снизить негативное влияние инфекционного процесса на организм ребенка. Задачи, стоящие перед лечащим врачом при выборе методов профилактики и лечения детей с ОРВИ, не только требуют знаний о патогенезе заболевания, механизмах действия используемых лекарственных препаратов и их нежелательных эффектах, но и предписывают в каждом случае индивидуально подходить к лечебно-профилактическим мероприятиям. Эффективность применения с целью профилактики ОРВИ комплекса мятного, эвкалиптового, каепутового, винтегринового, можжевельного, гвоздичного масел и левоментола, входящих в состав Масла «Дыши», продемонстрирована в клинических исследованиях в педиатрии. Кроме того, доказана его вирулицидная эффективность в отношении вирусов гриппа, риновируса и респираторно-синцитиального вируса. Установленная в клинических исследованиях эффективность, хорошая переносимость и низкая аллергенность композиции позволяют эффективно использовать ее в педиатрической практике с целью неспецифической профилактики ОРВИ.

Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании АО «АКВИОН» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ. АО «АКВИОН», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение АО «АКВИОН» может отличаться от мнения авторов и редакции.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019. [On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 2019 (in Russ.).]

- World Health Organization (2017). Influenza in Focus: Up to 650000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/en/news-room/detail/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year> (дата обращения: 27.03.2020).
- Крамарь Л.В., Невинский А.Б., Хлынина Ю.О., Арова А.А. Оценка готовности врачей-педиатров к обучению родителей методам профилактики острых респираторных инфекций у детей. Вестник ВолГМУ. 2018;3(67):85–88. [Kramar L.V., Nevinsky A.B., Khlynina Yu.O., Arova A.A. Assessment of the readiness of pediatricians to teach parents methods for the prevention of acute respiratory infections in children. Bulletin of VolSMU. 2018;3(67):85–88 (in Russ.).]
- Селькова Е.П., Калюжин О.В. ОРВИ и грипп. В помощь практикующему врачу. М.: МИА; 2015. [Selkova E.P., Kalyuzhin O.V. SARS and the flu. To help a practitioner. M.: MIA; 2015 (in Russ.).]
- Jefferson T., Tyrrell D. Antivirals for the common cold. The Cochrane database of systematic reviews. 2007;3:CD 002743.
- Зайцев О.А., Клочков О.И., Миронов М.Б., Синопальников О.И. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие для врачей. М.; 2008. [Zaitsev O.A., Klochkov O.I., Mironov M.B., Sinopalnikov O.I. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, treatment and prevention. A manual for doctors. M.; 2008 (in Russ.).]
- Зайцев А.А. Направленная фармакотерапия в профилактике острых респираторных вирусных инфекций. РМЖ. 2009;17(3):1525–1529. [Zaitsev A.A. Targeted pharmacotherapy in the prevention of acute respiratory viral infections. RMJ. 2009;17(3):1525–1529 (in Russ.).]
- Петров В.А., Родионова Н.В., Малуков А.В. и др. Клинико-эпидемиологическая эффективность индуктора поздних интерферонов при профилактике ОРВИ и гриппа в преэпидемический период 2017–2018 года. Лечащий врач. 2018;6:3–6. [Petrov V.A., Rodionova N.V., Malyukov A.V. et al. Clinical and epidemiological effectiveness of the late interferon inducer in the prevention of acute respiratory viral infections and influenza in the pre-epidemic period of 2017–2018. Therapist. 2018;6:3–6 (in Russ.).]
- De Sousa D.P., De Almeida Soares Hocayen P., Andrade L.N., Andreatini R. A systematic review of the anxiolytic-like effects of essential oils in animal models. Molecules. 2015;20:18620–18660. DOI: 10.3390/molecules201018620.
- Edris A.E. Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: A review Phyt Ther Res. 2007;21:308–323. DOI: 10.1002/ptr.2072.
- Horváth G., Ács K. Essential oils in the treatment of respiratory tract diseases highlighting their role in bacterial infections and their anti-inflammatory action: A review. Flavour Fragr J. 2015;30:331–341. DOI: 10.1002/ffj.3252.
- Takeda H., Tsujita J., Kaya M. et al. Differences between the physiologic and psychologic effects of aromatherapy body treatment. J Altern Complement Med. 2008;4(6):655–661.
- Gandhi G.R., Vasconcelos A.B.S., Haran G.H. et al. Essential oils and its bioactive compounds modulating cytokines: A systematic review on anti-asthmatic and immunomodulatory properties. Phytomedicine. 2019;31:152854. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152854.
- Hadi N., Hanid A.A. Lavender essence for post-cesarean pain. Pak. J Biol. 2011;14(11): 664–667.
- Huang M.Y., Liao M.H., Wang Y.K. et al. Effect of lavender essential oil on LPS-stimulated inflammation. Am J Chin Med. 2012;40(4):845–859.
- Shiina Y., Funabashi N., Lee K. et al. Relaxation effects of lavender aromatherapy improve coronary flow velocity reserve in healthy men evaluated by transthoracic Doppler echocardiography. Int J Cardiol. 2008;129(2):193–197.
- Bhalla Y., Gupta V.K., Jaitak V. Anticancer activity of essential oils: A review J Sci. Food Agric. 2013;93:3643–3653. DOI: 10.1002/jsfa.6267.
- De Lator E.M., Cavalcante Fernandes A.W., de Andrade Teles R.B. et al. Essential oils and their major compounds in the treatment of chronic inflammation: A review of antioxidant potential in preclinical studies and molecular mechanisms. Oxid. Med Cell Longev. 2018;2018:6468593. DOI: 10.1155/2018/6468593.
- Sadlon A.E., Lamson D.W. Immune-modifying and antimicrobial effects of Eucalyptus oil and simple inhalation devices. Altern. Med. Rev. J Clin. Ther. 2010;15:33–47.
- Cermelli C., Fabio A., Fabio G., Quaglio P. Effect of Eucalyptus Essential Oil on Respiratory Bacteria and Viruses. Curr Microbiol. 2008;56:89–92.
- Usachev E., Pyankov O., Usacheva O., Agranovski I. Antiviral activity of tea tree and eucalyptus oil aerosol and vapour. Journal of Aerosol Science. 2013;59:22–30.
- Ács K., Balázs V.L., Kocsis B. et al. Antibacterial activity evaluation of selected essential oils in liquid and vapor phase on respiratory tract pathogens. BMC Complement Altern Med. 2018;18:227.
- Giovannini D., Gismondi A., Basso A. et al. Lavandula angustifolia Mill. Essential Oil Exerts Antibacterial and Anti-Inflammatory Effect in Macrophage Mediated Immune Response to Staphylococcus aureus. Immunol. Invest. 2016;45:11–28. DOI: 10.3109/08820139.2015.1085392.
- Moein M.R., Ghasemi Y., Moein S., Nejati M. Analysis of antimicrobial, antifungal and antioxidant activities of Juniperus excelsa M. B subsp. Polycarpus (K. Koch) Takhtajan essential oil. Pharmacognosy Res. 2010;2(3):128–131.
- Chafar N., Girardot M., Labanowski J. et al. Comparative evaluation of the antimicrobial activity of 19 essential oils. Adv Exp Med Biol. 2016;901:1–15. DOI: 10.1007/5584_2015_5011.
- Зайцева С.В., Застрожина А.К., Бельская Е.А. Место ароматерапии в лечении и профилактике острых респираторных заболеваний. Трудный пациент. 2015;1–2(13):48–56. [Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Belskaya E.A. The place of aromatherapy in the treatment and prevention of acute respiratory diseases. Difficult patient. 2015;1–2(13):48–56 (in Russ.).]

27. Николаевский В.В. Ароматерапия. Справочник. М.: Медицина; 2000. [Nikolaevsky V.V. Aromatherapy Directory. M.: Medicine; 2000 (in Russ.).]
28. Juergens U.R., Stober M., Vetter H. The anti-inflammatory activity of L-menthol compared to mint oil in human monocytes in vitro: a novel perspective for its therapeutic use in inflammatory diseases. European journal of medical research. 1998;3(12):539-545.
29. Hammer K.A., Carson C.F., Riley T.V. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. J Appl Microbiol. 1999;86(6):985-990. DOI: 10.1046/j.1365-2672.1999.00780.x.
30. Sfeir J., Lefrancois C., Baudoux D. et al. In Vitro Antibacterial Activity of Essential Oils against Streptococcus pyogenes. Evid Based Complement Altern Med. 2013;2013:269161. DOI: 10.1155/2013/269161. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3638616/>
31. Штро А.А. Изучение вирулицидной активности комплекса эфирных масел «ДЫШИ». Отчет. СПб.: ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России; 2019. [Shtro A. A. Study of the virucidal activity of the "BREATHE" essential oil complex. Report. SPb.: FSBI "Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintseva" Ministry of Health of Russia; 2019 (in Russ.).]
32. Jedlickova Z., Mottl O., Sery V. Antibacterial properties of the Vietnamese cajeput oil and ocimum oil in combination with antibacterial agents. Journal of hygiene, epidemiology, microbiology and immunology. 1992;36(3):303-309.
33. Ковригина Е.С., Панков Д.Д., Ключникова И.В. Ингаляционные препараты как важный компонент реабилитации часто болеющих детей. Вопросы практической педиатрии. 2016;11(1):67-73. [Kovrigina E.S., Pankov D.D., Klyuchnikova I.V. Inhalation drugs as an important component in the rehabilitation of frequently ill children. Questions of practical pediatrics. 2016;11(1):67-73 (in Russ.).]
34. Петрушина А.Д., Никогосян А.С., Кайб И.Д. и др. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(2):180-183. [Petrushina A.D., Nikoghosyan A.S., Kayb I.D. et al. Use of inhalation with essential oils in complex therapy and for the prevention of acute respiratory viral infections in children. Questions of modern pediatrics. 2012;11(2):180-183 (in Russ.).]
35. Гребова Л.П., Бесараб Г.А., Лобанова Е.И. Профилактика и комплексная терапия ОРВИ: эффективность ингаляционного воздействия натуральных эфирных масел на болезни органов дыхания. Consilium Medicum. Приложение. 2013;1:60-63. [Grebova L.P., Besarab G.A., Lobanova E.I. Prevention and combination therapy of acute respiratory viral infections: the effectiveness of the inhalation effect of natural essential oils on respiratory diseases. Consilium Medicum. Application. 2013;1:60-63 (in Russ.).]
36. Килина А.В., Колесникова М.Б. Эффективность применения эфирных масел в профилактике ОРЗ у дошкольников в организованных коллективах. Вестник оториноларингологии. 2011;5:51-54. [Kilina A.V., Kolesnikova M.B. The effectiveness of the use of essential oils in the prevention of acute respiratory infections in preschool children in organized groups. Bulletin of otorhinolaryngology. 2011;5:51-54 (in Russ.).]
37. Красавина Н.А., Биянов А.Н., Старцева С.Е. Использование ингаляций эфирными маслами в реабилитации детей с повторными заболеваниями. Лечащий врач. 2011;9:83-85. [Krasavina N.A., Biyanov A.N., Startseva S.E. Use of inhalation with essential oils in the rehabilitation of children with repeated diseases. Therapist. 2011;9:83-85 (in Russ.).]
38. Черная Н.Л., Шубина Е.В., Ганузина Г.С. и др. Ингаляции эфирными маслами как метод оздоровления детей в условиях детского дошкольного учреждения. Поликлиника. 2012;4(1):91-94. [Chernaya N.L., Shubina E.V., Ganuzina G.S. et al. Inhalations with essential oils as a method of healing children in a kindergarten. Clinic. 2012;4(1):91-94 (in Russ.).]



Масло Дыши®

Бесконтактная профилактика
ОРИ и их осложнений



КЛИНИЧЕСКИ ПРОВЕРЕННАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

11 КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ | БОЛЕЕ 1000 УЧАСТНИКОВ



В 3 раза уменьшает
вероятность
заболевания ОРИ.^{1,3}



На 71 % сокращает
количество
осложнений ОРИ.²



Подтвержденная виру-
лицидная активность к
вирусам гриппа и ОРИ.⁴



Высокий профиль
безопасности.^{1,3,5,6}



Способствует
развитию местного
иммунного ответа.⁵



Снижение кратности
и длительности ОРЗ
на 60% у ЧБД.⁶

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. Реклама.

 Доказанная
эффективность

О других продуктах линейки Дыши
можно узнать на сайте www.maslo-dishi.ru

¹Гребова Л. П., Бесараб Г. А., Лобанова Е. И. Масло Дыши в профилактике ОРВИ в организованных детских коллективах // Болезни органов дыхания. Приложение Consilium medicum. – 2013.
²Петрушина А. Д., Никогосян А. С., Кайб И. Д., Мальченко Л. А., Ушакова С. А. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей // ВСП. – 2012. – № 2.
³Черная Н. Л., Шубина Е. В., Ганузина Г. С. Опыт использования ароматерапии для оздоровления детей в условиях детского дошкольного учреждения // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2012. – № 3.
⁴Штро А. А. Изучение вирулицидной активности комплекса эфирных масел «ДЫШИ». Отчет. – СПб.: ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 2019.
⁵Красавина Н. А., Биянов А. Н., Старцева С. Е. Использование ингаляций эфирными маслами в реабилитации детей с повторными заболеваниями // Лечащий врач. – 2011. – № 9.
⁶Ковригина Е. С., Панков Д. Д., Ключникова И. В. Ингаляционные препараты как важный компонент реабилитации часто болеющих детей // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11. – № 1.

Экофуцин® – первый препарат для эрадикации грибов рода *Candida* с эффектом стимуляции роста лактобацилл у беременных женщин

Профессор В.Н. Кузьмин, М.Н. Богданова

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность препарата Экофуцин® (международное непатентованное наименование [МНН]: натамицин, вспомогательное вещество — лактулоза), суппозитории для интравагинального введения, в сравнении с монокомпонентным лекарственным препаратом с МНН натамицин, на основании оценки сроков наступления клинической и микробиологической ремиссии острого кандидозного вагинита/вульвовагинита у беременных женщин.

Материал и методы: в исследовании участвовали беременные (срок беременности от 18 до 31 нед.) женщины от 18 до 45 лет включительно с симптомами острого кандидозного вагинита/вульвовагинита. Пациентки применяли исследуемый препарат Экофуцин® или препарат сравнения — монокомпонентный натамицин. Оба препарата применяли в дозе 1 суппозиторий интравагинально 1 р./сут в течение 6 сут. Первичным показателем эффективности явилось время до достижения клинической ремиссии, вторичным показателем — количество пациенток, у которых была достигнута ремиссия заболевания без рецидивов. Также до и после лечения проводили лабораторные исследования отделяемого из влагалища. Для оценки безопасности исследуемого препарата и препарата сравнения регистрировали нежелательные явления.

Результаты исследования: в основной группе клиническая и микробиологическая ремиссия наступила у большего количества пациенток и в среднем за более короткий промежуток времени, чем в группе сравнения. Также в основной группе часть клинических проявлений (зуд, жжение) купировались быстрее и рецидивов заболевания за время наблюдения было меньше благодаря увеличению количества лактобактерий во влагалище (до 100 раз по сравнению с исходным). По окончании терапии у пациенток, получавших препарат Экофуцин®, содержание лактобактерий в отделяемом из цервикального канала увеличилось в среднем в 50 раз (до 100 раз максимально) по сравнению с исходным, в то время как у пациенток из группы сравнения на фоне лечения данный показатель увеличился в 2,5 раза ($p < 0,001$). При использовании исследуемого препарата и препарата сравнения не выявили развития нежелательных явлений.

Выводы: результаты проведенного сравнительного исследования достоверно демонстрируют более надежную эрадикацию грибов рода *Candida* и быстрое купирование клинических проявлений кандидозного вагинита/вульвовагинита у большего количества пациенток в основной группе, которые использовали препарат Экофуцин®. У женщин, получавших Экофуцин®, отмечали увеличение содержания лактобактерий во влагалище до 100 раз, что способствовало уменьшению частоты рецидивов заболевания.

Ключевые слова: Экофуцин, натамицин, лактулоза, вульвовагинальный кандидоз, *Candida*, лактобактерии, кандидозный вагинит/вульвовагинит.

Для цитирования: Кузьмин В.Н., Богданова М.Н. Экофуцин® — первый препарат для эрадикации грибов рода *Candida* с эффектом стимуляции роста лактобацилл у беременных женщин. РМЖ. 2020;6:28–33.

ABSTRACT

Ecofucin® is the first drug to eradicate *Candida* spp. and to improve *Lactobacillus* growth in pregnant women

V.N. Kuzmin, M.N. Bogdanova

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

Aim: to assess the efficacy and safety of Ecofucin® (International Nonproprietary Name [INN]: natamycin; additional component: lactulose) vaginal suppositories as compared with monocomponent drug containing natamycin based on the time to achieve clinical and microbiological remission of acute vaginal/vulvovaginal candidiasis in pregnant women.

Patients and Methods: pregnant women aged 18–45 (18 to 31 weeks of pregnancy) with acute vaginal/vulvovaginal candidiasis symptoms were enrolled in the study. Ecofucin® or monocomponent natamycin was prescribed. Both drugs were applied intravaginally once daily for 6 days. Primary efficacy endpoint was the time to achieve clinical remission and secondary efficacy endpoint was the number of women who achieved remission without recurrence. Lab examination of vaginal discharge was performed before and after treatment. Adverse reactions were reported to assess the safety of both drugs.

Results: in the study group, more women achieved clinical and microbiological remission. Time to achieve remission was, on average, less than in the control group. In addition, some clinical signs (itching, burning) improved faster in the study group. Moreover, these women were characterized by less recurrences due to the increased *Lactobacillus* count (by 100 times as compared with the baseline). In women who received Ecofucin® *Lactobacillus* count in cervical canal discharge increased, on average, by 50 times (up to 100 times) while in women who received monocomponent drug this parameter increased by 2.5 times only ($p < 0.001$). No adverse reactions were reported in either of the groups.

Conclusions: our findings clearly demonstrate more effective eradication of *Candida* spp. and more rapid improvement of clinical signs of vaginal/vulvovaginal candidiasis in more study group women who applied Ecofucin®. In women who received Ecofucin®, an increase in the content of lactobacilli in the vagina up to 100 times was noted, which contributed to a decrease in the frequency of recurrence of the disease.

Keywords: *Ecofucin, natamycin, lactulose, vaginal/vulvovaginal candidiasis, Candida, Lactobacillus.*

For citation: Kuzmin V.N., Bogdanova M.N. *Ecofucin® is the first drug to eradicate Candida spp. and to improve Lactobacillus growth in pregnant women. RMJ. 2020;6:28–33.*

ВВЕДЕНИЕ

Кандидозный вагинит/вульвовагинит является частой причиной обращения женщин к гинекологу [1, 2]. Кандидозная инфекция, поражая половые пути у беременных женщин, увеличивает риск досрочного прерывания беременности, самопроизвольного выкидыша, несвоевременного излития околоплодных вод, развития хориоамнионита и внутриутробной инфекции. Следствием данных патологических процессов является формирование гипоксии плода, рождение детей с малой массой тела, возникновение раневой инфекции родовых путей, развитие послеродового эндометрита [3, 4].

При родах дрожжевые грибы попадают из влагалища матери в организм новорожденного, вызывая кандидозные поражения слизистой оболочки полости рта и аногенитальной области более чем в 90% случаев [5]. Грибы *Candida spp.* являются причиной инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных в 15,1–25,8% случаев. В отсутствие лечения кандидоза матери и новорожденного приблизительно 4% детей с массой тела до 1500 г и около 10% с массой тела до 1000 г страдают кандидемией вследствие интестинальной персорбции дрожжей [5, 6]. Так, при анализе микрофлоры нижних отделов половых путей у беременных с острым кандидозным вагинитом/вульвовагинитом выявляется высокая частота дисбиозов: в высоких титрах у 24% женщин выделяется *Gardnerella vaginalis* и у 20% определяются аэробы (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus agalactiae*), при этом отмечается уменьшение количества лактобактерий [7]. В процессе микробной колонизации кишечника новорожденного приоритетную роль играет микрофлора влагалища матери. Состояние физиологической микрофлоры желудочно-кишечного тракта является важным фактором неспецифической резистентности, а ее формирование в периоде новорожденности напрямую сопряжено с формированием защитно-приспособительных механизмов и во многом определяет иммунный гомеостаз ребенка первых месяцев жизни. Существует прямая зависимость между выраженностью дисбиоза влагалища у беременной женщины, когда резко снижено количество лактобацилл или они полностью отсутствуют, и глубиной кишечного дисбиоза у их детей в раннем неонатальном периоде. Дисбиоз влагалища матери может приводить к развитию различных инфекционно-воспалительных заболеваний (ОРВИ, гастроэнтероколиты, инфекционные поражения кожи, глаз и т. д.) у детей первых месяцев жизни [8–10].

Натамицин — противогрибковый полиеновый антибиотик из группы макролидов, который более 40 лет используется в клинической практике для лечения вагинального кандидоза. Показано, что применение натамицина не вызывает врожденных аномалий [11].

Лактулоза в настоящее время одобрена к применению по различным показаниям во многих странах. Безопасность **лактулозы** обуславливает возможность ее применения даже у недоношенных детей [9]. По некоторым оценкам, **лактулозу** принимали более миллиона беременных женщин. При этом не было выявлено данных, которые бы свидетельствовали о необходимости ограничения применения **лактулозы** во время беремен-

ности (или в период лактации). Применение **лактулозы** интравагинально способствует увеличению количества собственных лактобактерий, генетическая структура которых не является чужеродной. S.L. Collins et al. (2018) установили, что именно **лактулоза** является лучшим питательным субстратом для лактобактерий [12]. Авторы показали, что грибы *Candida spp.* не метаболизируют **лактулозу**, она не является для них источником питания и не способствует их росту. Нормальный уровень лактобактерий во влагалище является необходимым условием для полного выздоровления пациенток с кандидозным вагинитом/вульвовагинитом.

Достоверно известно, что лактобактерии конкурируют с грибами рода *Candida* за рецепторы адгезии на слизистой влагалища. Лактобактерии синтезируют мощный антисептик — перекись водорода, а также лизоцим и молочную кислоту и поддерживают низкий уровень pH во влагалище, создавая условия, препятствующие развитию патогенной флоры. Лактобактерии продуцируют вещества с антибиотической активностью (реутерин, плантарицин и др.), активируют фагоцитоз и повышают иммунитет [8].

Таким образом, учитывая используемые дозировки и многолетний опыт применения исследуемых в настоящей работе препаратов у человека, мы не ожидали развития нежелательных явлений, значимо снижающих соотношение пользы и риска для каждой из дозировок изучаемого препарата. Это было подтверждено результатами исследования.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность препарата Экофуцин® (международное непатентованное наименование [МНН]: натамицин, вспомогательное вещество — **лактулоза**), суппозитории для интравагинального введения (АО «АВВА РУС», Россия), в сравнении с монокомпонентным лекарственным препаратом с МНН натамицин, на основании оценки сроков наступления клинической и микробиологической ремиссии у беременных пациенток со сроком беременности 18–31 нед. с острым кандидозным вагинитом/вульвовагинитом.

Задачи исследования

1. Оценить сроки наступления клинической и микробиологической ремиссии острого кандидозного вагинита/вульвовагинита.
2. Оценить частоту сохранения клинических признаков острого кандидозного вагинита/вульвовагинита на фоне проводимой терапии на 4-й день лечения, 7-й день от начала лечения (1-й день после окончания лечения) и на 37 ± 2 день от начала лечения (30 ± 2 день после окончания лечения).
3. Оценить частоту наступления микробиологической ремиссии (санация от *Candida albicans*) на основании изучения микрофлоры влагалища на 37 ± 2 день от начала лечения (30 ± 2 день после окончания лечения).
4. Оценить изменение степени чистоты влагалища по микробиологическим критериям на 4-й день лечения, 7-й день от начала лечения (1-й день после окончания лечения) и на 37 ± 2 день от начала лечения (30 ± 2 день после окончания лечения).

- Оценить динамику содержания лактобактерий в вагинальном содержимом на 7-й день от начала лечения (1-й день после окончания лечения) и на 37 ± 2 день от начала лечения (30 ± 2 день после окончания лечения).
- Оценить частоту развития нежелательных явлений на фоне проводимой терапии на 4-й день лечения, 7-й день от начала лечения (1-й день после окончания лечения) и на 37 ± 2 день от начала лечения (30 ± 2 день после окончания лечения).
- Оценить безопасность и переносимость исследуемого препарата и препарата сравнения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование носило характер проспективного открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования в параллельных группах. В исследовании участвовали беременные (срок беременности от 18 до 31 нед.) женщины от 18 до 45 лет включительно, обратившиеся в ГКБ № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы с симптомами острого кандидозного вагинита/вульвовагинита в период с декабря 2018 г. по апрель 2019 г.

Пациентки по итогам скринингового периода и подтверждения критериев включения и отсутствия критериев невключения были рандомизированы на равные 2 группы для получения результатов применения исследуемого препарата Экофуцин®, суппозитории вагинальные, содержащего 100 мг натамицина и 300 мг лактулозы (основная группа), и препарата сравнения, содержащего 100 мг натамицина, суппозитории вагинальные (группа сравнения). Препараты применяли в дозе 1 суппозиторий интравагинально 1 р./сут на ночь. Продолжительность лечения составила 6 сут. После завершения лечения пациентки для контроля излечения и проведения дополнительных исследований посетили исследовательский центр на 7-й день от начала терапии, а также на 37 ± 2 день — для контроля возникновения рецидива. Исследование включало период скрининга (от 1 до 5 дней), период активного лечения (6 дней), период контроля излечения (7-й день) и период контроля рецидивов (35–39 дней). Таким образом, максимальная длительность участия пациентки в исследовании составила 44 дня.

На протяжении 9 дней от начала лечения пациентки регистрировали в дневниках наличие симптомов заболевания. Наступлением клинической ремиссии считали исчезновение клинических проявлений острого кандидозного вагинита/вульвовагинита. Количество пациенток, у которых наступила ремиссия, оценивали на 4-й день от начала лечения, 7-й день от начала лечения (1-й день после окончания лечения) и на 37 ± 2 день от начала лечения (30 ± 2 день после окончания лечения). Первичным показателем эффективности являлись сроки достижения клинической ремиссии заболевания. Вторичным показателем эффективности являлось количество пациенток, у которых отсутствовали клинические проявления заболевания на фоне проводимой терапии на 4-й день лечения, 7-й день от начала лечения (1-й день после окончания лечения) и на 37 ± 2 день от начала лечения (30 ± 2 день после окончания лечения).

ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

В процессе исследования трижды выполнялись лабораторные исследования отделяемого из влагалища: на визите 1

(перед началом лечения), на визите 4 (на 7-й день от начала лечения) и на визите 5 (на 37 ± 2 день от начала лечения). Получаемый материал подвергался бактериоскопическому и бактериологическому анализу. При этом бактериоскопически оценивались мазки из уретры, цервикального канала и влагалища. Посев на определение состава микрофлоры и чувствительности ее к антибиотикам выполнялся с использованием отделяемого из цервикального канала.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В анализ эффективности вошли данные 19 пациенток основной группы и 17 пациенток группы сравнения, т. к. у 4 женщин не наступило клиническое выздоровление в течение 9 дней заполнения дневников. Эти данные согласуются с данными объективного осмотра на визите 4 (7-й день от начала лечения) — клиническое выздоровление у 4 пациенток отсутствовало.

Сроки наступления клинической ремиссии представлены в таблице 1.

В основной группе у одной женщины на визитах 4 и 5 сохранялись клинические признаки острого кандидозного вагинита/вульвовагинита, в группе сравнения признаки заболевания сохранялись у 3 пациенток ($F=0,028$; $p=0,605$). На заключительном визите в основной группе зафиксиро-

Таблица 1. Сроки наступления клинической ремиссии острого кандидозного вагинита/вульвовагинита

Показатель	Основная группа (n=19)	Контрольная группа (n=17)
Среднее арифметическое	5,68	5,94
Стандартное отклонение	0,75	0,83
Медиана	6,00	6,00
25-я перцентиль	5,00	5,00
75-я перцентиль	6,00	7,00
95%ДИ	5,32–6,05	5,52–6,37
Минимальная длительность	5,00	5,00
Максимальная длительность	7,00	7,00

Примечание. Критерий Манна – Уитни: $U=133,5$; $p=0,384$.

Таблица 2. Частота исчезновения клинических проявлений заболевания у беременных пациенток, которым проводили лечение

Параметр	Основная группа (n=20)		Группа сравнения (n=20)		Критерий Фишера
	+	-	+	-	
Клинические проявления заболевания на 4-й день лечения	20	0	20	0	—
Клинические проявления заболевания на 7-й день лечения	1	19	3	17	$F=0,028$ $p=0,605$
Клинические проявления заболевания на 37-й день лечения	2	18	6	14	$F=0,063$ $p=0,235$

Примечание. Информация о частоте сохранения клинических проявлений заболевания на фоне проводимой терапии на визитах 3, 4, 5. + – наличие клинических проявлений заболевания; - – отсутствие клинических проявлений заболевания.

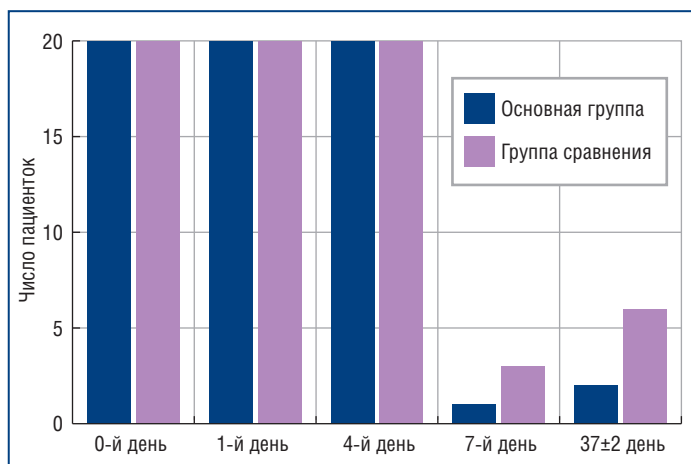


Рис. 1. Частота сохранения творожистых выделений из половых путей у пациенток из основной группы и группы сравнения

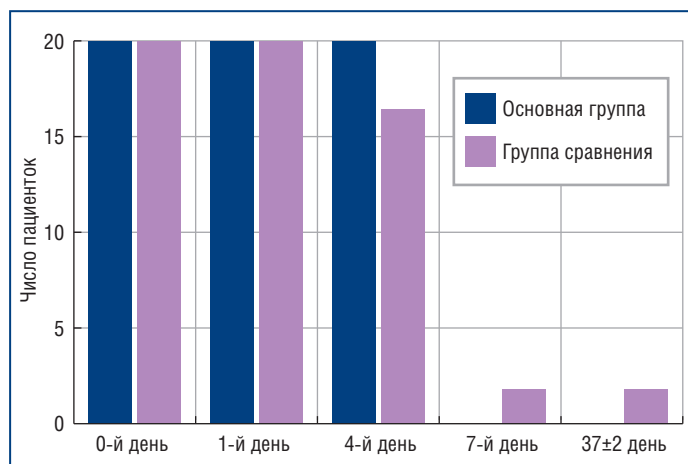


Рис. 2. Частота сохранения зуда и жжения во влагалище у пациенток из основной группы и группы сравнения

рован один рецидив после клинического выздоровления, наступившего через 6 дней лечения. В группе сравнения у 4 пациенток через 37 дней установлен факт рецидива заболевания. Таким образом, клиническое выздоровление на заключительном визите не наступило у 2 женщин, получавших Экофуцин®, и у 6 женщин, пролеченных препаратом сравнения. Тем не менее статистически значимые различия между группами отсутствовали ($F=0,063$; $p=0,235$).

На рисунках 1–3 представлены групповые данные частоты сохранения каждого из симптомов острого кандидозного вагинита/вульвовагинита. В результате проведенного исследования эффективности препарата Экофуцин®, суппозитории вагинальные, содержащие 100 мг натамицина и 300 мг лактулозы (АО «АВВА РУС», Россия), и препарата сравнения, суппозитории вагинальные, содержащие 100 мг натамицина, установлено, что сроки наступления клинической ремиссии (исчезновение клинических проявлений) острого кандидозного вагинита/вульвовагинита статистически значимо не различались между группами ($U=133,5$; $p=0,384$). У женщин основной группы выздоровление наступало на 6 [5; 6] дни лечения, у пациенток группы сравнения — на 6 [5; 7] дни от начала лечения противогрибковым препаратом. Вместе с тем, у 3 пациенток из группы сравнения и у 1 пациентки основной группы клиническая ремиссия не наступила за время исследования.

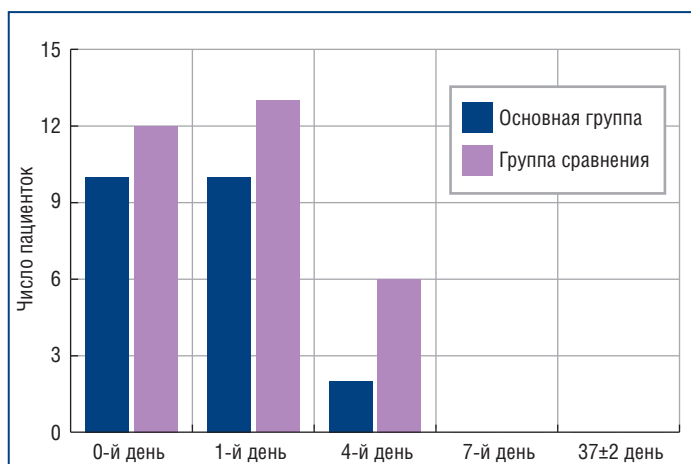


Рис. 3. Частота сохранения болезненности во влагалище или в области наружных половых органов у пациенток из основной группы и группы сравнения

Статистически значимые различия не получены при оценке частоты сохранения двух клинических признаков острого кандидозного вагинита/вульвовагинита (творожистые выделения из половых путей и болезненность во влагалище или в области наружных половых органов) на фоне проводимой терапии на 4-й день лечения, 7-й день от начала лечения (1-й день после окончания лечения) и на 37±2 день от начала лечения. Вместе с тем зуд и жжение на 4-й день лечения купировались у большего числа женщин, получающих Экофуцин® (10 пациенток из 20), чем у получающих препарат сравнения (4 пациентки из 20). Данный вывод подтвержден статистически (хи-квадрат Пирсона — 3,96; $p=0,047$).

Динамика степени чистоты влагалища по микробиологическим критериям в мазке из влагалища (посев) на 4-й день лечения, 7-й день от начала лечения и на 37±2 день от начала лечения не имела статистически значимых различий между группами.

Частота наступления микробиологической ремиссии (отсутствие *Candida albicans* при микробиологическом исследовании мазка из влагалища (посев), оцениваемая на визите контроля излечения на 37±2 день от начала лечения, также статистически значимо не различалась (табл. 3). У двух женщин основной группы выделены *Candida albicans* на заключительном визите, при этом у одной пациентки грибы выделялись на всех предыдущих визитах, а у второй — наблюдался рецидив заболевания. В группе сравнения у 3 женщин не наступило излечение и у 2 — произошел рецидив острого кандидозного вагинита/вульвовагинита. Отсутствие статистически значимых различий по данной конечной точке эффективности может быть объяснено небольшой численностью выборок.

В результате проведенного исследования установлено, что к завершению 6-дневного курса терапии у пациенток, получавших препарат Экофуцин®, содержание лактобак-

Таблица 3. Наступление микробиологической ремиссии на 37±2 день от начала лечения

Параметр	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)	Критерий Фишера
Ремиссия имеется	18	15	$p=0,406$
Ремиссия отсутствует	2	5	

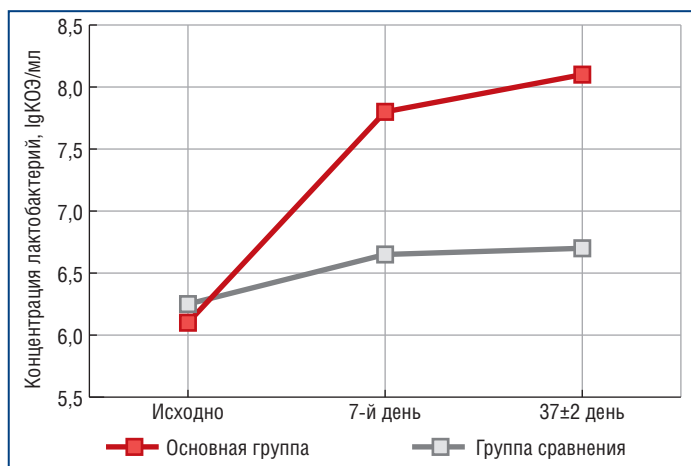


Рис. 4. Динамика содержания лактобактерий при микробиологическом исследовании мазка у пациенток в основной группе и группе сравнения

терий в цервикальном канале в среднем увеличилось в 50 раз (до 100 раз), в то время как у пациенток из группы сравнения на фоне лечения этот показатель увеличился лишь в 2,5 раза (различия между группами являются статистически значимыми при $p < 0,001$). Таким образом, препарат Экофуцин® проявил в 20 раз большую активность, стимулирующую рост лактобацилл, чем препарат сравнения.

За все время исследования (визиты 1–5) интенсивность роста лактобактерий статистически значимо различалась между группами ($p < 0,001$). Так, концентрация этих микроорганизмов в цервикальном канале у пациенток основной группы увеличилась до 100 раз по сравнению с исходным, в то время как прирост данного показателя во влагалищном отделяемом пациенток контрольной группы был меньше трехкратного. Таким образом, проведенное статистическое сравнение концентрации лактобактерий в цервикальном канале у беременных женщин позволяет утверждать, что при лечении острого кандидозного вагинита/вульвовагинита лекарственным препаратом Экофуцин®, имеющим в составе пребиотик лактулозу, заселение влагалищного биотопа лактобактериями происходит более активно, чем при лечении препаратом сравнения (рис. 4).

Особенно актуально сохранение концентрации лактобактерий во влагалищном секрете в период беременности. У здоровых беременных количество лактобактерий возрастает в 10 раз по сравнению с небеременными в связи с увеличением концентрации эстрогенов (эстриола). Повышенное содержание лактобактерий способствует снижению колонизации нежелательными микроорганизмами влагалища и шейки матки по мере приближения родов, когда ребенок контаминируется материнской микрофлорой. При физиологическом течении беременности в родовых путях матери должны преобладать лактобактерии, накопившие исключительно высокий адгезивный потенциал. Лактобактерии являются первым и основным фактором антиинфекционной устойчивости новорожденного к патогенной микрофлоре внешней среды [13].

Таким образом, лекарственное средство Экофуцин®, обладая дополнительным механизмом, обеспечивающим микробиологическую эффективность, в отличие от препарата сравнения, способствует росту нормальной микрофлоры влагалища.

Сравнение концентраций *Candida albicans* и *Escherichia coli* в мазках из влагалища у пациенток контрольной группы

не выявило статистически значимых различий на визите 5. Однако установлены различия по содержанию коагулазо-негативного стафилококка в отделяемом цервикального канала ($U=132,5$; $p=0,070$) у пациенток основной группы по сравнению с данным показателем у пациенток контрольной группы. С учетом того факта, что натамицин не влияет на грамположительные и грамотрицательные бактерии, причиной уменьшения концентрации стафилококка в основной группе по сравнению с группой сравнения могла явиться нормализация микрофлоры влагалища, которая обеспечивает механизм защиты от суперинфицирования патогенными бактериями и грибами. Рост этой флоры мог быть следствием применения лекарственного препарата Экофуцин®, имеющего в составе пребиотик лактулозу.

Важность полученной информации о положительном влиянии лекарственного препарата Экофуцин® на содержание лактобактерий в гинекологических мазках по сравнению с препаратом сравнения обусловлена значимым влиянием этих микроорганизмов на поддержание колонизационной резистентности влагалищного биотопа и предотвращение развития инфекционных заболеваний гениталий.

Оценка степени воздействия лекарственного средства не проводилась в связи с тем, что все пациентки, включенные в исследование, получили препарат в запланированной дозе и по запланированной схеме (100% приверженность лечению).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В результате проведенного исследования среди женщин, принимавших Экофуцин®, клиническая и микробиологическая ремиссия наступила в большем числе случаев и в среднем за более короткий промежуток времени. Также в основной группе часть клинических проявлений (зуд, жжение) купировались быстрее и рецидивов кандидозного вульвовагинита за время наблюдения было меньше.

Динамика степени чистоты влагалища по микробиологическим критериям в мазке из влагалища (посев) на 4-й, 7-й и 37±2 день от начала лечения не имела статистически значимых различий между группами.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами, можно сделать заключение в пользу лекарственного препарата Экофуцин® по данной конечной точке эффективности. Отсутствие статистически значимых различий по данной конечной точке эффективности может быть объяснено небольшой численностью выборки. Результаты исследования согласуются с ранее полученными данными об эффективности применения натамицина и пребиотика в лечении кандидозного вагинита/вульвовагинита у небеременных пациенток [14].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

В группе препарата Экофуцин®, как и в группе препарата сравнения, нежелательных явлений не зарегистрировано, не потребовалось отмены и/или замены схемы лечения (в т. ч. комбинированной схемы лечения, которая была предусмотрена в случае неэффективности), не потребовалось наблюдения и медикаментозного лечения, не возникло острых заболеваний или состояний, которые потребовали бы исключения пациентки из исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ О БЕЗОПАСНОСТИ

Оценка безопасности лекарственного средства Экофуцин® не выявила нежелательных явлений при применении

данного препарата. Аналогичные результаты получены при применении препарата сравнения: нежелательные явления в период испытания отсутствовали.

Таким образом, данные препараты обладают **сопоставимой безопасностью** при применении их для лечения острого кандидозного вульвовагинита у беременных женщин.

Выводы

Результаты проведенного сравнительного исследования достоверно демонстрируют более надежную эрадикацию грибов рода *Candida* и быстрое купирование клинических проявлений кандидозного вульвовагинита у большего числа пациенток в основной группе, которые использовали препарат Экофуцин®. Достоверно доказано значимое увеличение количества лактобактерий у женщин во влагалищном содержимом именно в основной группе, благодаря чему удалось снизить количество рецидивов кандидоза у пациенток за период наблюдения. Нормализация уровня лактобактерий во влагалищном отделяемом способствует физиологическому течению беременности и родов, обеспечивая формирование биоценоза желудочно-кишечного тракта у новорожденного, а следовательно, и защитно-приспособительных механизмов, иммунного гомеостаза ребенка первых месяцев жизни, что позволяет снизить риск развития инфекционно-воспалительных заболеваний у детей. Полное отсутствие нежелательных явлений при применении препарата Экофуцин® демонстрирует высокую безопасность и позволяет широко применять его даже в период беременности начиная с I триместра в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по ведению пациенток с урогенитальным кандидозом.

Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании АО «АВВА РУС» (Россия) в соответствии с внутренней политикой компании и действующим законодательством Российской Федерации. АО «АВВА РУС» (Россия), его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение АО «АВВА РУС» (Россия) может отличаться от мнения авторов и редакции.

Литература

1. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Проблема урогенитального кандидоза у женщин в современном мире. РМЖ. Мать и дитя. 2016;15:976–981. [Zarochentseva N.V., Belaya Y.M. The problem of urogenital candidiasis in women in modern world. Russian Journal of Woman and Child Health. 2016;15:976–981 (in Russ.).]
2. Волков В.Г. Опыт местного лечения острого вульвовагинального кандидоза. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2:139–142. [Volkov V.G. Topical treatment for acute vulvovaginal candidiasis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(2):139–142. (in Russ.).]
3. Eschenbach D.A. Chronic vulvovaginal candidiasis. N Engl J Med. 2004;351(9):851–852.
4. Вагинальный кандидоз. Под ред. В.Н. Прилепской. М.; 1997. [Vaginal candidiasis. Ed. V.N. Prilepskaya. M.; 1997 (in Russ.).]
5. Сердюк С.Н., Каплин Н.Н., Голубничая В.Н., Жерновая Я.С. Кандидоз и кандидоносительство в акушерстве. Проблемы медицинской микологии. 2002;3:31–34. [Serdyuk S.N., Kaplin N.N., Golubnichaya V.N., Zhernovaya Y.S. Candidiasis and candidacy in obstetrics. Problems of medical mycology. 2002;3:31–34. (in Russ.).]
6. Краснополяский В.И., Серова О.Ф., Зароченцева Н.В. Лечение и профилактика хронического вагинального кандидоза на фоне инфекций, передающихся половым путем. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003;6:53–57. [Krasnopolsky V.I., Serova O.F., Zarochentseva N.V. Treatment and prevention of chronic vaginal candidiasis in the presence of sexually transmitted infections. Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist. 2003;6:53–57 (in Russ.).]
7. Карапетян Т.Э. Беременность и вагинальный кандидоз: современное состояние проблемы (обзор литературы). Гинекология. 2008;2:4–8. [Karapetyan T.E. Pregnancy and vaginal candidiasis: current status of the problem (literature review). Gynecology. 2008;2:4–8 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Экофуцин®

суппозитории вагинальные
противогрибковый препарат
от молочницы с пребиотиком

ecofucin.ru

НАТАМИЦИН¹ + ПРЕБИОТИК²

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ
ГРИБОВ РОДА
Candida

СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ
МИКРОФЛОРЫ



Возможность применения
с 1-го триместра беременности
и в период лактации³

1. Действующее вещество
2. Вспомогательные вещества, лактулоза
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Экофуцин®



АВВА РУС
фармацевтическая
компания

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр. 9
Тел.: +7 (495) 956-75-54; факс: +7 (495) 956-75-59
avva-rus.ru

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Ишемическая болезнь сердца и миома тела матки: клиническое наблюдение пациентки с сочетанной патологией

К.м.н. Б.М. Шарафутдинов^{1,2}, к.м.н. Е.Ю. Антропова¹, к.м.н. И.В. Абдульянов¹,
к.м.н. С.А. Рыжкин^{1,3}, Э.А. Газиев¹, профессор М.И. Мазитова¹

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань

³ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань

РЕЗЮМЕ

В настоящее время в Российской Федерации ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают 15–17% взрослого населения, причем после 30 лет ИБС выявляется у 30% женщин. Миома тела матки (МТМ) занимает 2-е место в структуре гинекологических заболеваний, ее распространенность варьирует в пределах 20–40%. Однако данных о частоте сочетанной патологии ИБС и МТМ в доступных источниках не найдено. В статье описано клиническое наблюдение пациентки с сочетанием ИБС и МТМ. Рост назначений дезагрегантной и антикоагулянтной терапии при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы увеличивает риск кровотечений, в т. ч. аномальных маточных. Проведение рентгенэндоваскулярного вмешательства позволяет не только объективно подтвердить, но и получить полноценное представление о характере и распространенности патологии. На примере данного клинического наблюдения показано, что применение чрескожного коронарного вмешательства на первом этапе лечения и рентгенэндоваскулярной эмболизации маточных артерий на втором этапе позволило добиться адекватного и быстрого устранения обеих патологий. В связи с отсутствием официальных международных рекомендаций по ведению пациентов с сочетанием ИБС и МТМ целесообразно проведение рандомизированных многоцентровых клинических исследований для определения оптимальной тактики лечения данной категории больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, миома тела матки, дезагрегантная терапия, антикоагулянтная терапия, маточные кровотечения.

Для цитирования: Шарафутдинов Б.М., Антропова Е.Ю., Абдульянов И.В. и др. Ишемическая болезнь сердца и миома тела матки: клиническое наблюдение пациентки с сочетанной патологией. РМЖ. 2020;6:34–37.

ABSTRACT

Coronary heart disease and uterine fibroids: case history

B.M. Sharafutdinov^{1,2}, E.Yu. Antropova¹, I.V. Abdul'yanov¹, S.A. Ryzhkin^{1,3}, E.A. Gaziev¹, M.I. Mazitova¹

¹Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

³Kazan State Medical University, Kazan

Currently, 15% to 17% of adult Russian population suffer from coronary heart disease (CHD). In women older than 30 years, CHD is diagnosed in 30% of cases. Uterine fibroids rank second in incidence among gynecological disorders (20–40%). However, no data on uterine fibroids/CHD association are available from published sources. This paper describes case history of CHD and uterine fibroids. Considering a tendency to prescribe antiaggregant and anticoagulant therapies for cardiovascular disorders more often, there is an increased risk of hemorrhages including abnormal uterine bleeding. Endovascular image-guided interventions verify the diagnosis and provide full picture of the nature and severity of the disease. This case history demonstrates that a first-step percutaneous coronary intervention and a second-step X-ray guided uterine artery embolization is a good and fast treatment for both conditions. Approved international guidelines for the management of CHD/uterine fibroid association are lacking, therefore, randomized multicenter clinical trials are required to produce optimal treatment strategy for these patients.

Keywords: coronary heart disease, uterine fibroids, antiaggregant therapy, anticoagulant therapy, abnormal uterine bleeding.

For citation: Sharafutdinov B.M., Antropova E.Yu., Abdul'yanov I.V. et al. Coronary heart disease and uterine fibroids: case history. RMJ. 2020;6:34–37.

ВВЕДЕНИЕ

Миома тела матки (МТМ) представляет собой гормонозависимое опухолеподобное доброкачественное заболевание, возникающее из гладкомышечных структур маточной стенки. По данным различных источников, у 30–70% женщин в периоде менопаузального перехода имеется МТМ [1–7]. Однако истинная распространен-

ность этого заболевания в популяции, вероятно, недооценена из-за отсутствия данных о распространенности опухолей без клинической симптоматики. Симптоматическая МТМ может вызывать боли в области таза, поясницы, диспептические явления, обильные менструальные кровотечения, а также осложненные роды и бесплодие [8].

К установленным факторам риска (ФР) МТМ относятся возраст, раннее наступление менархе, отсутствие родов в анамнезе, поздний возраст первой беременности, синдром поликистозных яичников [1]. Артериальная гипертонзия, сахарный диабет, образ жизни (курение и др.) и ожирение [9] одновременно являются распространенными ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связаны с развитием атеросклероза [10]. Общие паттерны подтверждают предположение о том, что развитие атеросклеротических бляшек и МТМ имеют общий биологический механизм. Помимо этого, пролиферация гладкомышечных клеток моноклонального происхождения имеет решающее значение в развитии и атеросклероза, и МТМ [11].

С-реактивный белок (СРБ) служит характерным воспалительным предиктором атеросклероза. Повышение уровня СРБ может указывать на субклинический атеросклеротический процесс [12]. Гипергомоцистеинемия, являясь независимым ФР развития атеросклероза, может привести к усилению окислительного стресса, угнетению синтеза оксида азота, пролиферации гладких мышц, дисфункции эндотелия и тромбозу [13]. Повышение концентрации гомоцистеина от легкой до умеренной степени связано с повышенным риском развития атеросклеротических сосудистых заболеваний. Кроме того, гипергомоцистеинемия была предложена в качестве ФР эстроген-индуцированного онкогенеза. В исследовании Y. He et al. уровень СРБ был положительно связан с риском развития МТМ. В этом же исследовании была выявлена обратная связь между уровнем гомоцистеина и развитием МТМ, данная корреляция исчезла после хирургического удаления миомы [14].

В настоящее время в Российской Федерации ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают 15–17% взрослого населения, причем после 30 лет ИБС выявляется у 30% женщин [15]. По данным зарубежных авторов, распространенность МТМ варьирует в пределах 20–40% [16, 17]. Однако на сегодняшний день нет данных о распространенности сочетанной патологии (ИБС и МТМ) в общей популяции. Назначение дезагрегантной, а в отдельных случаях антикоагулянтной терапии при проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациенток с МТМ должно настораживать относительно повышенного риска кровотечений.

Аномальное маточное кровотечение является распространенным состоянием и часто сопутствует МТМ. В ретроспективном исследовании A. Sjölander et al. частота жалоб на обильные маточные кровотечения в группе исследуемых увеличилась с 17,8% до 29,5% после назначения антикоагулянтной терапии. Аномальные маточные кровотечения усугубляются не только при приеме антагонистов витамина К, но и при комбинированной дезагрегантной терапии [18]. Помимо этого, при назначении новых пероральных антикоагулянтов по поводу фибрилляции предсердий в периоде менопаузального перехода не оценивается их безопасность в отношении маточных кровотечений. В дополнение к этому долгосрочные последствия маточных кровотечений при моно- или двойной дезагрегантной терапии (ДДТ) часто игнорируются или недооцениваются. В частности, ДДТ, назначенная после ЧКВ, может приводить к обильному маточному кровотечению, увеличивая риск анемии, что особенно опасно для пациенток с установленной ИБС [19, 20].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Ю., 1970 г. р., поступила в отделение кардиологии медико-санитарной части ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» с жалобами на боли в прекардиальной области (за грудиной, в 3–4-м межреберьях слева), иррадирующие в спину при физической нагрузке (ходьбе, подъеме по лестнице на 1–2 этажа), купирующиеся в покое, повышение артериального давления до 160/90 мм рт. ст., общую слабость, периодические боли в низу живота, обильные менструации.

ANAMNESIS MORBI ET VITAE

Вышеуказанные жалобы беспокоят пациентку около 2 лет. Ранее наблюдалась у кардиолога с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения, функциональный класс II. Амбулаторно принимает периндоприл 2 мг/сут, розувастатин 20 мг/сут. Последние 2 мес. отмечает значительное снижение толерантности к физической нагрузке. Инсульты, инфаркты отрицает, гиперхолестеринемия выявлена около 4 лет назад. Вредные привычки отрицает. Амбулаторно проведена мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (МСКТ), по данным которой выявлены критические стенозы правой коронарной артерии (ПКА). Находилась на диспансерном учете в женской консультации по поводу МТМ с 2005 г., наблюдался прогрессивный рост. Трижды проведены диагностические выскабливания полости матки по поводу гиперпластических процессов эндометрия (подтвержденных гистологически), от радикальных оперативных вмешательств в гинекологических отделениях пациентка отказывалась в связи с ИБС. Амбулаторно был назначен агонист гонадотропин-рилизинг-гормона № 6, с последующей установкой внутриматочной системы с левоноргестрелом.

Госпитализирована в отделение кардиологии в плановом порядке.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

Основное заболевание: ИБС. Стенокардия напряжения, функциональный класс III. Атеросклероз коронарных артерий (по данным МСКТ-коронарографии). Гипертоническая болезнь III степени, риск 4.

Осложнения: хроническая сердечная недостаточность I стадии (функциональный класс III).

Сопутствующее заболевание: множественная интерстициально-субсерозная МТМ с геморрагическим синдромом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

С учетом сопутствующего диагноза совместно кардиологом и гинекологом принято решение о первичном проведении коронароангиографии (КАГ) и дальнейшей тактике лечения.

КАГ: тип коронарного кровоснабжения миокарда — правый. При ангиографии левой коронарной артерии (ЛКА) выявлены стенозы в пределах 35–40%, межсистемные коллатерали в дистальные отделы ПКА (рис. 1 А). При ангиографии ПКА выявлены: стеноз устья 80%, критический стеноз проксимального сегмента, функциональная окклюзия с уровня медиального сегмента (рис. 1 В). С учетом результатов КАГ принято решение о проведении ЧКВ на ПКА на первом этапе лечения и эмболизации маточных артерий (ЭМА) на втором этапе.

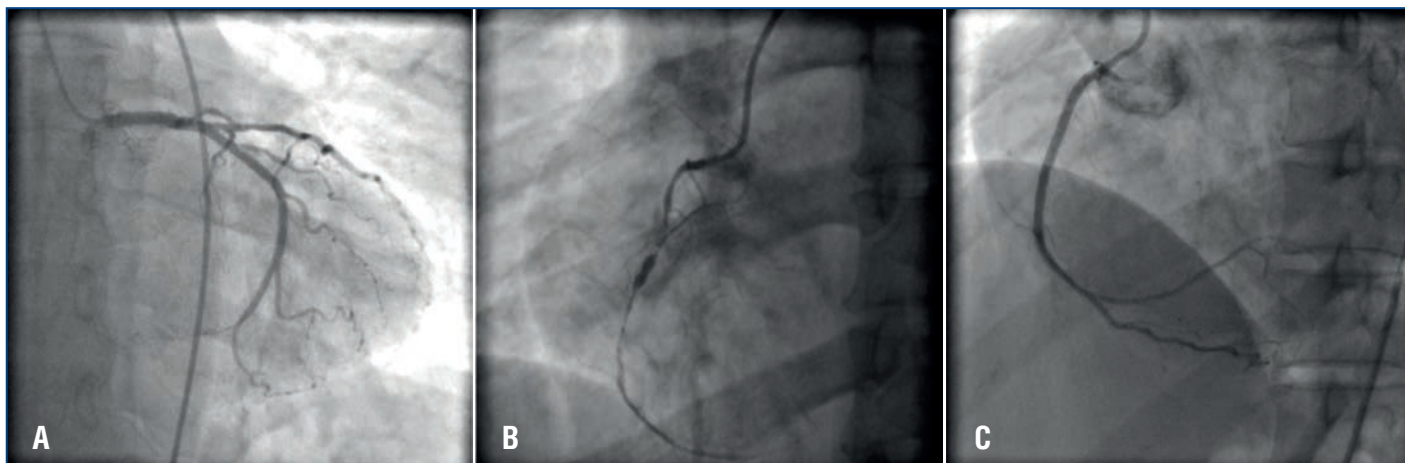


Рис. 1. Пациентка Ю. Коронароангиография: А — левая коронарная артерия; В — правая коронарная артерия до ЧКВ; С — правая коронарная артерия после ЧКВ

В отделении ангиографических и рентгенооперационных исследований выполнены баллонная ангиопластика и стентирование устья, проксимального и медиального сегментов ПКА (установлено 3 стента с лекарственным покрытием — эверолимусом) с удовлетворительным ангиографическим результатом (рис. 1С).

В раннем послеоперационном периоде пациентка отмечала улучшение самочувствия в виде отсутствия ангинозных болей при физической нагрузке и в покое. При выписке назначено медикаментозное лечение: антиагрегантная и антикоагулянтная терапия (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут; клопидогрел 75 мг/сут), гиполипидемическая терапия (розувастатин 20 мг/сут), антигипертензивная терапия (периндоприл 4 мг/сут), рекомендована гиполипидемическая диета. До второй госпитализации в гинекологическое отделение находилась на амбулаторном наблюдении у кардиолога и гинеколога, отмечала увеличение объема кровопотери при менструации.

Спустя месяц пациентка поступила на второй этап лечения. Через лучевой доступ проведена ЭМА левой и правой маточных артерий микросферами размером 500–700 мкм до стаза контраста в дистальных сегментах артерий (рис. 2 и 3). По результатам послеоперационного ультразвукового исследования (УЗИ) с цветным доплеровским картированием (ЦДК) признаков кровотока в миоматозных узлах не выявлено. Жалобы на момент выписки отсутствовали. Выписана на 5-е сут под амбулаторное наблюдение кардиолога и гинеколога.

Через 6 мес. проведена контрольная КАГ: ЛКА — без динамики, стенты, установленные в ПКА, проходимы на всем протяжении, без признаков рестеноза. Повторно обследована кардиологом и гинекологом, наблюдалась положительная динамика по обеим патологиям: выявлены повышение толерантности к физической нагрузке (по результатам нагрузочных проб) и регрессия размеров миоматозных узлов с отсутствием признаков кровотока (по результатам УЗИ с ЦДК органов малого таза).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление у пациентов кардиологического профиля сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития геморрагических осложнений, должно быть неотъемлемой частью первичного обследования. В связи

с ростом числа женщин, получающих антикоагулянтную и/или дезагрегантную терапию по поводу ССЗ, распространенность аномальных маточных кровотоков увеличивается. Лечение пациенток с ИБС и МТМ должно проводиться совместно кардиологом и гинекологом, с проведением ЧКВ на первом этапе лечения ввиду превалирующего значения ИБС как более жизнеугрожающего заболевания.

Кардиолог должен оценить репродуктивный статус пациентки перед началом ДДТ, гематологические параметры при аномальных маточных кровотечениях, возможность смены ДДТ при возникновении патологических кровотечений, а также своевременно направить к гинекологу для дальнейшего обследования. Гинекологу в свою очередь следует провести оценку менструального анамнеза, выполнить УЗИ с ЦДК органов малого таза, а также

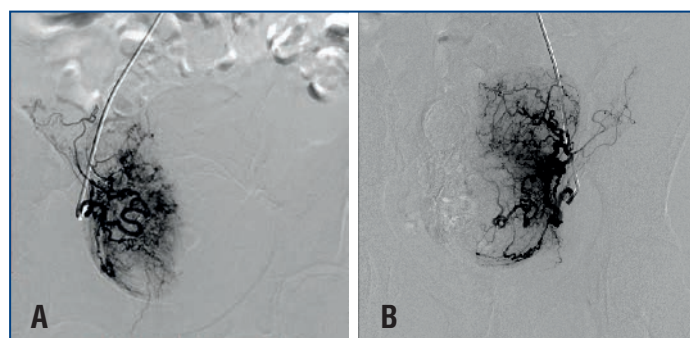


Рис. 2. Пациентка Ю. Ангиография маточных артерий до ЭМА справа (А) и слева (В)

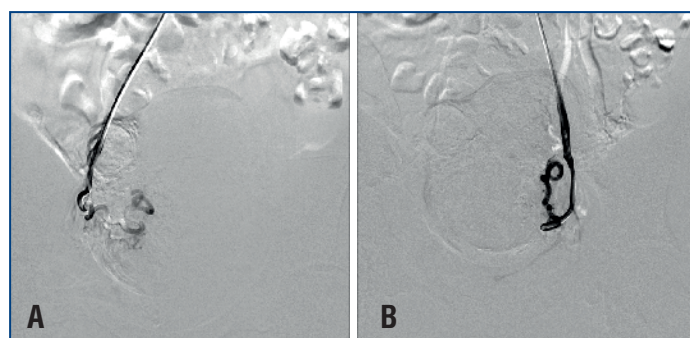


Рис. 3. Пациентка Ю. Ангиография маточных артерий после ЭМА справа (А) и слева (В)

избегать назначения гормонального лечения при установленной ИБС, перенесенном инсульте или венозных тромбоэмболических осложнениях [21, 22].

Таким образом, лечение пациенток с сочетанием ССЗ и ММТ требует привлечения различных специалистов (рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов, гинекологов, кардиологов) для определения наиболее подходящей тактики лечения. Проведение рентгенэндоваскулярного вмешательства позволяет не только объективно подтвердить, но и получить полноценное представление о характере и распространенности патологии. Выбор тактики лечения в пользу рентгенэндоваскулярной эмболизации привел к адекватному и быстрому устранению патологии с учетом основного заболевания.

В настоящее время не существует клинических рекомендаций по тактике лечения пациенток с сочетанной ИБС и ММТ, а также данных о влиянии ДДТ на возникновение рецидивов кровотечений после проведения ЭМА. Проведение клинических исследований позволит выработать оптимальный междисциплинарный подход к ведению этой категории больных.

Литература

- Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):589–601.
- Baird D.D., Dunson D.B., Hill M.C. et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):100–107.
- Селихова М.С., Вдовин С.В. Современные подходы к ведению пациенток с миомой матки. *PMJ. Мать и дитя.* 2017;26:1938–1940. [Selikhova M.S., Vdovin S.V. Modern approaches to managing the patients with uterine myoma. *Russian J of Woman and Child Health.* 2017;26:1938–1940 (in Russ.)].
- Гришин И.И., Рощина В.А., Каусева О.И. и др. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: актуальный подход в современных реалиях. *PMJ. Мать и дитя.* 2018;2:169–172. [Grishin I.I., Roshchina V.A., Kauseva O.I. et al. Embolization of the uterine arteries in treatment of uterine myoma: the actual approach in current realities. *Russian J of Woman and Child Health.* 2018;1(00):169–172 (in Russ.)].
- Тапильская Н.И., Глушаков Р.И. Медикаментозное лечение миомы матки в период менопаузального перехода. *PMJ. Мать и дитя.* 2018;5(1):10–15. [Tapislkaya N.I., Glushakov R.I. Pharmacological treatment of uterine myoma in the period of the menopausal transition. *Russian J of Woman and Child Health.* 2018;5(1):10–15 (in Russ.)].
- Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Гончаров И.Ю. Миома матки. Безоперационное лечение. *PMJ. Мать и дитя.* 2018;2(1):3–6. [Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I. Yu., Goncharov I. Yu. Uterine myoma. Non-surgical treatment. *Russian J of Woman and Child Health.* 2018;2(1):3–6 (in Russ.)].
- Антропова Е.Ю., Чечулина О.В., Мазитова М.И. и др. Опыт лечения пациенток с перешеечным расположением миоматозных узлов. *PMJ. Мать и дитя.* 2017;12:905–907. [Antropova E. Yu., Chechulina O.V., Mazitova M.I. et al. Experience in the treatment of patients with the isthmus myomatous nodes. *Russian J of Woman and Child Health.* 2017;12:905–907 (in Russ.)].
- Parker W.H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *FertilSteril.* 2007;87(4):725–736.
- Faerstein E., Szklo M., Rosenshein N.B. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epidemiol.* 2001;153(1):11–19.
- Danese C., Vestri A.R., D'Alfonso V. et al. Do hypertension and diabetes mellitus influence the site of atherosclerotic plaques? *Clin Ter.* 2006;157(1):9–13.
- Parazzini F., Chiaffarino F., Polverino G. et al. Uterine fibroids risk and history of selected medical conditions linked with female hormones. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(3):249–253.
- Paul A., Ko K.W., Li L. et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2004;109(5):647–655.
- Borgfeldt C., Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25–40 years. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(3):202–207.
- He Y., Zeng Q., Li X. et al. The Association between Subclinical Atherosclerosis and Uterine Fibroids. *PLoS One.* 2013;8(2): e57089.
- Латфуллин И.А., Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение. (Электронный ресурс). URL: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785000198407.html> (дата обращения: 24.03.2020). [Latfullin I.A. Coronary heart disease: main risk factors, treatment. (Electronic resource). URL: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785000198407.html> (access date: 24.03.2020) (in Russ.)].
- Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2014;6:95–114.
- Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М.: Медицина; 2013. [Tihomirov A.L. Миома, pathogenetic substantiation of organ-preserving treatment. М.: Medicina; 2013 (in Russ.)].
- Själänder A., Friberg B., Svensson P. et al. Menorrhagia and minor bleeding symptoms in women on oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;24(1):39–41.
- Ahmed B., Dauerman H.L. Women, bleeding, and coronary intervention. *Circulation.* 2013;127(5):641–649.
- Филиппов Е.В. Ведение пациентов с ишемической болезнью сердца и высоким риском кровотечений. *PMJ. Медицинское обозрение.* 2019;6:5–10. [Filippov E.V. Patient management in CHD and high risk of hemorrhage. *RMJ. Medical Review.* 2019;6:5–10 (in Russ.)].
- Dresler E., Poulsen L.G., Antonsen S.L. et al. EMAS clinical guide: assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women. *Maturitas.* 2013;75(2):181–190.
- Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086.

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТОНОМЕТРОВ

рекомендации для врачей

ТОНОМЕТР

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

САД* выше
210 мм рт. ст.

Рекомендованы запястные тонометры, которые измеряют давление в фазе накачивания воздуха в манжету, что сокращает время сжатия руки (бездекомпрессионный метод).
При использовании плечевого тонометра необходимо производить дополнительную подкачку манжеты, удерживая кнопку включения.

Запястный

Утренняя гипертензия → **RS3**

Вне зависимости от времени суток

Расчет среднего значения АД** → **RS3**

Без расчета среднего значения АД → **RS1**
RS2

САД ниже
210 мм рт. ст.

На плечо

Окружность руки	Тип манжеты	Модель тонометра
17–22 см	Мягкая	M3 Expert M2 Classic M2 Basic
22–32 см	Мягкая	M2 Basic
22–42 см	Мягкая	M3 Expert M2 Classic M2 Basic
	Каркасная Intelli Wrap	M3 Comfort
	Охватывает плечо на 360°, обеспечивая точность измерения при любом положении манжеты относительно плечевой артерии [1].	

Все модели тонометров оснащены технологией интеллектуального измерения АД **Intellisense**, обеспечивающей максимально точное и безболезненное измерение для каждого пациента + память измерений + приложение **OMRON connect**, позволяющее просматривать, сохранять результаты и управлять данными (в т. ч. предоставлять их лечащему врачу)



CS
СиЭс МЕДИКА

Эксклюзивный дистрибьютор
медицинской техники OMRON в России

8 800 555 00 80

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ (АГ) + сопутствующее состояние

АГ + аритмия

На плечо

**M3 Expert
M3 Comfort**

Запястные

RS3
(имеет усовершенствованный датчик положения руки)

Можно рекомендовать приобретение любой модели тонометра OMRON, однако перед покупкой пациент должен обязательно протестировать тонометр на себе.

– Если прибор выдает результат, тонометр можно приобретать.

– Если же прибор не сможет прослушать пульсовую волну, то некорректный результат тонометр никогда не покажет и на экране появится буквенное обозначение ошибки – E. Ввиду того что аритмия носит непостоянный характер, рекомендуется произвести серию измерений – 5–6 раз с интервалом 2–3 мин. Приборы OMRON застрахованы от ошибок, поэтому всегда будет получен точный результат.

АГ + ожирение

На запястье

**RS1
RS2
RS3**

АГ + диабет

На плечо

**M Basic
M2 Classic
M3 Expert
M3 Comfort**

АГ + беременность

На плечо

M3 Comfort
Валидированный
(по точности и удобству)
у беременных [2]

При разработке тонометра должны быть учтены изменения сосудистых гемодинамических и артериальных функций, влияющих на артериальные сигналы и, следовательно, на определение давления.



M3 COMFORT

Тонометр автоматический
с умной манжетой



RS3

Тонометр автоматический
с датчиком положения руки



*Систолическое артериальное давление

** Артериальное давление

¹Bilo G., Sala O., Perego C. et al. Impact of cuff positioning on blood pressure measurement accuracy: may a specially designed cuff make a difference? Hypertension Research. 2017;40:573–580.

²Толчан Ж., Зелвян П., Асмар Р. Аprobация автоматического тонометра Omron M3 Comfort® для использования в период беременности в соответствии с международным протоколом Европейского общества гипертонии (ESH-IP). 8 сентября 2017 г.

³Данные базы ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит медицинских приборов в РФ». Позиция № 1 за период 2018–2019 гг. по объему продаж в рублях в оптовых ценах и в упаковках в категориях: автоматические приборы для измерения АД и небулайзеры.

Автор: к.м.н. А.А. Трошина (ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва)

Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией

Профессор О.Д. Остроумова

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Головной мозг (ГМ) считается самым чувствительным органом-мишенью при артериальной гипертензии (АГ), поэтому важно своевременное выявление субклинического поражения ГМ путем оценки когнитивных функций (КФ) с помощью тестирования, поскольку МРТ остается крайне дорогим методом. На базе кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России было проведено исследование с целью оценки состояния КФ у больных среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ 1–2 степени. По результатам исследования только 2 теста оказались чувствительными к сосудистым когнитивным нарушениям (КН) — Монреальская шкала оценки КФ (MoCA) и тест построения маршрута (TNT). Несмотря на средний возраст пациентов, у 50,5% из которых была впервые выявлена АГ, поражение белого вещества ГМ (по данным МРТ) наблюдалось в 53,7% случаев (против 9,7% в контроле). Доказано, что высокое систолическое артериальное давление в середине жизни коррелирует с риском КН в пожилом возрасте. Антигипертензивная терапия снижает риск развития деменции и улучшает КФ, причем антагонисты кальциевых каналов (АКК) показали класс-эффект в отношении церебропротекции. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, проникающие через гематоэнцефалический барьер, также способны улучшать КФ. Поскольку абсолютному большинству пациентов с АГ требуется назначение фиксированной комбинации (ФК) уже со старта лечения, то внимание привлекают ФК, включающие АКК и второй компонент, обладающий церебропротективным эффектом. По результатам применения ФК амлодипина с лизиноприлом (Экватор®) у пациентов с АГ через 6 мес. выявлены достоверное улучшение мышления и внимания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные функции, средний возраст, субклиническое поражение головного мозга, Монреальская шкала оценки когнитивных функций, тест построения маршрута, фиксированная комбинация.

Для цитирования: Остроумова О.Д. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией. РМЖ. 2020;6:40–44.

ABSTRACT

Cognitive dysfunction in middle-aged patients with arterial hypertension

O.D. Ostroumova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

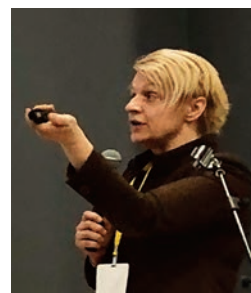
Brain is the most vulnerable target for arterial hypertension, therefore, early detection of subclinical brain damage by cognitive testing is of particular importance since MRI is an expensive screening tool. A study was performed to assess cognitive functions in middle-aged persons with uncomplicated essential arterial hypertension stage 1–2. It was demonstrated that just two tests are sensitive to vascular cognitive dysfunction, i.e., MoCA (Montreal Cognitive Assessment) and TNT (Trail Making Test). Despite middle age of these patients (50.5% were diagnosed with arterial hypertension for the first time), white matter damage was identified (by MRI) in 53.7% of them as compared with 9.7% of controls. High systolic blood pressure in middle age correlates with higher risk of cognitive dysfunction in older age. Antihypertensives reduces dementia risk and improves cognitive functions. Moreover, calcium channel blockers (CCBs) demonstrate cerebroprotective class effect. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors which penetrate blood-brain barrier can also improve cognitive functions. Considering that most patients with arterial hypertension require fixed-dose combinations (FDCs) from the very beginning of treatment, FDCs of CCBs and second component providing cerebroprotection are of particular interest. Significant improvement of thinking and attention were revealed after 6 months of the treatment with FDC of amlodipine and lisinopril (Ekvator®).

Keywords: arterial hypertension, cognitive functions, middle age, subclinical brain damage, Montreal Cognitive Assessment score, Trail Making Test, fixed-dose combination.

For citation: Ostroumova O.D. Cognitive dysfunction in middle-aged patients with arterial hypertension. RMJ. 2020;6:40–44.

11–12 марта 2020 г. в Ярославле прошел XVI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения», на котором в рамках научно-практического симпозиума «Артериальная гипертензия: сложный случай» выступила профессор Ольга Дмитриевна Остроумова с докладом «Береги ум смолоду. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией».

Свое выступление профессор О.Д. Остроумова начала с утверждения, что головной мозг (ГМ) считается самым чувствительным органом-мишенью при артериальной гипертензии (АГ). Однако в сложившейся практике ГМ обследуют на этапе развития осложнений — транзиторной ишемической атаки или инсульта,



а субклиническое поражение (СКП) ГМ меньше известно терапевтам и кардиологам. Многие аспекты проблемы СКП все еще находятся в процессе изучения [1, 2].

К проявлениям СКП ГМ относятся когнитивные нарушения (КН), которые можно выявить с помощью специальных тестов. Этот метод дешевый, и его необходимо внедрять в клиническую практику, однако остается множество методологических проблем, связанных с тестированием. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявить ранние признаки поражения ГМ — «немые» лакуны и/или лейкоареоз (мелкоочаговые и диффузные изменения в белом веществе головного мозга), однако это слишком дорогой метод для использования его как скринингового, кроме того, применение МРТ-скрининга потребовало бы решения многих методологических вопросов.

О высокой распространенности СКП ГМ у больных АГ (почти у каждого второго, т. е. гораздо чаще, чем поражение сердца или почек) свидетельствуют результаты исследования: СКП ГМ выявлены у 44%, сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка, ГЛЖ) — у 21%, почек (микроальбуминурия (МАУ), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 59–30 мл/мин/1,73 м² или их сочетание) — у 24% [3].

На сегодня выделяют 7 основных когнитивных функций (КФ) (табл. 1).





Исходно изучение КН у больных с АГ как возраст-ассоциированным заболеванием началось в группах пациентов пожилого и старческого возраста. Поскольку АГ распространилась на более раннюю возрастную группу, исследования по изучению КН включили в сферу своего внимания

Таблица 1. Основные КФ

КФ	Определение
Восприятие (гнозис)	Способность воспринимать и распознавать информацию, поступающую от органов чувств
Память	Способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию
Психомоторная функция (праксис)	Способность составлять, сохранять и выполнять двигательные программы
Речь	Способность к вербальной коммуникации, включая понимание обращенной к субъекту речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо
Внимание	Способность своевременно реагировать на поступающие от органов чувств сигналы, концентрироваться и сохранять в течение необходимого времени умственную работоспособность, разделять информационные потоки
Управляющие функции	Способность к планированию и контролю познавательной деятельности и поведения, включая выбор цели (целеполагание), построение программы (программирование), переход с одного этапа программы на другой (переключаемость, интеллектуальная гибкость) и сопоставление полученного результата с целью (контроль)
Социальный интеллект	Способность к пониманию эмоций и логики других людей

ЭКВАТОР®
АМЛОДИПИН + ЛИЗИНОПРИЛ

БАЛАНС В КОНТРОЛЕ ДАВЛЕНИЯ НА СТАРТЕ ТЕРАПИИ

-  Плавное снижение артериального давления¹
-  Равномерное действие в течение суток¹
-  Легкий контроль артериального давления¹
-  Усиление органопротективных свойств двух компонентов²

1. Задюнченко В.С. и соавторы. Результаты клинических исследований препарата Экватор® в лечении артериальной гипертензии. «РМЖ». 2012; 11; 554. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экватор®, 5+10 мг ЛП-002321; 5+20 мг ЛП-001645; 10+20 ЛП-006141/10

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭКВАТОР®

Регистрационный номер: 5+10 мг ЛП-002321; 5+20 мг ЛП-001645; 10+20 ЛП-006141/10. **Торговое наименование:** Экватор®. **Международное непатентованное или группировочное название:** амлодипин + лизиноприл. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор и блокатор «медленных» кальциевых каналов). Код АТХ: С09ВВ03. **Форма выпуска:** таблетки, 5 мг + 10 мг, 5 мг + 20 мг, 10 мг + 10 мг. По 10 таблеток в блистере из ПВХ фольги/полиэтилена/ПВДХ и лакированной твердой алюминиевой фольги. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (больным, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ; к амлодипину или другим производным дигидропиридина; к другим компонентам препарата; отек Квинке в анамнезе, в т. ч. на фоне применения ингибиторов АПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; гемодинамически значимый стеноз аорты или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); кардиогенный шок; нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда (в течение первых 28 дней), беременность и период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы:** Экватор® следует принимать внутрь 1 таблетку 1 раз в сутки независимо от времени приема пищи, заливая достаточным количеством жидкости. Максимальная суточная доза 1 таблетка 1 раз в сутки. **Побочные действия:** головная боль; кашель; головокружение; учащенное сердцебиение; сонливость; ортостатическая гипотензия; гиперемия кожи; диарея; рвота; боль в животе; тошнота; нарушение функции почек; периферические отеки. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата. **Условия хранения:** в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Перед применением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.** Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

и более молодых пациентов с АГ, однако таких работ крайне мало. Самым цитируемым остается продолжавшееся около 30 лет исследование Honolulu-Asia Aging Study [4], в котором приняли участие 3735 человек в возрасте от 45 до 50 лет. Было показано, что высокое систолическое артериальное давление (САД) в середине жизни коррелировало с риском КН в пожилом возрасте, что указало на важность своевременного контроля именно САД (не диастолического, ДАД) в снижении риска КН в пожилом возрасте.

Врачу принципиально важно не полагаться на жалобы больных, а проводить тестирование КФ, поскольку наблюдаются противоречия между жалобами и объективной ситуацией: в среднем возрасте есть жалобы, но они носят субъективный характер (субъективные КН), а пациенты с реальными проявлениями деменции, напротив, жалоб не предъявляют.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ КФ У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

На кафедре профессора О.Д. Остроумовой (кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) совместно с кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Москва) проведено исследование с целью оценить состояние КФ у больных среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ 1–2 степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АГ:

- пациенты обоих полов с АГ II стадии 1-2 степени, т. е. с наличием поражения хотя бы одного органа-мишени: сердца (ГЛЖ — по данным Эхо-КГ), сосудов (утолщение комплекса интима-медиа или наличие атеросклеротических бляшек), почек (МАУ и/или снижение СКФ по СКD-EPI до 30–60 мл/мин/1,73 м²);
- уровень артериального давления: САД 140–179 мм рт. ст. и/или ДАД 90–109 мм рт. ст.;
- возраст пациентов на момент включения 40–59 лет;
- письменное информированное согласие.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В КОНТРОЛЬНУЮ ГРУППУ:

- письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 40 до 59 лет;
- отсутствие АГ.

Пациенты с АГ не получали регулярной антигипертензивной терапии (АГТ). Исходная характеристика групп представлена в таблице 2.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- клинический осмотр и оценка неврологического статуса;
- оценка КФ: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA); тест «связи цифр и букв» (тест построения маршрута, Trail Making Test, TNT); тест Струпа; тест вербальных ассоциаций; тест запоминания 10 слов;
- суточное мониторирование АД;
- МРТ головного мозга на аппарате MAGNETOM Skyra 3T (Siemens, Германия), протокол МРТ-исследования

с включением режимов: T2 TSE, T2 FLAIR, T1 MPRAGE, DTI, ASL, TOF 2D и 3D, SWI.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из задач исследования было выявление тестов, наиболее чувствительных именно к сосудистым КН, поскольку при АГ и болезни Альцгеймера поражаются разные когнитивные домены. По результатам исследования только 2 теста оказались чувствительными к сосудистым КН: MoCA и TNT (табл. 3).

MoCA позволяет выявить додементные КН средней и легкой выраженности. В данном тесте используются специально сгруппированные вопросы, чувствительные именно к сосудистым недементным КН. Тест длится не менее 10–15 мин, поэтому его выполнение возможно либо в стационаре, либо на частном приеме (на сайте www.mocatest.org доступен тест на русском языке и инструкция по его расшифровке).

Тест TNT состоит из 2 частей, но длится около 5 мин при достаточной скорости выполнения заданий пациентом. Часть А содержит только цифры, которые пациент должен последовательно соединить. Эта часть характеризует внимание пациента и служит подготовкой ко второй части. Часть В содержит и буквы, и цифры. Если пациент выполнил часть А хорошо, а часть В плохо, то это однозначно свидетельствует о нарушении управляющих функций.

Оба теста чувствительны на начальных стадиях АГ в средней возрастной группе, больные с АГ в старшей возрастной группе тестируются по другим тестам.

Важно, что, несмотря на средний возраст пациентов, у 50,5% из которых была впервые выявленная АГ, поражение белого вещества ГМ (по данным МРТ) наблюдалось более чем у половины больных, в то время как в контроле — менее чем у 10% (рис. 1).

РОЛЬ АГТ В УЛУЧШЕНИИ КФ И СНИЖЕНИИ РИСКА ДЕМЕНЦИИ

Метаанализ (2013) [5], цитируемый в Европейских рекомендациях по АГ (2018) (которые легли в основу Российских клинических рекомендаций по АГ у взрослых, 2020 г.), включал 3764 источника из баз данных, из них 129 были полнотекстовые, в т. ч.:

- деменция как «жесткая» конечная точка — 23 полнотекстовые статьи. Окончательно включены в метаанализ 11 клинических исследований (4 рандо-

Таблица 2. Исходная клиническая характеристика групп пациентов

Показатель	Контрольная группа (n=50)	Группа пациентов с АГ (n=103)
Пол, м/ж, %	34,0/66,0	44,7/55,3
Возраст, лет	51,5±1,0	53,6±0,8
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	24,2±3,4*	28,9±4,2*
Длительность АГ, лет	–	2,9±5,7
Впервые выявленная АГ, n (%)	–	52 (50,5)

* Различия между группами статистически достоверны (p<0,05).

Таблица 3. Показатели КФ у обследованных лиц

Показатель	Контрольная группа (n=50)	Пациенты с АГ (n=103)
MoCA, баллов	28,9±1,3	28,4±1,4*
Слухоречевая память, запоминание 10 слов		
Непосредственное воспроизведение	5,8±1,1	5,6±1,4
Отсроченное воспроизведение	6,1±1,9	6,3±1,8
Литеральные ассоциации	12,7±3,3	11,7±3,6
Категориальные ассоциации	7,1±2,2	6,9±2,2
TNT		
TNT (часть А), с	42,6±13,2	38,7±13,2
TNT (часть В), с	105,5±31,4	119,4±43,9*
TNT В – TNT А, с	62,9±27,9	80,7±42,5*
Тест Струпа		
T1, с	50,1±7,1	52,9±8,5
T2, с	64,8±10,3	66,1±11,97
T3, с	114,1±26,1	123,5±37,2
Кoeffициент интерференции (Т3–Т2)	49,3±20,0	57,3±31,8

* Различия между группами статистически достоверны (p<0,01).

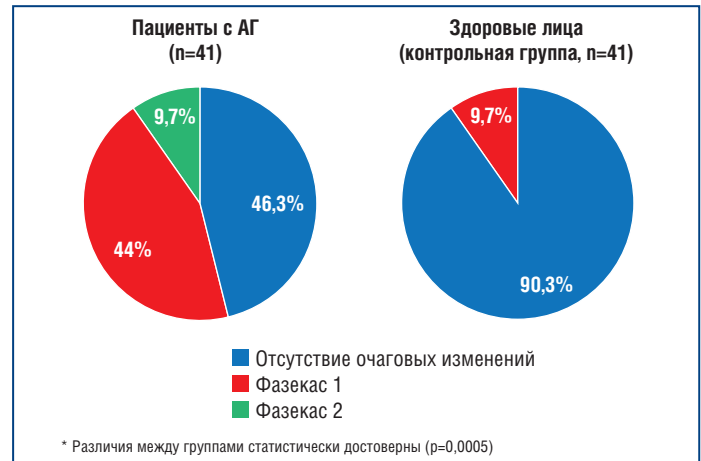
мированных клинических исследования (РКИ) и 7 наблюдательных);

- КФ как «суррогатная» конечная точка — 106 полнотекстовых статей. Окончательно включены в метаанализ 17 РКИ.

По результатам метаанализа, АГТ способна снижать риск деменции (95% ДИ, отношение рисков 0,84 [0,75; 0,93]) и улучшать КФ (95% ДИ, отношение рисков 0,29 [0,17; 0,40]). Однако не все антигипертензивные препараты (АГП) одинаково влияли на КФ: старые АГП (клонидин, нифедипин короткого действия, неселективные бета-адреноблокаторы, ББ) ухудшали КФ, в то время как антагонисты кальциевых каналов (АКК) — улучшали, а некоторые АГП были нейтральными (табл. 4).

Из 5 групп АГП выделяются АРА и АКК, у которых показан класс-эффект в отношении церебропротекции. Несколько отстают по результатам метаанализа иАПФ, которые не обладают класс-эффектом, однако отдельные иАПФ, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), способны улучшать КФ.

Так, в субисследовании по оценке КФ Cardiovascular Health Study [6] наблюдались больные с АГ без хронической сердечной недостаточности на фоне приема АГП (n=1054, средний возраст 75 лет, средний срок наблюдения 6 лет). Целью было сравнение влияния иАПФ как класса АГП и отдельных иАПФ, проникающих через ГЭБ, с другими АГП на риск развития деменции и снижения КФ (Modified Mini-Mental State Examination, 3MSE). Известно, что через ГЭБ проникают каптоприл, фозиноприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл. Всего 414 больных получали иАПФ, 640 — другие АГП. За период наблюдения зафиксировано 158 случаев деменции. Как правило,

**Рис. 1.** Гиперинтенсивные изменения белого вещества ГМ у обследованных лиц**Таблица 4.** Сравнение разных групп АГП по влиянию на КФ [5]

Класс АГП / группа сравнения	Плацебо	АКК	иАПФ	ББ	Д
АРА	0,60±0,18 (p=0,02)	0,57±0,24 (p=0,06)	0,47±0,17 (p=0,04)	0,67±0,18 (p=0,01)	0,54±0,19 (p=0,04)
АКК	0,02±0,19 (p=0,91)	–	0,11±0,22 (p=0,65)	0,10±0,17 (p=0,58)	0,03±0,24 (p=0,89)
иАПФ	0,13±0,17 (p=0,49)	–	–	0,21±0,15 (p=0,23)	0,07±0,17 (p=0,70)
ББ	0,08±0,13 (p=0,59)	–	–	–	0,13±0,19 (p=0,50)
Д	0,06±0,17 (p=0,76)	–	–	–	–

Примечание. АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Д – диуретики.

иАПФ не снижали риск деменции. Однако иАПФ, проникающие через ГЭБ, замедляли темпы ухудшения КФ на 65% (по баллам 3MSE) в год (p=0,01).

Кальций участвует в огромном числе как сосудистых, так и нейродегенеративных патофизиологических процессов (при болезни Альцгеймера): ионы кальция влияют на метаболизм и функцию нейронов, участвуют в проведении сигнала возбуждающих медиаторов, повышении концентрации циклического аденозинмонофосфата, гликолизе и окислении липидов, росте дендритов и формировании новых синапсов (нейропластичности).

Роль кальция в патогенезе сосудистых и дегенеративных заболеваний [7].

В норме концентрация кальция должна быть больше во внеклеточной среде. Открытие медленных кальциевых каналов приводит к перемещению кальция внутрь клетки. Выход ионов кальция из внутриклеточных резервуаров может привести к гибели нейрона.

Патологическое увеличение концентрации кальция во внутриклеточной среде нейронов наблюдается при:

- ишемии и гипоксии,
- нейродегенеративных процессах,
- избыточном влиянии возбуждающих медиаторов (феномен эксайтотоксичности).

«Блокада кальциевых каналов и уменьшение внутриклеточного накопления кальция... могут оказывать универсальный нейропротективный эффект» [7].

Учитывая, что абсолютному большинству пациентов с АГ требуется назначение фиксированной комбинации (ФК) уже со старта лечения, важны исследования ФК АГП на КФ, однако на сегодня таких исследований крайне мало [8]. Особое внимание привлекают ФК с АКК, в которых и второй компонент обладает церебропротективным эффектом. Таким препаратом является ФК амлодипина (АКК, дигидропиридина 3-го поколения) и лизиноприла (иАПФ, который проникает через ГЭБ). В 2013 г. было опубликовано исследование [9], проведенное совместно с нейропсихологами, по изучению КФ по схеме А.Р. Лурия, включавшее, в частности, субтесты по произвольному запоминанию и мышлению. Исследовалась слухоречевая и зрительная память. Срок наблюдения составил 6 мес. Пациентам титровали дозу ФК, дополнительные АГП не назначались. Через 6 мес. были выявлено достоверное улучшение внимания, наглядно-образной, зрительно-логической и вербально-логической сфер (рис. 2).

Таким образом, данное исследование ФК амлодипина и лизиноприла (Экватор®) выявило улучшение КФ у больных АГ. Проведение дальнейших исследований у пациентов с АГ по изучению влияния ФК на состояние ГМ как органа-мишени сохраняет свою востребованность и актуальность.

Благодарность

Автор и редакция журнала выражают благодарность компании «Гедон Рихтер» за поддержку доклада «Береги ум смолоду. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией» в рамках научно-практического симпозиума «Артериальная гипертензия: сложный случай».

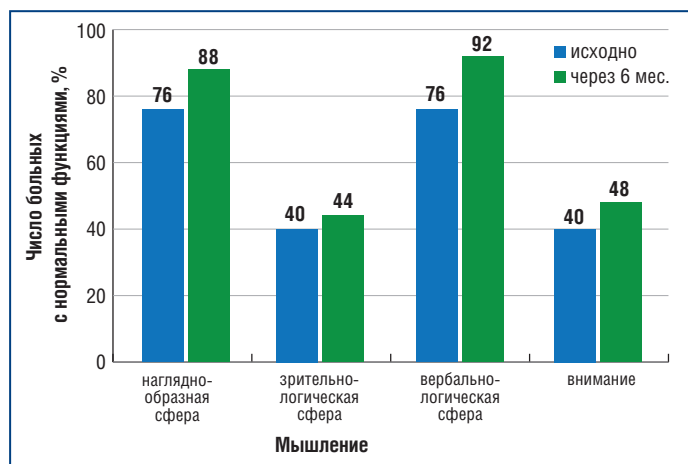


Рис. 2. Влияние ФК амлодипина и лизиноприла (Экватор®) на КФ у больных АГ [6]

Литература

1. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А. и др. Мозг как мишень для стресса и артериальной гипертензии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;4(II):59–64. [Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Beliaev A.A. et al. Brain as a target of stress and hypertension. RMJ. Medical Review. 2019;4(II):59–64 (in Russ.).]
2. Камчатнов П.Р. Коррекция когнитивных и эмоциональных расстройств у больных артериальной гипертензией. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;7(3):28–29. [Kamchatnov P.R. Correction of cognitive and emotional disorders in patients with arterial hypertension. RMJ. Medical Review. 2019;7(3):28–29 (in Russ.).]
3. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. Stroke. 2009;40:1229–1236.
4. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H. et al. The Association Between Midlife Blood Pressure Levels and Late-Life Cognitive Function The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA. 1995;274(23):1846–1851.
5. Levi M.N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. J Hypertens. 2013 Jun;31(6):1073–1082.
6. Sink K.M., Leng X., Williamson J. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. 2009 Jul 13;169(13):1195–1202.
7. Захаров В.В. Блокаторы кальциевых каналов в лечении когнитивных нарушений и деменции. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2009;2:60–64. [Zakharov V.V. Calcium channel blocks in the treatment of cognitive disorders and dementia. Neurology and rheumatology. Annex to the Consilium Medicum magazine. 2009;2:60–64 (in Russ.).]
8. Загидуллин Н.Ш., Сухарева Н.Н. Возможности антигипертензивной терапии при недостаточном контроле артериальной гипертензии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017;11:780–785. [Zagidullin N. Sh., Sukhareva N.N. Possibilities of antihypertensive therapy in inadequate blood pressure control. RMJ. 2017;11:780–785 (in Russ.).]
9. Остроумова О.Д., Первичко Е.И. Влияние фиксированной комбинации Экватор на уровень артериального давления и КФ у пожилых больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2013;1(10):76–79. [Ostroumova O.D., Pervichko E.I. Effect of the fixed-dose combination Ekvator on blood pressure level and cognitive functions in elderly patients with arterial hypertension. Systemic hypertension. 2013;1(10):76–79 (in Russ.).]

Возможности коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с тревожными расстройствами

Профессор Е.В. Голованова

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Лечение больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляет собой довольно сложную задачу и часто оказывается недостаточно эффективным. Одной из причин неэффективности лечения является недооценка выраженности психоэмоциональных расстройств, присутствующих у пациентов, и необходимости их коррекции. При функциональных расстройствах ЖКТ наблюдается снижение активности стресслимитирующих систем, обусловленное, в частности, снижением уровня γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и, соответственно, активности ГАМК-ергической системы торможения. При этом начинает преобладать активность стрессреализующей системы и создаются условия для развития биологически отрицательного стресса (дистресса), а в дальнейшем — для формирования устойчивой патологии (тревожных состояний, депрессии и т. д.). Этим объясняется совокупность развивающихся при функциональных расстройствах ЖКТ симптомов: раздражительности, нервозности, дрожи, мышечного напряжения, головных болей напряжения, потливости, сердцебиения, головокружения в сочетании с дискомфортом в эпигастральной области и симптомами диспепсии. Таким образом, возмещение недостатка ГАМК будет способствовать коррекции систем торможения в центральной нервной системе. Одним из способов устранения дефицита ГАМК является применение фенильного производного ГАМК — аминифен[®] (аминофенилмасляной кислоты). В статье представлены два клинических случая применения лекарственного препарата Анвифен[®] (аминофенилмасляная кислота) у пациентов с функциональными нарушениями ЖКТ.

Ключевые слова: функциональное расстройство, синдром раздраженного кишечника, ГАМК, аминифен[®], аминофенилмасляная кислота, тревожность, Анвифен.

Для цитирования: Голованова Е.В. Возможности коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с тревожными расстройствами. РМЖ. 2020;6:45–48.

ABSTRACT

Treatment modalities for functional gastrointestinal disorders in patients with anxiety disorders

E.V. Golovanova

A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry, Moscow

Management of functional gastrointestinal (GI) disorders is a complex task. In many patients, treatment efficacy is insufficient. Underestimation of the severity of psychological and emotional disorders and a need for their management is one of the causes of ineffective treatment. Functional GI disorders are associated with reduced activity of stress-limiting systems, in particular, decreased levels of γ -aminobutyric acid (GABA) and GABAergic system activity. Under these circumstances, stress-realizing system prevails thus providing the conditions for the development of biologically negative stress (distress) and, later, persistent diseases (i.e., anxiety, depression etc.). This accounts for a set of symptoms associated with functional GI disorders, i.e., irritability, nervousness, trembling, muscle tension, tension headache, hyperhidrosis, palpitation, dizziness coupled with epigastric discomfort and dyspeptic symptoms. Therefore, compensating GABA deficiency will correct inhibiting systems of the central nervous system. Aminophenylbutyric acid, phenyl derivative of GABA, compensates GABA deficiency. This paper describes two case histories of prescribing Anvifen[®] (aminophenylbutyric acid) for functional GI disorders.

Keywords: functional disorder, irritable bowel syndrome, GABA, aminophenylbutyric acid, anxiety, Anvifen.

For citation: Golovanova E.V. Treatment modalities for functional gastrointestinal disorders in patients with anxiety disorders. RMJ. 2020;6:45–48.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обусловлена высокой распространенностью патологии и выраженным снижением качества жизни больных. Сочетание двух и более функциональных расстройств за счет синдрома взаимного отягощения характеризуется увеличением интенсивности клинических симптомов, что в еще большей степени усугубляет тяжесть состояния больного [1, 2].

Лечение больных с функциональными расстройствами на различных уровнях ЖКТ и их сочетанием представляет собой довольно сложную задачу и часто оказывается недо-

статочно эффективным. Одной из причин неэффективности лечения является недооценка выраженности психоэмоциональных расстройств в виде тревожности и депрессии и необходимости их коррекции.

РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

По мнению исследователей, в развитии функциональных заболеваний всех уровней ЖКТ играют роль различные факторы, перечисленные в таблице 1. Наибольшее

Таблица 1. Факторы, влияющие на развитие функциональных расстройств ЖКТ [2, 3]

Факторы ранней жизни	Психосоциальные факторы	Физиологические факторы
Генетические	Стрессовые ситуации	Моторика ЖКТ
Социокультурные	Личностные черты	Сенситивность ЖКТ
Средовые	Психологический статус	Иммунная дисфункция
	Восприимчивость к стрессам	Изменения микробиоты
	Преодоление трудностей	Алиментарный фактор
	Социальная поддержка	

значение, по мнению исследователей, имеют психосоциальные факторы [3].

Именно дисфункция центральной нервной системы (ЦНС) чаще всего является основополагающей не только в возникновении, но и в прогрессировании функциональных расстройств ЖКТ. Предполагается, что комплексное воздействие психосоциальных, физиологических (повышенная висцеральная чувствительность) и средовых факторов с раннего возраста нарушает взаимодействие ЦНС с периферическим звеном нервной системы, которое обеспечивает деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг — ЖКТ») [4, 5]. Развившиеся в юном или молодом возрасте функциональные расстройства в последующем приводят к выраженным нарушениям в психоэмоциональной сфере, что сопровождается прогрессирующим нарастанием дисбаланса в работе ЖКТ. При этом эмоциональное состояние больного из-за фиксации на своем болезненном, «неизлечимом» состоянии на фоне неэффективного лечения традиционными препаратами прогрессивно ухудшается. Установлено, что примерно у 75–80% больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) выявляются сопутствующие функциональные вегетативные нарушения, аффективные, тревожные, депрессивные или ипохондрические расстройства [6].

В последней редакции европейских рекомендаций по диагностике и лечению функциональных расстройств ЖКТ (Римский консенсус IV пересмотра, 2016) один из главных акцентов вновь сделан на выраженной взаимосвязи данной патологии с нарушениями нервного восприятия, что нашло отражение в обновлении терминологии [3]. Так, определение «функциональное расстройство» заменено на «нарушение церебро-интестинального взаимодействия», а «функциональная абдоминальная боль» теперь трактуется как «нарушение центрального восприятия гастроинтестинальной боли» [3, 4]. Очевидно, что коррекция этих нарушений патогенетически необходима для нормализации взаимодействия ЦНС и энтеральной нервной системы.

С целью коррекции психоэмоционального статуса при неэффективном лечении препаратами, нормализующими моторику ЖКТ, международные и отечественные эксперты рекомендуют применение антидепрессантов [4, 7, 8]. В последние годы в качестве альтернативы этим препаратам все чаще применяются анксиолитики (препараты с противотревожным действием), которые имеют преимущество в силу низких рисков развития побочных эффектов, а также препараты, обладающие анксиолитическим компонентом действия.

Известно, что при функциональных расстройствах ЖКТ имеется снижение активности стресслимитирующих систем, обусловленное, в частности, снижением уровня

γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и, соответственно, активности ГАМК-ергической системы торможения. При этом начинает преобладать активность стрессреализующей системы и создаются условия для развития биологически отрицательного стресса (дистресса), а в дальнейшем — для формирования устойчивой патологии (тревожных состояний, депрессии и т. д.). Этим объясняется совокупность развивающихся при функциональных расстройствах ЖКТ симптомов: раздражительность, чувство нервозности, дрожь, мышечное напряжение, головные боли напряжения, потливость, сердцебиение, головокружение в сочетании с дискомфортом в эпигастральной области и симптомами диспепсии [9]. Таким образом, возмещение недостатка ГАМК будет способствовать коррекции систем торможения в ЦНС.

Возможности коррекции дефицита ГАМК

Одним из способов устранения дефицита ГАМК является применение фенильного производного ГАМК — аминифенилмасляной кислоты (**Анвифен®**). Фенильное кольцо в β-положении в данной молекуле существенно повышает ее липофильность и позволяет ГАМК проникать через гематоэнцефалический барьер в ткань мозга. Важным отличием и преимуществом аминифенилмасляной кислоты в сравнении с бензодиазепиновыми и другими препаратами с исключительно седативным действием является то, что ведущим в спектре действия аминифенилмасляной кислоты является активирующий компонент.

Аминифенилмасляная кислота хорошо изучена и в течение многих лет активно применяется в неврологической практике у взрослых и детей. По результатам многочисленных экспериментальных и клинических исследований, в т. ч. двойного слепого плацебо-контролируемого [10], аминифенилмасляная кислота у больных с психоневрологическими расстройствами активирует интеллектуальную деятельность, увеличивает выносливость и переносимость физических нагрузок, снижает признаки астенизации, раздражительности, агрессии [11, 12]. Кроме этого, на фоне применения данного препарата повышается физическая и умственная работоспособность, что проявляется повышением внимания, улучшением памяти, скорости и точности сенсорно-моторных реакций [13, 14]. В реальной клинической практике показано, что при курсовом приеме аминифенилмасляной кислоты уменьшается выраженность либо полностью купируются вазовегетативные симптомы: головная боль, ощущение тяжести в голове, нарушения сна, раздражительность, эмоциональная лабильность, снижается чувство тревоги, напряженности и беспокойства, нормализуется сон [15, 16].

По данным отечественных исследователей, важным преимуществом аминифенилмасляной кислоты по сравнению с антидепрессантами является ее безопасность [11, 12]. Это обусловлено тем, что попытка увеличить дозу аминифенилмасляной кислоты приводит не к увеличению активности дофаминовых нейронов, а к их торможению (поскольку эффект активации может быть получен только при применении терапевтических доз) [12, 17]. Поэтому лица, использующие этот препарат самостоятельно и, возможно, даже без медицинских показаний, фактически не могут выйти за пределы терапевтического диапазона. В обзоре зарубежных экспертов отмечено, что серьезные нежелательные явления при длительном применении и превышении дозы развиваются достаточно редко, а летальные исходы не были зарегистрированы [18].

Таким образом, способность аминофенилмасляной кислоты улучшать функциональное состояние головного мозга, реализующаяся за счет нормализации его метаболизма и влияния на мозговую кровоток, дает основание для применения аминофенилмасляной кислоты при функциональных неврологических расстройствах, в т. ч. при функциональных расстройствах ЖКТ и их перекрестах, с целью воздействия на важное патогенетическое звено развития и последующего стойкого существования болезни и, соответственно, повышения эффективности лечения.

Клинические наблюдения

Клинический пример 1. Больной М., 32 года, с диагнозом СРК наблюдается у разных гастроэнтерологов в течение 7 лет. Впервые клинические симптомы появились на фоне психотравмирующей ситуации, связанной с семейными проблемами. Больной жаловался на появление диареи до 3–4 р./сут, сопровождающейся болями в различных отделах живота схваткообразного характера, а также на головные боли, общее плохое самочувствие. Не обращался к врачу, симптоматика постепенно регрессировала. Однако в последующие годы отметил появление аналогичных симптомов при каждой стрессовой ситуации. Часто повторяющиеся эпизоды диареи с болевым синдромом заставили обратиться к врачу. При первичном обращении диагноз СРК с диареей выставлен без эндоскопического исследования. Были назначены противодиарейное средство и спазмолитик (мебеверин).

Проведенное лечение быстро купировало симптомы, однако не повлияло на частоту их рецидивов. При последующем обращении проведена колоноскопия, по результатам которой органической патологии не выявлено. Результаты анализов крови, мочи, кала были в пределах нормальных значений. Диагноз был подтвержден, и больному последовательно назначались различные спазмолитики (мебеверин, альверина цитрат, тримебутин, гиосцина бутилбромид) в сочетании с противодиарейными средствами. Со временем эффект от лечения становился менее выраженным и все чаще симптомы появлялись вновь и вновь. У больного появились навязчивые мысли о том, что врачи не провели ему полноценного обследования и диагноз неверный, поскольку лечение не помогает. Проводились неоднократные дополнительные обследования, в т. ч. повторное эндоскопическое исследование, по результатам которых органической патологии не выявлено. На этом фоне значительно ухудшилось эмоциональное состояние пациента: он практически постоянно жаловался на слабость, повышенную утомляемость, плохое настроение, головные боли. При очередном обращении к врачу больной настаивал на консультации психоневролога. Психоневролог порекомендовал добавить к стандартной терапии Анвифен® в дозе 250 мг 3 р./сут курсом 14 дней с целью нормализации психоэмоционального состояния. На фоне применения данного препарата больной отметил выраженное облегчение не только основных симптомов СРК (боль, нарушение стула), но и значительное улучшение сопутствующих симптомов: через неделю улучшилось



АНВИФЕН®

аминофенилмасляная кислота

Противотревожное средство с ноотропным эффектом

для взрослых и детей с 3-х лет



Снижает чувство тревоги, нормализует сон¹



Уменьшает проявления астении, повышает интерес и мотивацию¹



Показан при головокружениях¹



Улучшает умственную работоспособность (внимание, память, скорость реакций)¹

Без привыкания, седации и миорелаксации

РУ Анвифен — ЛСР-006779/09-250809

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Анвифен® от 25.01.2019

Информация для медицинских и фармацевтических работников, для конференции

Реклама

настроение, регрессировала слабость, повысилась работоспособность. Необходимо отметить, что после курса лечения данным препаратом у больного длительно отсутствовали обострения, а при появлении очередного эпизода диареи с абдоминальной болью (через полгода после комбинированного лечения) повторная комплексная терапия с применением аминокислотной кислоты позволила вновь получить длительный положительный эффект. Таким образом, у данного пациента не удавалось достичь хорошего эффекта от стандартной терапии СРК, что сопровождалось прогрессированием патологии. Добавление аминокислотной кислоты в схему терапии позволило добиться нормализации эмоционального состояния, что, в свою очередь, способствовало выраженному клиническому эффекту и снижению частоты рецидивов. Необходимо отметить, что в представленном клиническом случае подобное комбинированное лечение могло быть назначено психоневрологом значительно раньше, что сократило бы частоту рецидивов и увеличило эффективность купирования симптомов.

Клинический пример 2. Больная С., 26 лет, впервые обратилась к гастроэнтерологу 2 года назад с жалобами на выраженное тягостное переполнение в эпигастриальной области после приема небольших количеств пищи, отрыжку воздухом, запоры с частотой дефекации реже 3 р./нед., сопровождающиеся болями в животе различной локализации, усиливающимися по мере наполнения кишечника. На этом фоне отмечала ухудшение общего самочувствия в виде снижения настроения и головных болей. Принимаемые самостоятельно слабительные средства (преимущественно стимулирующие) приводили к активной дефекации с еще более выраженным болевым синдромом и последующим повторным развитием запора. Пациентка отмечала, что симптомы появились в период обучения в университете, и связывала начало заболевания с изменением режима питания (редкие приемы пищи, частые перекусы в пунктах быстрого питания, отсутствие возможности посетить туалет в течение дня). При осмотре не обнаружено каких-либо симптомов органической патологии, результаты клинических анализов крови и мочи были в пределах нормальных значений. Эндоскопическое исследование нижних отделов ЖКТ позволило выявить гипомоторную дискинезию толстой кишки без органических изменений, при эндоскопии верхних отделов патологии не выявлено, *Helicobacter pylori*: реакция отрицательная. Пациентке был поставлен диагноз перекреста функциональной диспепсии (вариант постпрандиального дистресс-синдрома) и СРК с запором. На фоне первичного лечения, включающего коррекцию пищевого и водного режимов и восполнение дефицита пищевых волокон в рационе, отмечался кратковременный эффект. Назначение осмотического слабительного позволило добиться учащения дефекации до 5 р./нед., однако пациентка отмечала сохранение абдоминального болевого синдрома и чувства тягостного переполнения в эпигастрии после еды. Для купирования болевого синдрома были назначены спазмолитики, однако это вызвало урежение дефекаций и усиление болей. Применение прокинетики, а в последующем тримебутин также не привело к существенному положительному эффекту, симптомы сохранялись. В связи с неэффективным лечением эмоциональное состояние больной существенно ухудшилось, появились тревожные мысли о тяжелом заболевании. Назначение лекарственного препарата Анвифен® в суточной

дозе 750 мг после консультации психоневролога улучшило ситуацию. Лечение препаратом в течение 10 дней на фоне соблюдения диетических рекомендаций и приема по требованию осмотических слабительных позволило добиться полного купирования болевого синдрома и регресса эмоциональных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические ситуации подтверждают эффективность включения аминокислотной кислоты в схемы лечения функциональных расстройств ЖКТ на разных уровнях, а также их перекреста [2] у больных, которые ранее неоднократно проводили стандартное лечение в рамках клинических рекомендаций. Однако врачами не была назначена медикаментозная коррекция психоэмоциональных нарушений, что приводило к нарастанию частоты обострений и интенсивности клинических симптомов. Таким образом, эффективность и хорошая переносимость препарата Анвифен® позволяют активно использовать его в схемах лечения больных с функциональными расстройствами ЖКТ.

Благодарность

Автор и редакция благодарят закрытое акционерное общество «Фарм-Фирма «Сотекс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

1. Голованова Е.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: подходы к коррекции психосоматических нарушений. РМЖ. 2019;27(5):24–29. [Golovanova E.V. Functional gastrointestinal disorders: approaches to the correction of psychosomatic disorders. RMJ. 2019;27(5):24–29 (in Russ.).]
2. Вялов С.С. Факторы патогенеза функциональных нарушений и overlap-синдрома желудочно-кишечного тракта. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;7(2):68–71. [Vyvalov S.S. Factors of the pathogenesis of functional disorders and overlap syndrome of the gastrointestinal tract. RMJ. Medical Review. 2018;7(2):68–71 (in Russ.).]
3. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. 2019. pii: S0016–5085 (16) 00223–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
4. Vanner S., Greenwood-Van Meerveld B., Mawe G. et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. Gastroenterology. 2016. pii: S0016–5085 (16) 00184–0. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.018.
5. Пичугина И.М., Образцова В.С., Фролов Д.И. Нейрогастроэнтерология: преимущества междисциплинарного ведения пациентов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;7(2):92–96. [Pichugina I.M., Obratsova V.S., Frolov D.I. Neurogastroenterology: benefits of interdisciplinary management of patients. RMJ. Medical Review. 2018;7(2):92–96 (in Russ.).]
6. Дорофеева Г.Д., Бондарь Л.С., Нофаль Али Нджм. Особенности вегетативного статуса, уровня серотонина и гистамина у детей с синдромом раздраженного кишечника. Украинский медицинский альманах. 2001;4(3):59–62. [Dorofeeva G.D., Bondar L.S., Nofal Ali Ndzhm. Features of vegetative status, serotonin and histamine levels in children with irritable bowel syndrome. Ukrainian medical almanac. 2001;4(3):59–62 (in Russ.).]
7. Mearin F., Lacy B.E., Chang L. et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; pii: S0016–5085 (16) 00222–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
8. Camilleri M., Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(3):187–194. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.11.
9. Дробижев М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В. Рациональный выбор препарата на основе представлений о патогенезе психического расстройства и механизме его действия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;11:15–21. [Drobizhev M.Yu., Fedotova A.V., Kikta S.V. The rational choice of the drug based on ideas about the pathogenesis of mental disorder and its mechanism of action. Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakova. 2014;11:15–21 (in Russ.).]
10. Мехилане Л.С., Васар В.Э. Спектр клинического действия фенибуты. Ученые записки Тартуского государственного университета. Выпуск 687. Механизмы действия и клиника производных гамма-аминоасляной кислоты. Труды по медицине. Тарту; 1984. [Mehilane L.S., Vasar V.E. The spectrum of clinical action of phenibut. Scientific notes of Tartu State University. Issue 687. Mechanisms of action and clinic of derivatives of gamma-aminobutyric acid. Annals of Medicine. Tartu; 1984 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в точном соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в переводе на английский язык. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

Иностранный:

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil.* 2017;20(4):262–267.

Русскоязычный:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

Иностранный:

Ringsven M.K., Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Русскоязычный:

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.).]

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis. (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.).]

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т.п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунтиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подрисунком подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

План научно-практических мероприятий РОДVK на 2020 год

 КРАСНОДАР  26–27 марта	<p>X Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа. Организуется Краснодарским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.</p>	
 САМАРА  24 апреля	<p>IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области. Организуется Самарским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.</p>	
 ВЛАДИМИР  15 мая	<p>IV Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа. Организуется Владимирским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.</p>	
 САРАТОВ  28–29 мая	<p>VII Научно-практическая конференция дерматовенерологов «Григорьевские чтения». Организуется Саратовским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.</p>	
 МОСКВА  23–26 июня	<p>XX Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. Организуется Российским обществом дерматовенерологов и косметологов.</p> <p>В рамках Съезда состоится праздничное мероприятие, посвященное 135-летию основания Российского общества дерматовенерологов и косметологов.</p>	
 АРХАНГЕЛЬСК  11 сентября	<p>IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Западного федерального округа. Организуется Архангельским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.</p>	
 СЕВАСТОПОЛЬ Республика Крым  2 октября	<p>VI Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма. Организуется региональными отделениями Российского общества дерматовенерологов и косметологов г. Севастополя и Республики Крым.</p>	
 НОВОСИБИРСК  15–16 октября	<p>X Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа. Организуется Новосибирским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.</p>	
 САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  22–24 октября	<p>XIV Научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения». Организуется Санкт-Петербургским региональным отделением Российского общества дерматовенерологов и косметологов.</p>	
 КАЗАНЬ  12–13 ноября	<p>X Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа. Организуется региональным отделением Республики Татарстан Российского общества дерматовенерологов и косметологов.</p>	