

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

COVID-19

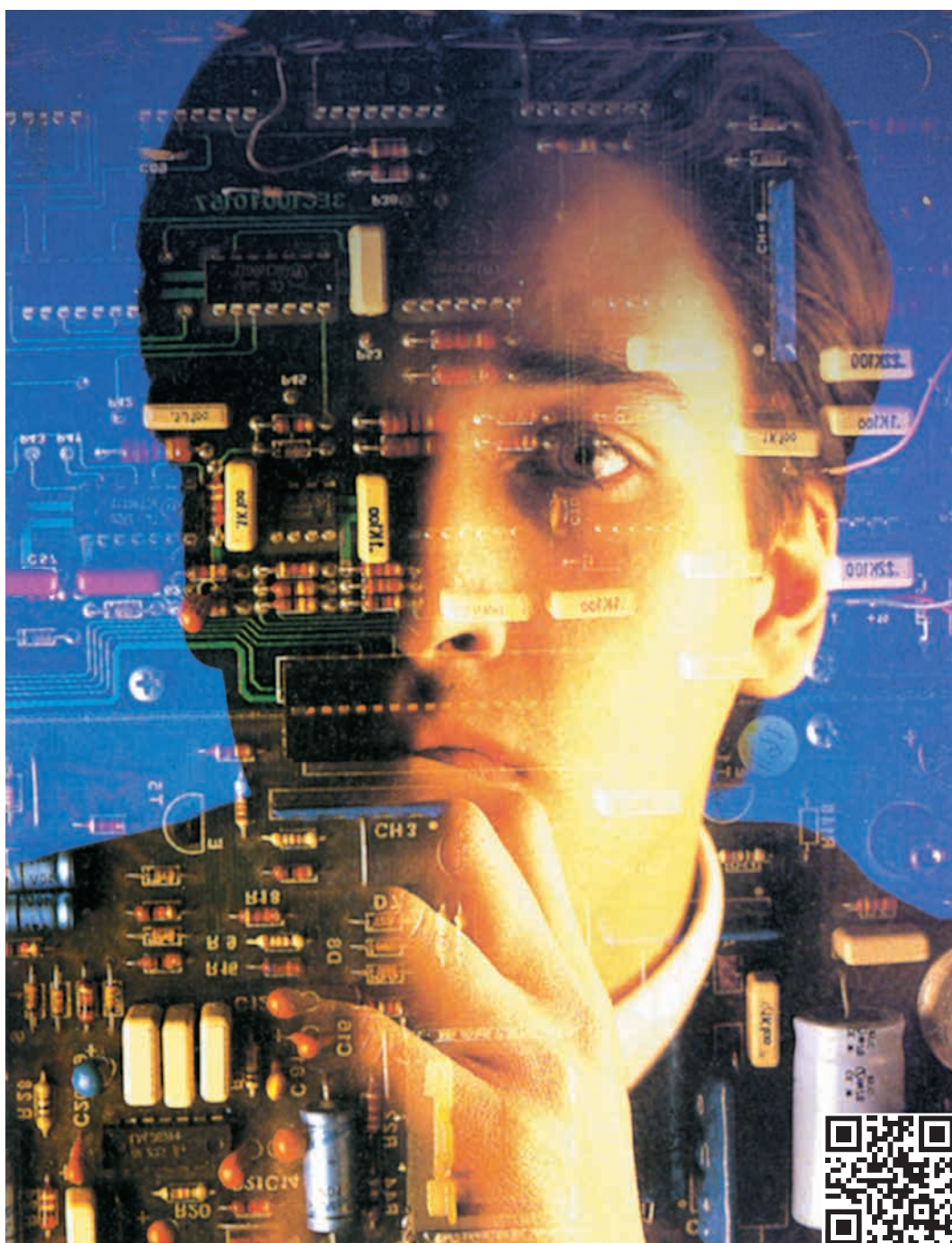
Неиспользованные возможности терапии; потенциальные средства для профилактики и лечения; нужна ли коррекция противоэпилептической терапии; профилактика психотравмы

РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Выбор ингаляционного устройства для пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких; влияние нейтрофильных внеклеточных ловушек на течение ОРВИ; роль адьювантов в составе вакцин против гриппа

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

Роль врача общей практики в улучшении исходов ревматоидного артрита; безопасность фармакотерапии у пациентов с острыми и хроническими суставными болями



PMJ

№ 9, 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

Т.В. Дека

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. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 75 000 экз. Заказ № 279437

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

26.06.2020

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMJ»

Журнал «PMJ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам 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 редколлекцией, 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 пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа 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 наблюдения.

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 строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах 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 на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

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.

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

Содержание

КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Коронавирусная болезнь COVID-19: неиспользованные возможности терапии <i>А.А. Громов, М.В. Кручинина, А.В. Рабко</i>	2
--	---

Острые инфекционные заболевания у детей: превентивные меры и патогенетическая терапия (симпозиум в рамках VI конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням)	7
--	---

Взаимодействие антиэпилептических препаратов и противовирусных средств для лечения COVID-19: нужна ли коррекция противозепилептической терапии? <i>А.А. Холин, Н.Н. Заваденко, Е.А. Холина, А.Н. Заваденко, Ю.Е. Нестеровский</i>	13
---	----

«Коронавирусный синдром»: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19 <i>Н.В. Соловьева, Е.В. Макарова, И.В. Кичук</i>	18
---	----

Применение препарата Тималин® при заболеваниях органов дыхания. Перспективы использования при COVID-19 <i>В.Х. Хавинсон, Б.И. Кузник, В.Г. Стуров, П.А. Гладкий</i>	24
---	----

О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19 <i>О.А. Громова, И.Ю. Торшин, С.И. Малявская, Н.П. Лапочкина</i>	32
---	----

Липосомальный лактоферрин как потенциальное средство профилактики и лечения COVID-19 <i>Габриэль Серрано Санмигель, Ю. Кочергина, А. Альборс, Е. Диаз, М. Ороваль, Г. Уэсо, Х.М. Серрано</i>	39
--	----

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Новые возможности выбора ингаляционного устройства для пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких <i>В.В. Архипов</i>	46
--	----

РЕВМАТОЛОГИЯ

Ревматоидный артрит: роль врача общей практики в улучшении исходов заболевания <i>Н.В. Чичасова, А.М. Лиля, А.Л. Верткин</i>	51
--	----

ГЕРИАТРИЯ

Терапия железодефицитной анемии в гериатрической практике <i>О.Е. Кропова, Т.С. Шиндина, М.Л. Максимов, А.С. Галявич, Е.Б. Александрова</i>	59
---	----

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Современные подходы к лечению острых и хронических болей у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата: фокус на безопасность фармакотерапии <i>Н.В. Чичасова, А.М. Лиля</i>	65
--	----

Фармакотерапия, проверенная временем: от механизмов к клинической эффективности <i>М.Л. Максимов, А.И. Малыгина, А.А. Шикалева</i>	71
--	----

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЛО

Разработка состава, методики получения и стандартизация лекарственного растительного препарата «Марены красильной сироп» <i>М.В. Рыбалко, В.А. Куркин, А.А. Шмыгарева, А.Н. Саньков</i>	77
---	----

Коронавирусная болезнь COVID-19: неиспользованные возможности терапии

К.м.н. А.А. Громов^{1,2}, д.м.н. М.В. Кручинина¹, А.В. Рабко^{1,2}

¹ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

²ООО «Центр профилактики тромбозов», Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Высокая летальность и социально-экономические последствия эпидемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, требуют немедленной разработки эффективных методик терапии. Основными осложнениями коронавирусной инфекции, обуславливающими развитие летального исхода, являются пневмония, дыхательная и полиорганная недостаточность. Анализ клинической, лабораторной и патологоанатомической картины поражения вирусом SARS-CoV-2, по данным литературы, позволяет говорить о наличии в патогенезе больных нарушений микроциркуляции и транспортировки кислорода, гемолиза эритроцитов, интраальвеолярного фибринообразования и микротромбообразования, что укладывается в картину хронического гемолитического микротромбоваскулита и вторичного хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (хронического ДВС-синдрома). Предупреждение данных процессов, превентивная и ранняя терапия, сочетанное применение антикоагулянтов, антиагрегантов эритроцитарного ряда, мембраностабилизирующих препаратов и, возможно, мягких тромболитических препаратов для амбулаторного применения, по мнению авторов, способны предотвратить развитие угрожающих жизни осложнений и снизить смертность пациентов с COVID-19. Предложены ранняя профилактическая терапия антикоагулянтами, антиагрегантами и мембраностабилизирующими препаратами, схема ранней терапии возникшей пневмонии амбулаторными тромболитическими препаратами и антикоагулянтами. Для предотвращения геморрагических осложнений предложены две схемы выявления групп риска геморрагических осложнений и использование тромболитической терапии у данных больных в меньших дозах.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, микротромбозы, нарушения микроциркуляции, антикоагулянтная терапия, антиагреганты, эритроциты, ОРДС.

Для цитирования: Громов А.А., Кручинина М.В., Рабко А.В. Коронавирусная болезнь COVID-19: неиспользованные возможности терапии. РМЖ. 2020;9:2–6.

ABSTRACT

COVID-19: therapy possibilities in reserve

A.A. Gromov^{1,2}, M.V. Kruchinina¹, A.V. Rabko^{1,2}

¹Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics", Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

²Thromboses Prevention Center LLC, Novosibirsk

The high mortality rate and socio-economic consequences of the SARS-CoV-2 epidemic require the immediate development of effective therapies. The main COVID-19 complication, which leads to the fatal outcome, is pneumonia, respiratory and multiple organ failure. According to the literature data, the analysis of the clinical, laboratory and anatomicopathological picture of SARS-CoV-2 damage suggests the presence of the following pathologies in the patient pathogenesis: microcirculation and oxygen transport disorders, erythrocyte hemolysis, interalveolar fibrin formation and microthrombosis, which fits into the picture of chronic hemolytic microthrombovasculitis and secondary chronic disseminated intravascular coagulation (DIC). According to the authors, prophylaxis of these processes, preventive and early therapy, combined use of anticoagulants, antiplatelets of RBC series, membrane-stabilizing medicines and possibly mild thrombolytic drugs for outpatient use can prevent the development of life-threatening complications and reduce the mortality of COVID-19 patients. Early preventive therapy with anticoagulants, antiaggregants and membrane-stabilizing medicines in combination with early treatment regimen for pneumonia with outpatient thrombolytic drugs and anticoagulants were proposed. To prevent hemorrhagic complications, two regimens were proposed to identify risk groups for hemorrhagic complications and the use of thrombolytic therapy in these patients at lower doses.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, microthrombosis, microcirculation disorders, anticoagulant therapy, antiplatelets, red blood cells.

For citation: Gromov A.A., Kruchinina M.V., Rabko A.V. COVID-19: therapy possibilities in reserve. RMJ. 2020;9:2–6.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая летальность и социально-экономические последствия эпидемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, требуют немедленной разработки методик эффективной терапии. Основным осложнением коронавирусной инфекции, обуславливающим развитие летального исхода, является дыхательная и полиорганная недостаточность. В настоящее время для лечения коронавирусной болезни (COVID-19) COVID-19 применяются противовирусные и противовос-

палительные препараты. Для предотвращения развития пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) их эффективность недостаточна. Пневмония и дыхательная недостаточность развиваются у небольшой части пациентов с инфекционным заболеванием COVID-19, но именно эти осложнения определяют катастрофические последствия эпидемии. Противовоспалительная и антивирусная терапия сдерживают развитие процесса и осложнений при локализации процесса в верхних дыхательных

путях. При распространении инфекции на нижние дыхательные пути у ряда пациентов процесс приобретает иной, неконтролируемый характер. Средняя летальность в мире составляет около 3%, умершие пациенты — пациенты с пневмонией.

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ COVID-19

F. Zhou et al. (2020) сообщили, что в первые сутки заболевания у пациентов появлялась лихорадка, на 3-й сут — сухой кашель и боли в горле, на 3–4-е сут развивалась пневмония. Больные поступали в стационар на 7-й день от начала заболевания, на 8-й день развивалась одышка, на 9-й — ОРДС и дыхательная недостаточность. Критическим периодом заболевания считали 16–21-й день заболевания [1]. ОРДС развивался на 7–9-й день заболевания и отмечался у 15–20% больных [2–4].

В качестве факторов риска развития ОРДС при анализе данных 201 пациента отмечались нейтрофилия, повышенный уровень D-димера и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [3], что указывает на вовлечение процессов избыточного свертывания и гемолиза в патогенез ОРДС. Группа исследователей из Университета Нью-Йорка при анализе историй болезни 53 китайских больных с COVID-19 с использованием искусственного интеллекта выявила 3 признака, указывающих на вероятное (70–80%) развитие ОРДС и пневмонии. Это были наличие миалгии, повышенный уровень гемоглобина и легкое повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) [5]. Эти предикторы можно использовать для выявления лиц, нуждающихся в обязательной профилактике развития пневмонии с использованием антикоагулянтов.

С другой стороны, на фоне наличия маркеров тромбообразования (D-димер и продукты деградации фибрина), нарушений коагуляции незначительное повышение уровня АЛТ и повышение уровня гемоглобина относятся к неспецифическим проявлениям синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (хронического ДВС-синдрома) [6]. Миалгии, в свою очередь, сопровождают развитие нарушений кислородного и углеводного обмена с накоплением в тканях лактата [7, 8], развитием тканевого ацидоза и вторичными нарушениями метаболизма. Они характерны для анаэробного гликолиза в условиях дефицита кислорода и гемолиза, что также косвенно свидетельствует в пользу наличия нарушений кровообращения. В пользу гемолиза также говорит наблюдающееся у значительной части больных повышение уровня ЛДГ [1, 4].

По новым данным [9], вирус SARS-CoV-2 способен выделять неструктурные белки *orf1ab*, *ORF10* и *ORF3a*, легко проникающие через клеточную мембрану эритроцита и вытесняющие из порфиринового ядра β -цепи молекулы гемоглобина атом двухвалентного железа. Один атом железа способен транспортировать 4 молекулы кислорода. Таким образом, происходит разрушение гемоглобина внутри эритроцита. Выделяющийся ион железа способствует дальнейшему окислению органических молекул. Возникает гемолитическая и микрогемолитическая анемия. Авторы связывают возникновение дыхательной недостаточности прежде всего с возникшим дефицитом гемоглобина и окислительным повреждением, инициируемым ионами железа, гемолизом. Кроме этих трех неструктурных белков, вытесняющих железо из порфиринового ядра, с гемом способны связываться поверхностный гликопротеин вируса и белок *ORF8*, что

еще более усиливает гемолитический потенциал вируса.

Железо оседает в тканях легких, катализируя окислительные процессы [9, 10]. Косвенным подтверждением этого является повышение уровня ферритина и ЛДГ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), в крови у больных и снижение уровня гемоглобина [8, 10]. При проведении опытов на животных заражение обезьян вирусом SARS-CoV2 приводило к снижению уровня эритроцитов [10]. При патологоанатомическом исследовании у пациентов с COVID-19 отмечено существенное уменьшение размера селезенки [10]. Внутрисосудистый гемолиз относится к процессам, стимулирующим внутрисосудистое свертывание крови [11]. В наиболее тяжелых случаях вероятно участие лактата, подавляющего энергетику эритроцитов и мышечных клеток за счет блокады анаэробного гликолиза (фосфофруктокиназы) [8]. Перекисное окисление, гемолиз и гипоксия приводят к массивному повреждению сурфактанта, но, на основании имеющихся данных, пока этот процесс оценить сложно.

ОРДС и выраженная дыхательная недостаточность у больных COVID-19 развивались стремительно, в течение 1–3 ч. Картина «матового стекла» при компьютерной томографии (КТ) сменялась отеком легких.

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ COVID-19

Патологоанатомическая картина поражения вирусом SARS-CoV-2 драматична. В. Сао описал, что при COVID-19 отмечаются тромбы в мелких сосудах всех органов, не только легких, но также сердца, печени и почек [12].

По данным, опубликованным исследователями из г. Ухань, одним из основных маркеров, ассоциированным с развитием летального исхода, является высокий уровень D-димера и продуктов деградации фибриногена [1–3, 12–14]. По данным наблюдения 191 пациента с пневмонией, уровень D-димера более 1000 нг/мл при поступлении пациента в стационар ассоциирован с 18-кратным увеличением вероятности смерти пациента [2]. Уровень D-димера увеличивался у больных с дыхательной недостаточностью и был максимальным у больных с летальным исходом [6, 13]. У пациентов с летальным исходом показатель D-димера непрерывно увеличивался в динамике наблюдения.

При проведении компьютерной томографической ангиографии (КТА) легочной артерии у небольшой группы пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 (25 из 1008 поступивших в стационар), у 10 пациентов были обнаружены признаки острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [15], преимущественно ТЭЛА мелких ветвей.

Средний уровень D-димера повышался у всех пациентов, однако для больных ТЭЛА был характерен высокий уровень D-димера (11,07 мг/мл) при меньшем увеличении среднего уровня D-димера (2,44 мг/мл) у больных с пневмонией. По всем остальным клиническим и лабораторным характеристикам эти группы больных не различались, возможно, потому, что нарушения кровотока были характерны для обеих групп. 20 пациентов из обеих групп получали антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином в умеренных дозах (эноксапарин 0,6 мг/кг каждые 12 ч), продемонстрировав снижение содержания D-димера у всех больных.

При ретроспективной оценке историй болезни 138 больных COVID-19 тромбозы глубоких вен нижних конечностей выявлены у 4 пациентов (2,9%), у 1 пациента отмечено кровотечение [16]. При анализе состояния 81 пациента с тяжелой формой пневмонии при COVID-19 частота тромбозов глубоких вен составила 25% [16].

Обнаружены лабораторные и клинические признаки развития ДВС-синдрома у 71% пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, поступивших в стационар [3]. ДВС-синдром не достигал стадии декомпенсации, завершаясь развитием множественных микротромбозов и интраальвеолярного фибринообразования. Лабораторные показатели у 71,4% пациентов с летальным исходом соответствовали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания, в то же время среди выживших аналогичные сдвиги отмечены у 0,6% больных [14]. В другом исследовании коагулопатия отмечалась у 50% умерших пациентов и у 7% выживших [1].

Клинические проявления поражения сердца, печени, почек, центральной нервной системы (ЦНС) у большинства больных пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, были неспецифичны и соответствовали вторичным гипоксическим изменениям, характерным для развития дыхательной недостаточности [1–4, 11, 17–19].

Сдвиги активности коагулограммы носили умеренный характер. У меньшей части пациентов отмечалась гиперкоагуляция по показателям активированного частичного тромбoplastинового и протромбинового времени, более часто отмечалась дискоагуляция. Удлинение протромбинового времени отметили у 30% [11] и 62% пациентов [20]. У 26% пациентов отмечалась гиперфибриногенемия.

Уровень тромбоцитов у пациентов с COVID-19 снижается до нижнего уровня референсных значений ($171\text{--}160 \times 10^9/\text{л}$), обеспечивая достаточную защиту от геморрагических осложнений [2, 21]. Тромбоцитопения описана в 5–42% случаев, в среднем, по данным метаанализа, отмечалась у 36% больных [18, 19, 21]. С учетом участия тромбоцитов в противовирусной защите это естественная динамика процесса. Легкая тромбоцитопения потребления характерна для течения хронического ДВС-синдрома [12]. Тромбоцитопения (ниже $100 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась у 5% пациентов [2]. Среди клинических симптомов течения вирусной инфекции COVID-19 не отмечаются признаки геморрагических осложнений [2, 11, 14, 19, 20].

При метаанализе 9 публикаций, содержащих данные 1779 больных COVID-19, легкая тромбоцитопения ($140 \times 10^9/\text{л}$, среднее снижение на $31 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась у больных с более тяжелым течением и была ассоциирована с риском смертности и тяжелых осложнений с 5-кратным относительным риском (отношение рисков 5,1) [21]. У погибших больных отмечалось еще более выраженное снижение количества тромбоцитов ($123 \times 10^9/\text{л}$, среднее снижение на $48 \times 10^9/\text{л}$).

Принципы терапии ДВС-синдрома

В основе принципов терапии ДВС-синдрома и венозных тромбозов, разработанных З.С. Баркаганом и соавт., лежат антикоагулянтная и антиагрегантная терапия [12].

Высока вероятность снижения смертности и случаев дыхательной недостаточности у больных пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, при использовании антикоагулянтной и мягкой тромболитической терапии. Ожи-

дается уменьшение числа пациентов с фиброзом легких и дыхательной недостаточностью после выздоровления от COVID-19-пневмонии.

Применение антикоагулянтной терапии гепарином в профилактических дозах (50 ЕД на 1 кг веса болюсом и постоянная инфузия) у крайне тяжелых пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, для обеспечения мембранной оксигенации крови сопровождалось положительным эффектом [4]. Однако клиники в г. Ухань использовали гепарин у ограниченного числа пациентов (9%), прежде всего у больных вирусным гепатитом С и с дыхательной недостаточностью III степени [4, 11, 13]. В результате в достаточной степени оценить эффективность применения антикоагулянтов (по данным китайских специалистов) пока не представляется возможным. При использовании антикоагулянтов у 3 больных с ТЭЛА мелких ветвей отмечено полное или частичное растворение тромбов [15], документированное данными КТА.

В клинике Tongji г. Ухань [22] низкомолекулярные гепарины в профилактических дозах применялись у 99 из 449 пациентов с COVID-19 с момента поступления в госпиталь (7-е сут). По показателям 28-дневной смертности группы пациентов не отличались, однако при оценке в группе пациентов с полиорганной недостаточностью и в группе с уровнем D-димера более $3,0 \text{ мкг/мл}$ (вероятно наличие тромбозов) отмечалось заметное снижение смертности. Данных о применении антикоагулянтов в лечебных дозах и о применении с первых дней заболевания пока нет.

Гепарин имеет длинные неразветвленные цепи сульфатированных гетерополисахаридов. За счет сульфатных и карбоксильных групп молекула гепарина имеет мощный отрицательный заряд, наличие которого позволяет адгезировать ДНК- и РНК-содержащие вирусы, и даже инактивировать некоторые из них. Молекула гепарина, сорбируясь на мембране клеток, способна защищать эндотелий и поврежденные эритроциты. В условиях атаки гемолитического вируса это свойство может иметь важное значение.

Мощные тромболитические препараты для терапии ОРДС использовали в одном клиническом исследовании, проведенном в 2001 г. с использованием активаторов плазминогена урокиназы и стрептазы. Из 20 больных выжило 30% [23]. В настоящий момент в 3 клиниках США одобрено проведение испытания рекомбинантного тканевого активатора плазминогена у критически тяжелых больных с попыткой лизировать внутрисосудистые тромбы [23].

Антиагреганты использованы в одном исследовании [20]. По данным наблюдения за 12 пациентами с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, отмечен позитивный эффект антиагрегантной профилактической терапии дипиридамолом (150 мг/сут). Наряду с положительной клинической динамикой у 11 пациентов авторы отметили умеренное замедление роста уровня D-димера у пациентов (сглаживающий эффект). Один из пациентов умер. В исследовании *in vitro* была выявлена умеренная способность дипиридамола подавлять репликацию вируса SARS-CoV-2. Авторы отмечают, что уменьшение репликации было более слабым, чем при назначении хлорохина.

В связи с доминированием в патогенезе ОРДС и пневмонии, вызванной COVID-19, снижения доставки кислорода, связанной с внутриэритроцитарными и микроциркуляторными нарушениями,

а также внутрисосудистого свертывания, гемолиза эритроцитов, микротромбообразования в сосудах легких и интраальвеолярного фибринообразования клиническая и лабораторная картина укладывается в рамки хронических гемолитических микротромбоваскулитов и вторичного хронического ДВС-синдрома.

Необходимы опережающее, превентивное применение антитромботической терапии и индивидуализированный подход. В настоящее время клиническое течение COVID-19 в недостаточной степени зависит от терапии. Скрытое течение заболевания и внезапное стремительное развитие дыхательной недостаточности не позволяют врачу выстроить адекватную защиту пациента. Превентивный подход позволяет передать инициативу в руки врача.

Возможности терапии COVID-19

Подходы к терапии COVID-19

Мы считаем, что в терапии COVID-19 целесообразно придерживаться следующих принципов:

1. Превентивный подход. Большим пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, необходимо проведение **ранней** антикоагулянтной и антиагрегантной терапии для предотвращения развития ОРДС и хронического ДВС-синдрома, защиты эритроцитарных мембран и эндотелия. Динамика развития заболевания позволяет начинать ее проведение до развития пневмонии, уже в 1–2 сут развития заболевания.
2. Использование **лечебных** доз антикоагулянтов (нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов) для профилактической терапии. Профилактические дозы целесообразно применять лишь у пациентов с риском геморрагических осложнений.
3. Применение препаратов, защищающих эритроциты и обеспечивающих микроциркуляторный кровоток, у всех пациентов с 1-го дня. Целесообразны антиагреганты эритроцитарной направленности (продолжительные формы пентоксифиллина), препараты метаболической защиты и мембраностабилизаторы (эссенциальные фосфолипиды, препараты магния, витамины В₆, В₂, дигидрокверцетин).
4. Для предупреждения и лечения ОРДС, ДВС-синдрома необходимо применение нефракционированного гепарина в лечебных дозировках; желателно продолжительное внутривенное введение через систему инфузومات или использование иммобилизованного фибринолитического препарата. Их применение целесообразно с ранних сроков у пациентов с заболеванием средней тяжести и тяжелых, а также у пациентов из группы риска. Необходимо комбинировать указанные препараты с антиагрегантами и мембраностабилизаторами, особенно при развитии пневмонии.
5. Обязательно использование комбинированной антитромботической терапии у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких. У этой группы увеличить дозу эссенциальных фосфолипидов до стандартной и вводить препараты, нанося их на слизистую полости рта.
6. Использование тромболитических препаратов рекомбинантных тканевых активаторов плазминогена возможно лишь у больных с полиорганной недоста-

точностью при неэффективности иной терапии, учитывая высокий риск развития осложнений при применении препаратов этой группы.

7. Целесообразно переливание растворов глюкозы в составе инфузионной терапии для снижения интенсивности гемолиза и поддержания энергетического обмена. Необходимо исключить из состава инфузионной терапии препараты, содержащие лактат, ввиду возможной блокады гликолиза.
 8. Маркером высокого риска неблагоприятного исхода следует считать уровень D-димера более 1000 нг/мл. Пациенты данной группы должны получать антитромботическую терапию в максимально возможных дозах. Интенсивность свертывания крови и воспалительной реакции на остrote процесса снижает риск геморрагических осложнений.
 9. В качестве факторов риска развития ОРДС, кроме старшего возраста и наличия хронических заболеваний, следует учитывать повышение уровня нейтрофилов, D-димера, ЛДГ, умеренное увеличение активности АЛТ, снижение уровня тромбоцитов, появление миалгий.
 10. Выявление групп риска возможных геморрагических осложнений должно проводиться по шкалам риска. Также необходим мониторинг артериального давления. У пациентов с выявленным риском геморрагических осложнений возможен отказ от применения комбинации антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, ограничение терапии применением низкомолекулярных гепаринов.
 11. При снижении числа тромбоцитов до $140\text{--}160 \times 10^9/\text{л}$ целесообразно применение низкомолекулярных гепаринов, дополнительно возможен лабораторный контроль с применением гемолизат-агрегационного теста и лейкоцитарно-тромбоцитарного теста [22]. Снижение уровня тромбоцитов до уровня $100 \times 10^9/\text{л}$ и ниже не требует отмены низкомолекулярных гепаринов, уровень тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ требует корректировки дозы гепарина.
- Мы имеем опыт консультирования и лечения более 100 000 пациентов с тромботическими нарушениями и нарушениями гемостаза, включая 3000 пациентов с гемолитическими и микрогемолитическими нарушениями, что позволяет предполагать возможность широкого применения комбинации антиагрегантов и антикоагулянтов для снижения смертности пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Ранняя профилактика нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами необходима у больных старшей возрастной группы, у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, онкологическими заболеваниями и хроническими ревматологическими заболеваниями, заболеваниями с нарушением функции печени и почек, аллергическими заболеваниями.

Риск геморрагических осложнений

Ожидается низкий риск геморрагических осложнений. Врачам не следует опасаться их при стандартной антикоагулянтной терапии и терапии иммобилизованными фибринолитическими препаратами.

Риск геморрагических осложнений имеется лишь у небольшой группы населения и не должен влиять на возможность предотвращения летальных осложнений. Вероятная частота тромбоцитопатии в популяции Европы — 3% населения. Ожидаемая частота снижения

активности фактора фон Виллебранда (субклинической и клинической) составляет 2% [24]. У 2% пожилого населения можно ожидать носительство церебральных сосудистых аневризм [12].

Риск развития геморрагических осложнений можно и целесообразно выявить до назначения терапии. У данной группы пациентов следует рассмотреть возможность использования меньших, профилактических доз препаратов.

Для выявления этой небольшой группы риска геморрагических осложнений целесообразно использовать Шкалу риска кровотечений HAS-BLED Score [25] и простой опросник Центра профилактики тромбозов [24]:

- Были ли у Вас самопроизвольные носовые кровотечения в детстве и юности?
- Ощущаете ли Вы иногда привкус крови при чистке зубов?
- Возникали ли у Вас самопроизвольно синяки (экхимозы)?
- Имели ли вы менструальные кровотечения более 5 дней? Как часто?

При наличии в анамнезе проявлений кровоточивости возможно проведение оценки риска геморрагических осложнений с использованием лабораторной диагностики (гемолизат-агрегационный тест, тест лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации) [24]. В экстренных случаях для оценки риска кровоточивости можно использовать длительность кровотечения по Дьюку и пробу Кончаловского — Румпель — Леде (щипковый тест) у постели больного [24].

При применении нефракционированного гепарина у небольшой части пациентов возможно развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Прежде всего это пациенты с аллергическими процессами в анамнезе или с наличием гемолиза. У данных пациентов целесообразно применение низкомолекулярных гепаринов с минимальной молекулярной массой или иммобилизованного фибринолитического препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом возможно проведение терапии пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, с учетом принципов терапии хронических гемолитических микротромбоваскулитов, блокады микроциркуляции и вторичного хронического ДВС-синдрома. Предотвращение фибринообразования в альвеолах и микротромбообразования в сосудах дает возможность предотвратить развитие дыхательной недостаточности и летального исхода, в последующем облегчает реабилитацию пациентов.

Литература

1. Zhou F, Yu T, Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; pii: S0140-6736 (20) 30566-3. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30566-3 [Epub ahead of print].
2. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel corona-virus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736 (20) 30183-5.

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

09/09/20

10:00 – 18:00

МКЗ, здание Правительства Москвы
Москва, Новый Арбат, 36

Организаторы:

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ

Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР)

XXIX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Научный руководитель:

Минушкин Олег Николаевич

д.м.н., профессор, кафедра терапии и гастроэнтерологии
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» (ЦГМА) УД Президента РФ, вице-президент
Научного общества гастроэнтерологов России

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва, Большой Каретный пер., 7
+7 495 699 14 65 www.medq.ru
+7 495 699 81 84 info@medq.ru

Острые инфекционные заболевания у детей: превентивные меры и патогенетическая терапия

20 мая 2020 г. в Санкт-Петербурге в рамках VI конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням состоялся симпозиум «Петровакс Фарм». Почетным председателем конгресса стал ведущий эксперт в области инфекционных болезней, советник директора по инновациям ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, академик РАН, профессор, лауреат Государственной премии и премий Правительства Российской Федерации в области науки и техники, именных премий АМН СССР и РАМН д.м.н., профессор Валентин Иванович Покровский.

Целями конгресса члены Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням видели содействие национальным и региональным общественным организациям, участвующим в борьбе с инфекционными болезнями, а также поддержание высокого научно-методического и технологического уровня изучения инфекционных заболеваний, их профилактики, диагностики и лечения.

Аудиторию участников мероприятия составили ведущие специалисты в области инфекционных болезней, анестезиологии и реаниматологии, микробиологии, бактериологии, вирусологии, эпидемиологии, аллергологии, иммунологии, вакцинопрофилактики. В рамках конгресса при поддержке компании «НПО Петровакс Фарм» прошел симпозиум на тему: «Острые инфекционные заболевания у детей: превентивные меры и патогенетическая терапия». Сопредседателями симпозиума выступили А.Н. Галустян, к.м.н., заведующая кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и С.М. Харит, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. На симпозиуме прозвучали доклады на темы: «Терапия инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: метаанализ результатов клинических исследований», «Влияние нейтрофильных внеклеточных ловушек на течение ОРВИ», «Роль адьювантов в составе вакцин против гриппа».



Горелов Александр Васильевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в своем выступлении представил **результаты метаанализа контролируемых клинических исследований препарата**

Полиоксидоний® в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей.

Согласно государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) составила 20 985,88 на 100 тыс. населения. Дети в возрасте до 6 лет переносят ОРИ в 5 раз чаще взрослых, из общего числа переболевших дети в возрасте 1–2 лет составили 112 987,86 случая на 100 тыс. детей, 3–6 лет — 106 996,16 случая на 100 тыс. детей [1].

Ведущее значение в патогенезе ОРИ и гриппа имеет синдром общей интоксикации, проявляющийся лихорадкой, ознобом, головной болью, болью в мышцах и суставах, слабостью. Важную роль в развитии данного симптома играют токсины как экзогенной (бактериальные, вирусные, грибковые), так и эндогенной природы (липополисахариды [ЛПС], продукты дегградации клеток пораженных инфекцией тканей).

Интоксикация сопровождается нарушением реологии крови, дегидратацией, повышением температуры тела, сердечно-сосудистыми нарушениями, а возможным ее исходом может быть инфекционно-токсический или гиповолемический шок. Стратегия ведения пациента с ОРИ

должна быть нацелена не только на снятие симптомов, но и на ликвидацию звеньев патогенеза синдрома общетоксической интоксикации. Необходимо обеспечить снижение уровня экзо- и эндотоксинов, с одной стороны, за счет их сорбции и удаления из организма, с другой стороны — за счет предупреждения их формирования, т. е. обеспечивая гибель и элиминацию инфекционного возбудителя и подавление образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ). Одновременно с этим необходим контроль над продукцией провоспалительных цитокинов, с которыми связано развитие «цитокинового шторма».

Инфекционный токсикоз — это неспецифический клинический симптомокомплекс, развивающийся в организме в ответ на воздействие инфекционного агента с нарушением гомеостаза и сознания. Нарушение сознания отличает инфекционный токсикоз от интоксикации [2].

Можно выделить два периода течения токсикоза.

1. Период генерализованной реакции, который имеет следующие варианты:
 - ♦ токсикоз с энцефалитическим синдромом;
 - ♦ токсическая энцефалопатия — нейротоксикоз;
 - ♦ кишечный токсикоз;
 - ♦ токсикоз с обезвоживанием (токсикоз с интестинальным синдромом);
 - ♦ токсикоз Кишша (гипермотильный токсикоз);
 - ♦ молниеносная форма токсикоза;
 - ♦ синдром Уотерхауса — Фридериксена (токсикоз с острой надпочечниковой недостаточностью).
2. Период локализации патологического процесса, который имеет следующие варианты:
 - ♦ синдром Рея (токсикоз с печеночной недостаточностью);
 - ♦ синдром Гассера / гемолитико-уремический синдром (токсикоз с острой почечной недостаточностью);
 - ♦ токсикосептическое состояние.

Клинические проявления инфекционного токсикоза, по мнению профессора А.В. Горелова, зависят от характера инфекционного процесса и его этиологии.

Установлено, что интоксикация организма при инфекционном процессе усугубляется неадекватной реакцией нейтрофилов в ответ на патоген, исходом которой является образование суицидальных НВЛ [3].

Поражение иммунокомпетентных клеток при вирусных инфекциях сопровождается нарушением работы эпителия респираторного тракта, уменьшением количества Т-клеток, нарушением их функции, гиперактивацией В-клеток, снижением функциональной активности фагоцитов и плазматических клеток, увеличением содержания Т-reg-клеток [2]. Таким образом, эффективность клеточной составляющей иммунной системы снижается, а стратегия ведения пациентов с ОРВИ должна быть направлена как на снятие симптомов, таких как снижение температуры, уменьшение головной боли, боли в мышцах, так и на купирование интоксикации [2].

Крайне важно для достижения контроля над воспалением при ОРВИ, помимо снижения интоксикации, добиться элиминации возбудителя и продуктов его жизнедеятельности, восстановления структуры и функций поврежденных органов и тканей.

Для этих целей в отношении симптоматической и этиотропной терапии в настоящее время существуют обоснованные рекомендации, основанные на убедительной доказательной базе клинических исследований. Что касается патогенетически обоснованной детоксицирующей терапии, то рекомендации ограничиваются обильным питьем и, при необходимости, проведением инфузионной терапии с целью нормализации водно-электролитного, кислотно-щелочного баланса организма и коррекции патологических потерь жидкости организмом или их предотвращения [4]. Особое место в терапии пациентов с ОРВИ занимает иммунокоррекция, в связи с чем А.В. Горелов представил **азоксимера бромид** — препарат с высоким профилем безопасности, который обладает комплексным действием: иммуномодулирующим, детоксицирующим и противовоспалительным [4]. Иммуномодулирующее действие связано с повышением фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов [5, 6], ускорением созревания дендритных клеток и их миграцией в лимфоидные органы с последующим развитием адаптивного иммунного ответа, сопровождающегося высоким уровнем продукции антител и нормализацией показателей Т-клеточного звена (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), повышением активности натуральных киллеров, снижением образования НВЛ [7]. Выраженные детоксицирующие

свойства обусловлены высокой абсорбционной способностью азоксимера бромида, благодаря которой он способен связывать токсины и выводить их из организма. Противовоспалительное действие связано с нормализацией синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, снижением синтеза IL-6.

Профессор А.В. Горелов представил результаты метаанализа данных клинических исследований, целью проведения которого была обобщенная оценка клинической эффективности азоксимера бромида при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей и подростков [4].

Первым этапом был проведен поиск всех клинических исследований препарата азоксимера бромид в русскоязычных и международных источниках в электронных базах данных, таких как: PubMed, Embase, Cochrane Library, eLibrary, научная электронная библиотека «Киберленинка». Поиск осуществлялся с использованием ключевых слов: «азоксимера бромид», «инфекция дыхательных путей» и «дети» (до марта 2019 г.). В результате поиска исследований и последующего их анализа были отобраны пять клинических исследований (табл. 1), включавших данные 540 пациентов в возрасте 3–18 лет, соответствовавших критериям отбора:

- ♦ сравнительные контролируемые клинические исследования инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей;
- ♦ участники: дети с диагнозом «респираторные инфекционно-воспалительные заболевания: ОРВИ, ОРЗ, пневмония» в возрасте от 3 до 18 лет;
- ♦ путь введения препарата — пероральный, сублингвальный или интраназальный;
- ♦ время начала приема исследуемого препарата: с первого дня в составе комплексной терапии;
- ♦ в исследовании должны сравниваться применение стандартной симптоматической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (с применением плацебо или без него) и применение азоксимера бромида на фоне стандартной симптоматической терапии;
- ♦ критерии оценки эффективности, используемые в исследовании: сроки нормализации температуры тела, продолжительность отдельных симптомов респираторных инфекционно-воспалительных заболеваний.

Основную группу составили 334 пациента с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей,

Таблица 1. Характеристики клинических исследований, включенных в метаанализ

Исследование	Размер выборки (Т/С)	Диагноз	Конечные точки	Возраст пациентов (лет)
Вавилова В.П. (2015) [6]	84+83/40	ОРВИ	1, 3, 4, 5	3–6
Маланичева Т.Г. (2018) [8]	30/25	Среднетяжелые формы внебольничной пневмонии у часто болеющих ОРЗ детей	2	3–7
Харламова Ф.С. (2013) [9]	52/46	ОРВИ с явлениями острого ларинготрахеобронхита средней степени тяжести	2, 5	3–14
Харит С.М. (2017(1)) [10, 11]	20/20	ОРЗ на фоне частых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей (более 5 раз в год)	1, 2	12–18
Харит С.М. (2017(2)) [10, 12]	65/65	ОРВИ	1, 3, 4	3–14

Примечание. Т – группа тестируемого препарата (основная группа); С – контрольная группа. Конечные точки: 1 – средние сроки нормализации температуры тела, 2 – длительность лихорадки и интоксикации, 3 – длительность головной боли, 4 – длительность боли в суставах и мышцах, 5 – продолжительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей.

которым был назначен азоксимера бромид в составе комплексной терапии; 206 человек составили группу контроля.

Полученные результаты статистического анализа показали значимые, имеющие клиническое значение различия по срокам нормализации температуры тела при сравнении группы терапии азоксимера бромида с контрольной группой, как при применении модели случайных эффектов (обобщенная разница составила 1,92 дня в пользу терапии исследуемым препаратом; 95% доверительный интервал [ДИ] -3,16; -0,67), так и при использовании модели фиксированных эффектов (обобщенная разница 1,4 дня в пользу применения исследуемого препарата; 95% ДИ -1,65; -1,15) [4].

Применение азоксимера бромида приводило к уменьшению длительности лихорадки и интоксикации по сравнению с показателями у пациентов из контрольной группы (обобщенная разница составила 0,73 дня в пользу применения исследуемого препарата (95% ДИ -0,81; -0,65) [8–11], сокращению продолжительности головной боли (обобщенная разница -0,53 дня, 95% ДИ -0,91; -0,15) [4, 6, 10, 12], боли в суставах и мышцах на 1,59 дня в сравнении с контрольной группой (обнаруженное различие статистически значимо, 95% ДИ -2,19; -1,003), а также снижению продолжительности клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей на 1,23 дня в сравнении с контрольной группой; обнаруженное различие статистически значимо (95% ДИ 1,32; 1,14).

Таким образом, включение азоксимера бромида в комплексное лечение респираторных заболеваний позволяет лучше контролировать симптомы интоксикации, снижать тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса, оказывая положительное влияние на иммунные механизмы и практически не вызывая при этом побочных эффектов.

Профессор А.В. Горелов подчеркнул, что позитивные эффекты, зафиксированные в данном исследовании, послужили основанием того, что Полиоксидоний® (азоксимера бромид) одобрен Минздравом России для проведения международного многоцентрового плацебо-контролируемого клинического исследования (ММКИ) III фазы в лечении COVID-19.



Профессор Университета Монпелье и Института рака св. Екатерины (Франция) иммунолог Жан-Франсуа Росси выступил с докладом, в котором отметил, что в терапии COVID-19 необходимо учитывать потребность в комплексной терапии для этих пациентов. Для этого имеется ряд препаратов, в т. ч. широко известные иммуноадьюванты. Они используются в вакцинах, а также при определенных обстоятельствах для пациентов в качестве терапии. Одним из них является азоксимера бромид, разработанный российской фармацевтической компанией «НПО Петровакс Фарм», который может быть как компонентом вакцины, так и использоваться для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний. Подобные препараты активируют созревание дендритных клеток, которые за-

действованы в презентации антигена. Они не токсичны для НК-клеток, повышают их способность к дегрануляции, что является критически важным в противовирусном иммунном ответе.

Жан-Франсуа Росси отметил, что допустимо использование азоксимера бромида для лечения различных инфекционных заболеваний. Этот препарат был применен в таких странах, как Словакия и Россия, в т. ч. получен первый успешный опыт его применения в Словакии при коронавирусной инфекции COVID-19. На сегодняшний день международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое адаптивное рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Полиоксидоний®, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 6 мг, в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 стартовало в России. Заявка на проведение клинического исследования препарата у пациентов с COVID-19 рассматривается в Министерстве здравоохранения Франции, готовится подача документов в Словакии. Жан-Франсуа Росси подчеркнул, что возлагает большие надежды на результаты исследования и ожидает возможности подтвердить, что азоксимера бромид способен укрепить иммунитет и помочь в борьбе с коронавирусной инфекцией.



Президент Словацкого общества инфекционистов, член Национальной кризисной клинической команды и советник премьер-министра по COVID-19 профессор Павол Ярчушка представил данные о заболеваемости и смертности от коронавирусной инфекции в Словакии. Профессор Павол Ярчушка отметил, что в Словакии на 20 мая 2020 г. самая низкая заболеваемость и смертность от данной инфекции в Европе. Так, заболеваемость составила 267 случаев на 1 млн населения, а смертность — 5 случаев на 1 млн населения. Данные показатели могут объясняться тем, что еще до выявления первого пациента в Словакии была создана национальная команда врачей-клиницистов, разработаны клинические рекомендации по комплексному ведению пациентов с COVID-19, которые обновляются еженедельно. Созданы эпидемиологические инструменты и способы оценки, достаточное количество инструкций и рекомендаций как для госпитализированных, так и для пациентов, получающих медицинскую помощь амбулаторно, для лабораторных исследований, для оценки эпидемиологических показателей, а также для широких масс населения. Клинические рекомендации по комплексному ведению пациентов с COVID-19 включают азоксимера бромид в дозе 12 мг/сут внутримышечно.

Профессор Павол Ярчушка отметил работу Войтеха Тона из Брно, которая посвящена иммунному ответу, COVID-19 и применению азоксимера бромида при коронавирусной инфекции.

В Словакии в настоящее время используется опросник для проспективной оценки результатов лечения пациентов с COVID-19 с применением азоксимера бромида. Также ведется активная подготовка к запуску многоцентрово-

го рандомизированного двойного слепого клинического исследования, результаты которого в дальнейшем будут использованы для регистрации препарата в Европейском агентстве лекарственных средств.



Продолжила симпозиум **Анна Николаевна Галустян**, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО СПбГПУ Минздрава России, выступившая с докладом о влиянии нейтрофильных внеклеточных ловушек на течение острой респираторной инфекции.

А.Н. Галустян отметила, что в течение последних десятилетий ОРВИ стали протекать достаточно специфично. В ситуации с появлением нового респираторного вируса SARS-CoV-2, вызывающего заболевание COVID-19 различной степени тяжести у пациентов разных возрастных групп и с сопутствующей патологией, продемонстрирована ведущая роль защитных иммунных механизмов у каждого отдельно взятого индивидуума и популяции в целом. Исторически нейтрофильные гранулоциты, составляющие от 50 до 70% популяции лейкоцитов, рассматривались в качестве клеток системы врожденного иммунитета против широкого спектра микроорганизмов [13]. В процессе развития инфекционного воспаления нейтрофилы в зависимости от природы сигнала активации и стоящих перед ними эффекторных задач используют различные стратегии антимикробной защиты (рис. 1) [14]: фагоцитоз, дегрануляция и нетоз, протекающий с формированием НВЛ, с помощью которых осуществляется противобактериальная, противогрибковая и противовирусная защита организма. Нетоз был открыт в 2004 г. Volker Brinkmann et al. и представляет собой основной тип клеточной смерти нейтрофилов наравне с апоптозом и некрозом. Нетоз может протекать по двум сценариям: суицидальному, сопровождающемуся гибелью нейтрофилов, и прижизненному, без гибели нейтрофилов [15]. При нетозе нейтрофил проходит следующие стадии:

- 1) деконденсации хроматина;
- 2) наработки активных форм кислорода (АФК);
- 3) дегрануляции;
- 4) выброса ДНК-сети (ДНК-ловушки), связанной с АФК, гистонами, миелопероксидазой и другими молекулами, повреждающими патоген.

Патогены «запутываются» в сетях и гибнут. Нейтрофильные ДНК-ловушки связаны с патогенезом различных состояний, таких как сепсис, ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания. Другие клетки крови, такие как моноциты, эозинофилы, базофилы, также имеют подобный механизм, называемый этозом (от англ. ETosis (от ET — Extracellular Trap)) [16].

Помимо защитного действия компоненты НВЛ могут оказывать повреждающее действие на собственные клетки организма.

Некоторые вирусы, отметила А.Н. Галустян, стимулируют образование НВЛ, вместе с тем в процессе эволю-

ции многие возбудители респираторных инфекций развили способность уклонения от воздействия НВЛ. В этой ситуации НВЛ становится бесполезной против возбудителя, при этом вещества, содержащиеся в НВЛ, токсичны не только для инфекционных агентов, но и для собственных клеток организма. Токсичные компоненты НВЛ повреждают эндотелий сосудов, что приводит к повышению их проницаемости. НВЛ могут вызвать повреждение эпителия дыхательных путей и воспалительные реакции, индуцировать образование слизи, усилить гиперсекрецию и ремоделирование дыхательных путей, вызывая усиление аллергического воспаления, что ведет к нарастанию симптомов воспаления и утяжелению течения ОРВИ и гриппа [17]. НВЛ в сочетании с индуцированной нейтрофилами продукцией слизи приводят к обструкции дыхательных путей и дыхательной недостаточности [18].

L. Zhu et al. (2018) показывают, что у пациентов с тяжелым течением гриппа наблюдается повышение уровня НВЛ в плазме в сравнении с данным показателем у пациентов с гриппом умеренной степени тяжести. Высокий уровень НВЛ коррелирует с тяжестью заболевания. Таким образом, НВЛ может быть ключевым фактором прогнозирования неблагоприятного исхода у данной группы пациентов [19].

Большинство наблюдений свидетельствуют, что баланс между положительной защитной и отрицательной цитотоксической ролью НВЛ смещается в сторону последней. Это делает НВЛ мишенью при разработке новых подходов к лечению и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта [7]. Идеальным является такой вариант, при котором нивелируются патогенные, но сохраняются защитные, положительные свойства нейтрофилов. Азоксимера бромид удовлетворяет таким требованиям, т. к. проявляет эффективность при инфекционно-воспалительных заболеваниях вирусной, бактериальной и грибковой этиологии. Азоксимера бромид подавляет формирование НВЛ и стимулирует фагоцитоз (рис. 1) [20].

Б.В. Пинегин и соавт. (2019) показали, что *in vitro* азоксимера бромид способен подавлять формирование НВЛ, снижая способность активированных нейтрофилов выделять макромолекулярные комплексы, которые состоят из ДНК и гранулярных, ядерных и цитоплазматических белков, в т. ч. антимикробных, одинаково токсичных как для прокариотических, так и для эукариотических клеток [7]. Подавление формирования НВЛ повышает активность фагоцитоза, снижая инфекционную нагрузку благодаря противовоспалительному и детоксицирующему эффекту, а также облегчает тяжесть течения процесса. Этот механизм действия азоксимера бромида объясняет его клиническую эффективность в терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта [7], а использование противовирусной и иммуномодулирующей терапии, как известно, является основной стратегией лечения респираторных вирусных инфекций [21].

А.Н. Галустян привела результаты исследования Е.И. Исаевой (2019), согласно которым противовирусный эффект азоксимера бромида в отношении риновируса, размножение которого происходит преимущественно на слизистой носоглотки [22], обосновывает местное применение данного препарата (интраназально или подъязычно) в стартовой терапии ОРВИ, сопровождающейся катаральными явлениями в области носоглотки. Активность в отноше-

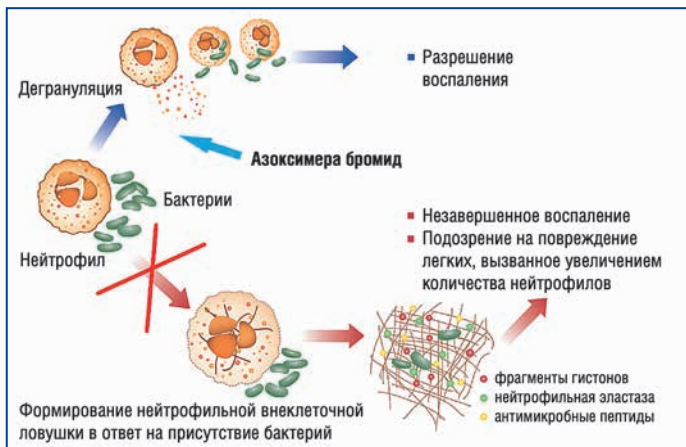


Рис. 1. Механизм действия азоксимера бромид

нии метапневмовируса, парагриппа, гриппа А и В, обладающих высокой тропностью к слизистой оболочке нижних отделов респираторного тракта [23], обосновывает применение парентеральных, пероральных и ректальных лекарственных форм азоксимера бромид, обеспечивающих системный эффект. Системное действие препарата также оправдано при выраженной интоксикации и частых рецидивирующих инфекциях, а в случае невозможности применения пероральных форм обоснован прием азоксимера бромид в виде суппозиторий [24].

Сохраняя все свойства иммуномодулятора, азоксимера бромид является мощным детоксикантом, что связано с особенностью строения молекулы — большим количеством активных групп на ее поверхности, которые интенсивно адсорбируют циркулирующие в крови растворимые токсические субстанции и микрочастицы, снижая концентрацию токсических веществ в крови.

Антиоксидантный эффект азоксимера бромид обусловлен [25]:

- ♦ способностью к перехвату в водной среде активных форм кислорода, супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала;
- ♦ уменьшением концентрации каталитически активного двухвалентного железа, приводящего к ингибции перекисного окисления липидов;
- ♦ подавлением спонтанной и индуцированной люминол- и люцигенинзависимой хемилюминесценции, что важно при гнойно-септических состояниях [26].

Нормализация синтеза про- и противовоспалительных цитокинов под воздействием азоксимера бромид, повышение устойчивости клеток к цитотоксическому воздействию обеспечивают противовоспалительное действие препарата, что незаменимо для купирования катаральных симптомов, характерных для клиники ОРВИ.

В конце своего выступления А.Н. Галустян подчеркнула полиэффект при лечении препаратом Полиоксидоний®. Благодаря комплексу свойств этот препарат помогает справиться с вирусной инфекцией и улучшить самочувствие ребенка с первых дней лечения. Согласно рекомендациям Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов данный препарат может назначаться без предварительного изучения иммунного статуса, а введение его в комплексную терапию инфекционно-воспалительных заболеваний позволяет уменьшить количество этиотропных и симптоматических препаратов и снизить токсичность лечения. Азоксимера бромид входит в список ЖНВЛП.

В заключение А.В. Галустян отметила, что применение азоксимера бромид является обоснованным для лечения ОРВИ, в т. ч. у детей с неблагоприятным преморбидным фоном, для лечения респираторных заболеваний верхних дыхательных путей с выраженной тяжестью симптомов, заболеваний околоносовых пазух, внутреннего и среднего уха, рецидивирующей герпетической инфекции [27], при риске осложненного течения инфекционного заболевания, а также в профилактических и иммунореабилитационных программах для пациентов с рекуррентными инфекциями органов дыхания.

Показан благоприятный профиль безопасности препарата Полиоксидоний®. Он одобрен Минздравом для проведения международного клинического исследования при лечении коронавирусной инфекции.



Завершила симпозиум **Сусанна Михайловна Харит**, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, **представившая доклад о роли адьювантов в составе вакцин против гриппа.**

Профессор С.М. Харит отметила, что несмотря на многолетнюю работу по снижению инфекционной заболеваемости, инфекции продолжают

составлять большую долю в структуре заболеваемости взрослых и детей.

Вспышки управляемых инфекций могут быть обусловлены рядом причин, таких как недостаточная эффективность вакцин, их недоступность, недоверие к вакцинации и отказ родителей проводить иммунизацию своих детей [28].

Иммунный ответ при вакцинации определяется множеством факторов: особенностями индивидуума (возраст, пол, генетические особенности, наличие сопутствующих заболеваний, хронических инфекций, применение антибиотиков, особенности микробиоты), факторами окружающей среды, особенностями самой вакцины. В популяции уровень антител после вакцинации неодинаков, есть люди с высоким и низким уровнем ответа на конкретный антиген, а у некоторых индивидуумов ответ может не сформироваться. Понимание всех факторов влияния на формирование протективного иммунитета необходимо для повышения иммуногенности и эффективности вакцин и принятия решений о графиках вакцинации [29]. Для увеличения эффективности вакцин применяют разные технологии производства, для неживых вакцин уже более столетия используются адьюванты [30–32]. Самые ранние работы по оценке адьювантных свойств различных вакцин датируются 1889 г., когда E. Roux и A. Yersin описали стимуляцию антителообразования при иммунизации животных дифтерийным антигеном в сочетании с хлористым кальцием [30]. С тех пор было разработано много более совершенных адьювантов, но поиск более безопасных и одновременно эффективных продолжается и сегодня. Значительное число вакцин до настоящего времени в качестве адьюванта содержат соединения алюминия, которые создают депо вакцины, вызывают местное воспаление, что приводит к активации антигенпрезентирующих клеток (АПК). Однако этот

же механизм обуславливает местную реактогенность [29], возможность неспецифической поликлональной стимуляции [29], медленную деградацию, сопряженную с риском длительного локального воспаления [31], и даже риск развития аутоиммунных процессов [32]. Как бы то ни было, без адьювантов на основе алюминия многих современных вакцин просто не существовало бы.

В современный период важнейшим направлением вакцинологии является поиск и внедрение в практику новых адьювантов, действующих непосредственно на иммунокомпетентные клетки и стимулирующих формирование выраженного адаптивного иммунного ответа, позволяющих снизить количество антигена в составе вакцины. Сейчас на стадии клинических испытаний находится ряд адьювантов, способных не только усилить поглощение антигена АПК или доставлять его в зоны локализации иммунокомпетентных клеток, но и выступать в качестве непосредственных иммуноактиваторов.

Новым водорастворимым синтетическим полимерным адьювантом, на сегодняшний день внедренным в клиническую практику, является азоксимера бромид, относящийся к классу гетероцепных полиаминов. Азоксимера бромид разработан и зарегистрирован в России более 20 лет назад. Он применяется для производства вакцины Гриппол® Плюс [33–36]. Вакцина обладает благоприятным профилем безопасности и хорошей иммуногенностью, что было продемонстрировано во всех исследованных группах населения, в т. ч. с низкой отвечаемостью. Это стало возможным именно благодаря адьюванту азоксимера бромиду, входящему в состав вакцины Гриппол® плюс. Включение адьюванта позволило уменьшить количество гемагглютина (ГА) вируса гриппа до 5 мкг на каждый штамм вакцины, снизив реактогенность, при этом вакцина продолжала индуцировать гуморальный иммунный ответ, сопоставимый с таковым для традиционных инактивированных гриппозных вакцин, содержащих по 15 мкг ГА каждого штамма [37]. Хорошая переносимость вакцины Гриппол® плюс, достаточная иммуногенность, отсутствие негативного воздействия на общее состояние вакцинированных, а также на течение основного заболевания были подтверждены в систематическом обзоре и метаанализе клинических исследований вакцин группы Гриппол® независимой европейской компании Fluconsult. В метаанализ вошли 30 исследований, включивших более 11 тыс. человек, в т. ч. разных групп риска по гриппу (беременные и новорожденные от вакцинированных беременных; люди в возрасте 60 лет и старше с болезнями системы кровообращения; дети и взрослые с бронхиальной астмой и другими хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей; дети с сахарным диабетом) [37]. Профессор С.М. Харит в заключение подчеркнула, что адьювантная платформа на основе азоксимера бромида, которая успешно реализована на примере противогриппозной вакцины Гриппол® плюс, имеет большие перспективы для будущих разработок. С.М. Харит также отметила, что сегодня в условиях пандемии COVID-19 возникает много вопросов, касающихся вакцинации. Однако, согласно рекомендациям ВОЗ, потенциальный контакт с инфекционным заболеванием не является противопоказанием для плановой иммунизации. Соответственно, пандемия не создает какие-либо специфические риски, связанные с вакцинацией. ВОЗ рекомендует проводить плановую вакцинацию в соответствии с календарем прививок даже во время пандемии. ▲

Симпозиум проходил при поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм».

Литература

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Роспотребнадзор; 2019. (Электронный ресурс). URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiyana-seleniyav-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf> (дата обращения: 10.04.2020). [On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. M.: Rospotrebnadzor, 2019. (Electronic resource). URL: <https://www.rospotrebnadzor.com/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiyana-seleniyav-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf> (access date: 10.04.2020) (in Russ.).]
- Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K. Infectious diseases and epidemiology: a textbook. 3rd ed., Rev. and add. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.).]
- Cortjens B., van Woensel J.B.M., Bem R.A. Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease: guided anti-microbial traps or toxic webs? Paediatric Respiratory Reviews. 2017;21:54–61. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.03.007.
- Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромида в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: метаанализ контролируемых клинических исследований. Журнал инфектологии. 2019;11(4):31–41. [Karaulov A.V., Gorelov A.V. The use of azoximer bromide in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the respiratory system in children: a meta-analysis of controlled clinical trials. Journal of Infectology. 2019;11(4):31–41 (in Russ.).] DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41.
- Вавилова В.П. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидоний в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2005;1(4):47–53. [Vavilova V.P. The use of the domestic immunomodulator Polyoxidonium in the practice of treating children with lymphopharyngeal ring pathology. Allergy and immunology in pediatrics. 2005;1(4):47–53 (in Russ.).]
- Вавилова В.П. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Consilium Medicum. Педиатрия. 2015;3:76–81. [Vavilova V.P. Possibilities of modern therapy for acute respiratory viral infections in children. Consilium Medicum. Pediatrics. 2015;3:76–81 (in Russ.).]
- Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пащенко М.В. Влияние азоксимера бромида на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. РМЖ. 2019;1(II):42–46. [Pinegin B.V., Dagil Yu.A., Vorobieva N.V., Pashchenkov M.V. The effect of azoximer bromide on the formation of extracellular neutrophilic traps. RMJ. 2019;1(II):42–46 (in Russ.).]
- Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В. Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей. Детские инфекции. 2018;17(4):38–42. [Malanicheva T.G., Agafonova E.V. The effectiveness of immunomodulatory therapy of community-acquired pneumonia in frequently ill children. Children's infections. 2018;17(4):38–42 (in Russ.).]
- Харламова Ф.С. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения ОРВИ у детей. Эффективная фармакотерапия. 2013;11:12–20. [Kharlamova F.S. Experience with the use of the Polyoxidonium immunomodulator for the treatment of acute respiratory infections in children. Effective pharmacotherapy. 2013;11:12–20 (in Russ.).]
- Харит С.М., Галустян А.Н. Азоксимера бромид — безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. Consilium Medicum. Педиатрия. 2017;2:55–61. [Harit S.M., Galustyan A.N. Azoximer bromide is a safe and effective drug in the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children: a review of the results of double-blind, placebo-controlled randomized clinical trials of phase II and III. Consilium Medicum. Pediatrics. 2017;2:55–61 (in Russ.).]
- Отчет «Клиническое исследование безопасности и эффективности Полиоксидония, таблетки, 12 мг, для профилактики и лечения частых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей: отчет о результатах клинического исследования / гл. иссл. Тимченко В.Н. СПб.: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; 2008». [Report «Clinical study of the safety and effectiveness of Polyoxidonium 12 mg tablets for the prevention and treatment of frequent respiratory diseases of the upper respiratory tract: report on the results of a clinical study / Ch. research Timchenko V.N. St. Petersburg: St. Petersburg State Pediatric Medical Academy; 2008» (in Russ.).]
- Отчет «Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности применения в составе комплексной терапии препарата Полиоксидоний®, таблетки, 12 мг (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия), при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 3 до 14 лет: отчет о результатах клинического исследования. Московская обл.: ООО «НПО Петровакс Фарм», 2008». [Report Multicenter double-blind, placebo-controlled comparative randomized clinical trial to study the efficacy and safety of the use of Polyoxidonium®, tablets, 12 mg (NPO Petrovax Pharm, Russia) in the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract as a part of complex therapy in children aged 3 to 14 years: a report on the results of a clinical study. Moscow region: LLC NPO Petrovax Pharm, 2008 (in Russ.).]

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

Взаимодействие антиэпилептических препаратов и противовирусных средств для лечения COVID-19: нужна ли коррекция противоэпилептической терапии?

Профессор А.А. Холин, профессор Н.Н. Заваденко, Е.А. Холина, к.м.н. А.Н. Заваденко, к.м.н. Ю.Е. Нестеровский

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

РЕЗЮМЕ

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний и отмечается почти у каждого сотого человека; пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) не может обойти стороной этот контингент пациентов. В условиях заражения пациентам с эпилепсией следует продолжать принимать подобранную антиэпилептическую терапию. Авторы анализируют мировой опыт оценки межлекарственного взаимодействия различных антиэпилептических препаратов (АЭП) с противовирусными и противопаразитарными средствами, применяемыми для лечения инфекций, вызванных возбудителем SARS-CoV-2, и рекомендаций по их совместимости. В данном обзоре в сводной таблице отражены взаимодействия большинства применяемых АЭП с такими лекарственными средствами, как атазанавир, дарунавир/кобицистат, лопинавир/ритонавир, ремдесивир, фавипиравир, хлорохин, гидроксихлорохин, нитазоксанид, рибаварин, тоцилизумаб и осельтамивир. Из АЭП широкого спектра действия исключительно терапия леветирацетамом является наиболее безопасной для пациента с эпилепсией в случае возникновения необходимости лечения тяжелой вирусной инфекции, такой как COVID-19. По причине риска SUDEP (Sudden unexpected death in epilepsy — синдром внезапной смерти эпилептического пациента) нежелательно использование комбинации вигабатрина с глюкокортикоидами. Лишены неблагоприятных взаимодействий с противовирусными средствами также такие АЭП, как вигабатрин, габапентин, ретигабин и прегабалин, однако спектр их применения существенно уже.

Ключевые слова: эпилепсия, антиэпилептические препараты (АЭП), противовирусные препараты, COVID-19.

Для цитирования: Холин А.А., Заваденко Н.Н., Холина Е.А. и др. Взаимодействие антиэпилептических препаратов и противовирусных средств для лечения COVID-19: нужна ли коррекция противоэпилептической терапии? РМЖ. 2020;9:13–17.

ABSTRACT

Drug-drug interaction of anti-epileptic drugs and antiviral agents for the treatment of COVID-19: is it necessary to correct antiepileptic therapy?

A.A. Kholin, N.N. Zavadenko, E.A. Kholina, A.N. Zavadenko, Yu.E. Nesterovskii

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Epilepsy is one of the most common neurological diseases observed in almost every 100th person; a new coronavirus infection (COVID-19) pandemic can not pass by this patient cohort. In conditions of infection, patients with epilepsy should continue the selected antiepileptic therapy. The authors analyze the world experience of evaluating the drug-drug interaction between various antiepileptic drugs (AEDs) and antiviral and antiparasitic agents used to treat infections caused by SARS-CoV-2 pathogen and recommendations for their compatibility. In this review, the summary table shows the interactions of most AEDs used with such drugs as atazanavir, darunavir/cobicistat, lopinavir/ritonavir, remdesivir, favipiravir, chloroquine, hydroxychloroquine, nitazoxanide, ribavirin, tocilizumab and oseltamivir. Of the broad-spectrum AEDs, levetiracetam therapy alone is the safest for the patient with epilepsy if there is a need to treat a severe viral infection, such as COVID-19. It is not advisable to use a combination of vigabatrin with glucocorticoids due to the risk of SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy). Such AEDs as vigabatrin, gabapentin, retigabine and pregabalin are also without adverse interactions with antiviral agents, but the range of their use is significantly limited.

Keywords: epilepsy, anti-epileptic drugs (AEDs), antiviral drugs, COVID-19.

For citation: Kholin A.A., Zavadenko N.N., Kholina E.A. et al. Drug-drug interaction of anti-epileptic drugs and antiviral agents for the treatment of COVID-19: is it necessary to correct antiepileptic therapy? RMJ. 2020;9:13–17.

ВВЕДЕНИЕ

Распространение нового коронавируса, идентифицированного как возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома типа 2 (SARS-CoV-2), стремительно приобрело характер пандемии, о чем в феврале 2020 г. объявила Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и назвала заболевание COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease 2019) [1].

Поскольку эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний и отмечается почти у каждого сотого в популяции, эпидемия не может обойти стороной этот контингент пациентов, и клиницистам необходимо знать об особенностях работы с данным контингентом. В настоящее время нет доказательств повышенного риска инфицирования людей с эпилепсией

COVID-19 по сравнению с общей популяцией. Пациенты, у которых нет эпилептических приступов на фоне медикаментозной терапии или возникают редкие приступы при отсутствии других заболеваний, не подвергаются повышенному риску. Тем не менее у некоторых пациентов эпилепсия является проявлением какого-либо синдрома или сочетается с другими заболеваниями. Риск заражения COVID-19 и его осложненного течения повышается у пациентов с эпилепсией при наличии хронических заболеваний (сахарный диабет, онкологические заболевания, артериальная гипертензия и др.), а также при наличии иммунодефицитных состояний. Вероятно, по этой причине Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) включил эпилепсию в список заболеваний, которые могут увеличить риск тяжести инфекции COVID-19, исходя из того, что эпилепсия относится к группе хронических неврологических заболеваний. Великобритания включила людей с хроническими неврологическими заболеваниями (без указания эпилепсии) в «группу риска» [2].

Накопленные данные свидетельствуют о низком риске ухудшения течения приступов у большинства пациентов с эпилепсией при развитии инфекции COVID-19. Однако существует риск ухудшения состояния у пациентов с фебрилитетом из-за COVID-19 при определенных эпилептических синдромах, таких как синдром Драве, и других формах эпилепсии, при которых приступы провоцируются лихорадкой или инфекционным процессом [3].

Безусловно, в условиях заражения COVID-19 пациентам с эпилепсией следует продолжать принимать ранее подобранную антиэпилептическую терапию. При этом важными и недостаточно освещенными вопросами являются особенности применения различных лекарственных препаратов для лечения COVID-19 у больных эпилепсией, с учетом возможных противопоказаний, а также наличия лекарственных взаимодействий. Следует учитывать и тот факт, что антиэпилептические препараты (АЭП) применяются не только для лечения эпилепсии. АЭП назначаются также в качестве корректоров поведения, в т. ч. у пациентов с расстройствами аутистического спектра и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, а также в качестве нормотимических средств при лечении депрессий. Кроме того, АЭП используются для лечения болевых синдромов, включая головные боли, особенно мигренозного характера. Принимая во внимание возможность повторных волн инфекции COVID-19 и новых пандемий, следует подчеркнуть, что данная проблема будет сохранять свою актуальность.

Эпилепсия и COVID-19

Лекарственные препараты для лечения COVID-19

Министерство здравоохранения Российской Федерации периодически обновляет методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению коронавируса нового типа. Недавно был расширен список возможных для применения лекарственных средств при лечении заболевания у взрослых. Анализ литературных данных по клиническому опыту ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, позволяет выделить несколько этиотропных препаратов, которые рекомендовано использовать в комбинации. К ним относятся хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир

+ ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов. Среди препаратов, которые находятся на стадии клинических испытаний у пациентов с COVID-19, можно отметить также умифеновир, ремдесивир, фавипиравир [4].

В мировой практике в терапии COVID-19 применяются нижеуказанные противовирусные и противопаразитарные препараты.

Атазанавир (Atazanavir) — противовирусное средство, являющееся азапептидным ингибитором протеазы ВИЧ. Селективно ингибирует вирус-специфический процессинг вирусных Gag-Pol полипептидов в ВИЧ-инфицированных клетках, предотвращая образование зрелых вирионов и заражение других клеток. Безопасен к применению при беременности [5]. Наряду с другими ингибиторами протеаз ВИЧ применяется в качестве экспериментальной терапии SARS-CoV-2 [6].

Лопинавир/ритонавир (Lopinavir/ritonavir) — комбинированное противовирусное лекарственное средство. Лопинавир является ингибитором протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и обеспечивает противовирусную активность данной комбинации. Ингибирование ВИЧ-протеаз препятствует синтезу белков вируса и предотвращает расщепление полипептида Gag-Pol, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир ингибирует опосредованный изоферментом CYP3A4 (цитохром P450 3A4) метаболизм лопинавира в печени, что приводит к повышению концентрации лопинавира в плазме крови, также ритонавир является ингибитором протеазы ВИЧ. Комбинация двух лекарственных средств нивелировала побочные эффекты отдельных средств [7]. Данное комбинированное противовирусное средство применяется для лечения COVID-19, но показало низкую эффективность при тяжелых формах заболевания [8].

Дарунавир/кобицистат (Darunavir/cobicistat). Дарунавир, так же как и лопинавир, является ингибитором протеазы ВИЧ, а кобицистат повышает эффективность дарунавира путем блокирования изофермента CYP3A. Применяется в качестве экспериментального препарата для лечения COVID-19. Однако исследования показали его неэффективность в профилактике COVID-19 у пациентов с ВИЧ, также ставится под сомнение эффективность данного препарата в отношении SARS-CoV-2 [9].

Ремдесивир (Remdesivir, код разработки GS-5734) — новое противовирусное средство, разработанное совместно Медицинским исследовательским институтом инфекционных заболеваний Армии США и американской компанией Gilead Sciences для лечения вирусов Эбола и Марбург. Ремдесивир снижает продуцирование вирусной РНК, а в случае с вирусом Эбола обрывает цепи вирусной РНК, способен вызывать инактивирующие вирус мутации. В исследованиях показано, что вещество воздействует и на другие одноцепочечные РНК-содержащие вирусы, такие как респираторно-синцитиальный вирус, вирус Джунина, вирус лихорадки Ласса, вирус Нипах, вирус Хендра и коронавирусы (включая вирусы MERS и SARS) [10].

Фавипиравир (Favipiravir) — противовирусный препарат, селективный ингибитор вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы, также индуцирует летальные мутации РНК-трансверсии, производя нежизнеспособный вирусный фенотип [11]. С 2014 г. одобрен к применению как противогриппозный препарат в Японии. Применяется как

экспериментальный препарат для лечения COVID-19. Запрещен к применению у беременных, т. к. в доклинических исследованиях были выявлены тератогенный и эмбриотоксический эффекты [12].

Хлорохин (Chloroquine) — противомаларийный лекарственный препарат из группы производных 4-аминохинолина. Тормозит синтез нуклеиновых кислот в клетках и обладает умеренным иммуносупрессивным, специфическим и неспецифическим противовоспалительным действием. Применяется для профилактики и лечения малярии, вызывая гибель эритроцитарных форм большинства видов плазмодиев (кроме *Plasmodium falciparum*), а также эффективен в отношении *Entamoeba histolytica*. В качестве иммуносупрессивного и противовоспалительного препарата эффективен при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, аутоиммунном гломерулонефрите, саркоидозе, склеродермии, фотодерматозах [13]. В качестве экспериментального препарата применяется при лечении COVID-19 [14].

Гидроксихлорохин (Hydroxychloroquine) — противомаларийный препарат, производное 4-аминохинолина. Оказывает также умеренное иммуносупрессивное, специфическое и неспецифическое противовоспалительное действие при аутоиммунных заболеваниях, что расширяет его показания для терапии многих системных заболеваний. Препарат применяется при лечении COVID-19, особенно осложненном наличием сахарного диабета [15]. Наиболее эффективен в комбинации с азитромицином, способствуя ускоренной элиминации вируса из организма, а также в борьбе с присоединяющейся бактериальной флорой в профилактике пневмоний [16]. Гидроксихлорохин входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, был одобрен Минздравом России для лечения коронавирусной инфекции [4].

Нитазоксанид (Nitazoxanide) — противопротозойный и противовирусный препарат, чаще применяемый против вирусов гепатита В и С. Имеются данные, что лекарство обладает противораковым действием (при онкопроцессах в простате, яичниках и кишечнике) [17]. Применяется в качестве экспериментального препарата при COVID-19 [18].

Рибавирин (Ribavirin) — противовирусный препарат, активный в отношении ряда ДНК- и РНК-содержащих вирусов, является антиметаболитом нуклеозидов и препятствует репликации геномов вирусов. Показана эффективность рибавирина против вирусов гриппа и многих вирусных геморрагических лихорадок, он применяется для лечения тяжелой инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, вирусного гепатита С и др. Рибавирин активен в форме метаболита, который имеет структуру, сходную с пуриновым нуклеотидом гуанином. Один из побочных эффектов рибавирина — гемолитическая анемия, которая может привести к летальному исходу (данный побочный эффект является дозозависимым). Также рибавирин, как было показано в доклинических исследованиях, обладает тератогенным эффектом, поэтому он запрещен для применения у беременных [19]. Рибавирин используется в качестве экспериментального препарата при COVID-19 [18].

Тоцилизумаб (Tocilizumab) является иммуносупрессором и применяется главным образом для лечения ревматоидного артрита и системного ювенильного идиопатического артрита. Представляет собой гуманизованное моноклональное антитело против рецептора

интерлейкина-6 (IL-6R), связывает растворимые и мембранные рецепторы IL-6, препятствуя провоспалительному действию, блокирует возникновение так называемого «цитокинового шторма», вызывающего шок и гипоксемию. Препарат успешно опробован китайскими специалистами при COVID-19 [20].

Осельтамивир (Oseltamivir) — осельтамивира фосфат, представляющий собой «пролекарство», которое в организме превращается в осельтамивира карбоксилат, являющийся ингибитором нейраминидазы, используемой вирусами гриппа типов А и В для выхода из клетки. Также осельтамивир применяется в качестве экспериментального препарата для лечения COVID-19 [21].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

В научной и клинической практике накапливается опыт применения противовирусных и противопаразитарных средств для лечения COVID-19 у пациентов, страдающих эпилепсией и получающих АЭП, накапливаются данные о возможных лекарственных взаимодействиях этих групп препаратов. Наиболее полные обобщенные данные, представленные научными коллективами Ливерпульской группы межлекарственных взаимодействий Университета Ливерпуля (Соединенное Королевство) (Liverpool Drug Interaction Group, University of Liverpool) в сотрудничестве с Университетским госпиталем Базеля (Швейцария) и Университетским медицинским центром имени святого Радбода Утрехтского (Неймеген, Нидерланды), с дополнениями отражены в таблице 1 [22–25].

Проблема взаимодействия АЭП с противовирусными препаратами и иммунодепрессантами изучалась задолго до пандемии новой коронавирусной инфекции, что было обусловлено наличием среди эпилептических пациентов лиц, страдающих гепатитами В и С, лиц с ВИЧ-инфекцией, а также реципиентов трансплантатов органов. При этом довольно широко изучены потенциально серьезные лекарственные взаимодействия между старыми и «классическими» АЭП, антиретровирусными препаратами и иммунодепрессантами, способными существенно снижать концентрации последних [26].

В исследованиях с участием здоровых добровольцев было показано, что одновременное применение фенитоина и комбинированного противовирусного препарата лопинавир/ритонавир сопровождается лекарственными взаимодействиями. Фенитоин увеличивает клиренс лопинавира посредством индукции цитохрома изофермента CYP3A4 в печени и кишечнике, что не компенсируется наличием низких доз ритонавира. И в то же время лопинавир/ритонавир увеличивает клиренс фенитоина посредством индукции изофермента CYP2C9. При этом степень выраженности этих изменений являлась строго уникальной для каждого пациента, что требовало индивидуальной коррекции дозы [27].

Применение карбамазепина у пациентов с эпилепсией, страдающих от ВИЧ и герпетической инфекции, способствует значительному снижению концентрации противовирусных препаратов (таких как индинавир, зидовудин и ламивудин), что требовало перехода к другим АЭП, таким как вальпроаты, ламотриджин и габапентин. При этом прием габапентина предпочтителен с учетом купирования одновременно присутствующих полиневропатии и невралгий [28].

Таблица 1. Взаимодействие антиэпилептических препаратов и лекарственных средств, экспериментально применяемых для лечения COVID-19 [по 22–25 с дополнениями]

Препараты	ATV	DRV/c	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV	TCZ	OSV
Бриварацетам	↔ ⊙	↔ ⊙	↓ i	↔ ⊙	↔ ⊙	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↑ i	↔ ⊙	↔ ⊙
Вальпроат	↔ ⊙	↓ !!	↓* ↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Вигабатрин	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Габалентин	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Диазепам	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Зонисамид	↔ ⊙	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Каннабидиол	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Карбамазепин	↑ ↓ ♥ †	↑ ↓ !!	↑ ↓ ♥	↓ †	↔ ⊙	↓ †	↓ †	↔ ⊙	↔ ⊙	↓ i	↔ ⊙
Клобазам	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Клоназепам	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Лакосамид	↔ ♥ i	↑ !!	↔ ♥ i	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Ламотриджин	↔ ⊙	↑ !!	↓ 50% !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Леветирацетам	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Лоразепам	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Окскарбазепин	↓ ♥ !!	↓ ↓ ♥ !!	↓ ♥ !!	↓ !!	↔ ⊙	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Перампанел	↑ !!	↓ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Прегабалин	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Примидон	↓ †	↓ †	↓ ↓ !!	↓ †	↔ ⊙	↓ †	↓ †	↔ ⊙	↔ ⊙	↓ i	↔ ⊙
Ретигабин	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Руфинамид	↓ !!	↓ !!	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Сультам	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Тиагабин	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Топирамат	↔ ⊙	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Фелбамат	↓ !!	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↓ ♥ !!	↓ ♥ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Фенитоин	↓ †	↓ †	↓ !!	↓ †	↔ ⊙	↓ †	↓ †	↑ !!	↔ ⊙	↓ i	↔ ⊙
Фенобарбитал	↓ †	↓ ↓ †	↓ !!	↓ †	↔ ⊙	↓ †	↓ †	↔ ⊙	↔ ⊙	↓ i	↔ ⊙
Ценобамат	↓ !!	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Эсликарбазепин	↓ ♥ !!	↓ ♥ !!	↓ ♥ !!	↓ !!	↔ ⊙	↓ !!	↓ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙
Этосуксимид	↑ !!	↑ !!	↑ !!	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙	↔ ⊙

Примечание. ATV – Атазанавир (Atazanavir); DRV/c – Дарунавир/кобицистат (Darunavir/cobicistat); LPV/r – Лопинавир/ритонавир (Lopinavir/ritonavir); RDV – Ремдесивир (Remdesivir); FAVI – Фавипиравир (Favipiravir); CLQ – Хлорохин (Chloroquine); HCLQ – Гидрохлорохин (Hydroxychloroquine); NITA – Нитазоксанид (Nitazoxanide); RBV – Рибавирин (Ribavirin); TCZ – Тоцилизумаб (Tocilizumab); OSV – Осельтамивир (Oseltamivir). Сочетание потенциально способствует: ↑ – повышению концентрации АЭП; ↓ – снижению концентрации АЭП; ↑↑ – повышению концентрации противовирусного препарата; ↓↓ – снижению концентрации противовирусного препарата; ↔ – без существенного влияния; ♥ – сочетание способствует удлинению интервалов QT и/или PR, что требует проведения ЭКГ-мониторирования; † – комбинация данных препаратов не должна применяться; !! – потенциальные взаимодействия требуют корректировки доз или фармакомониторинга; i – потенциальные взаимодействия незначительные и редко требуют корректировки доз или фармакомониторинга; ⊙ – каких-либо клинически значимых нежелательных взаимодействий не выявлено; * – однократно зафиксированный случай, когда отмечено снижение концентрации вальпроата на 48% на фоне комбинации лопинавира и ритонавира с развитием биполярного расстройства у стабильного пациента, что потребовало наращивания дозы вальпроата.

Исследование совместного применения лопинавира/ритонавира и ламотриджина показало значительное снижение концентрации ламотриджина у здоровых добровольцев, что требовало двукратного увеличения дозы данного АЭП для достижения терапевтической концентрации в плазме крови [29].

Однако необходимо подчеркнуть, что данные о лекарственных взаимодействиях для большинства АЭП новых и новейших поколений практически отсутствуют. При этом следует отметить, что в целом новые поколения АЭП демонстрируют более благоприятный профиль лекарственного взаимодействия по сравнению с «классическими» лекарствами. Так, группа умеренных фермент-индуцирующих препаратов, включая эликарбазепина ацетат, окскарбазепин, руфинамид и топирамат, не являются такими мощными индукторами, как «классические» АЭП, но тем не менее потенциально могут снижать концентрацию некоторых антиретровирусных препаратов и иммунодепрессантов в сыворотке крови. АЭП с отсутствием или минимальными ферментативными свойствами включают леветирацетам, бриварацетам, габапентин, лакосамид, ламотриджин, перампанел, прегабалин и вигабатрин [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным о лекарственных взаимодействиях АЭП и противовирусных препаратов (табл. 1) из препаратов широкого спектра действия для лечения эпилепсии лишь леветирацетам полностью лишен нежелательных взаимодействий. То же можно сказать и о таких АЭП, как вигабатрин, габапентин, ретигабин и прегабалин, но их спектр применения существенно уже. Также следует учесть, что из-за риска SUDEP нежелательно использование комбинации вигабатрина с глюкокортикоидами, которые нередко приходится применять при тяжелых воспалительных процессах и угрозе жизни пациента. Из АЭП широкого спектра топирамат лишен взаимодействия с большинством противовирусных препаратов, кроме комбинации с дарунавиром/кобистатом. Необходимо также учитывать, что возможности применения топирамата в ряде случаев ограничиваются наличием почечной патологии у пациентов, особенно склонности к камнеобразованию, что нередко встречается у пожилых людей. Леветирацетам же является наиболее безопасным препаратом по влиянию на соматические функции, органы и системы, что важно для лечения тяжелых больных, в т. ч. находящихся в критических состояниях. Также леветирацетам, близкий по структуре к парацетаму, обладает дополнительным положительным влиянием на высшие психические функции, что немало важно для категории пожилых пациентов, наиболее уязвимых для новой коронавирусной инфекции. Таким образом, терапия леветирацетамом является наиболее безопасной для пациента с эпилепсией в случае возникновения необходимости лечения тяжелой вирусной инфекции, такой как COVID-19.

Литература

1. Global research on coronavirus disease (COVID-19). (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov> (дата обращения 20.04.2020).
2. Covid-19-and-epilepsy. (Электронный ресурс). URL: <https://www.ilae.org/patient-care/covid-19-and-epilepsy/for-clinicians> (дата обращения 20.04.2020).
3. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Холина Е.А. Международные рекомендации по ведению пациентов с эпилепсией в условиях пандемии COVID-19 (по материалам ILAE). РМЖ. 2020;8:2–4. [Kholin A.A., Zavadenko NN, Kholina E.A. International

guidelines for the management of patients with epilepsy in a COVID-19 pandemic (based on ILAE). R.M.J. 2020;8:2–4 (in Russ.).]

4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 6 (28.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. (Электронный ресурс). URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения 20.04.2020). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 6 (04/28/2020). Ministry of Health of the Russian Federation. (Electronic resource). URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (accessed 20.04.2020) (in Russ.).]
5. Croom K.F., Dhillon S., Keam S.J. Atazanavir. A Review of its Use in the Management of HIV-1 Infection. *Drugs*. 2009;69:1107–1140. DOI: 10.2165/00003495-200969080-00009.
6. Ekins S., Mottin M., Ramos P.R.P.S. et al. Déjà vu: Stimulating open drug discovery for SARS-CoV-2. *Drug Discov Today*. 2020; pii: S1359–6446 (20) 30145–8. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.03.019 [Epub ahead of print].
7. Rathbun R.C., Liedtke M.D. Antiretroviral drug interactions: overview of interactions involving new and investigational agents and the role of therapeutic drug monitoring for management. *Pharmaceutics*. 2011;3(4):745–781. DOI: 10.3390/pharmaceutics3040745. PMID: 24309307.
8. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
9. Riva A., Conti F., Bernacchia D. et al. Darunavir does not prevent SARS-CoV-2 infection in HIV patients. *Pharmacol Res*. 2020;157:104826. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104826.
10. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Feng J.Y. et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020;295(15):4773–4779. DOI: 10.1074/jbc.AC120.013056.
11. Baranovich T., Wong S.S., Armstrong J. et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol*. 2013;87(7):3741–3751. DOI: 10.1128/JVI.02346-12.
12. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther*. 2020;209:107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
13. Bhattacharjee M. *Chemistry of Antibiotics and Related Drugs*. Springer. 2016; 184 p.
14. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*. 2020; pii: S0883–9441 (20) 30390–7. DOI: 10.1016/j.jccr.2020.03.005. [Epub ahead of print].
15. Singh A.K., Singh A., Shaikh A., Singh R., Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):241–246. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.011.
16. Gautret P., Lagier J.C., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
17. Fan-Minogue H., Bodapati S., Solow-Cordero D.E. et al. A c-Myc activation sensor-based high throughput drug screening identifies an anti-neoplastic effect of nitazoxanide. *Mol. Cancer Ther*. 2013;12:1896–1905. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1243.
18. Liu C., Zhou Q., Li Y. et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci*. 2020;6(3):315–331. DOI: 10.1021/acscentsci.0c00272.
19. Paeshuise J., Dallmeier K., Neyts J. Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review of the proposed mechanisms of action. *Curr Opin Virol*. 2011;1(6):590–598. DOI: 10.1016/j.coviro.2011.10.030.
20. Xu K., Cai H., Shen Y. et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience [Article in Chinese] *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020; 49 (1):0. PMID: 32096367.
21. Muralidharan N., Sakthivel R., Velmurugan D., Gromiha M.M. Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 protease against COVID-19. *J Biomol Struct Dyn*. 2020:1–6. DOI: 10.1080/07391102.2020.1752802.
22. Liverpool Drug Interaction Group, University of Liverpool. (Электронный ресурс). URL: <https://www.eanpages.org/wp-content/uploads/2020/04/Anticonvulsants.pdf> (дата обращения 20.04.2020).
23. European Paediatric Neurology Society. Covid-19 Neurological Complications & Potential Therapies. <https://www.epns.info/covid-19-neurological-complications-potential-therapies/> Clinically relevant Drug-Drug interaction between AEDs and medications used in the treatment of COVID-19 patients. (Электронный ресурс). URL: https://mcusercontent.com/9971e1bd8fbf33bfd52781157/files/0543281f-ccd-4ba5-a8b4-cdb575d9dfd1/Antiepileptic_drugs_interactions_in_COVID_19.01.pdf (дата обращения 27.04.2020).
24. Liverpool Drug Interaction Group; University Hospital of Basel (Switzerland) and Radboud UMC (Netherlands). COVID-19 Drug Interactions. (Электронный ресурс). URL: <https://www.covid19-druginteractions.org/> (дата обращения 28.04.2020).
25. Sheehan N.L., Brouillette M.J., Delisle M.S., Allan J. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic Acid exacerbates bipolar disorder. *Ann Pharmacother*. 2006;40(1):147–150. DOI: 10.1345/aph.1G418.

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

«Коронавирусный синдром»: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19

Н.В. Соловьева¹, Е.В. Макарова^{1,2}, к.м.н. И.В. Кичук³

¹ЗАО «Персонализированная психиатрия», Москва

²ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) — это новая вирусная инфекция, характеризующаяся быстрым распространением, высоким уровнем летальности, значимыми социальными и экономическими последствиями, разрушающими привычный уклад жизни. «Коронавирусный синдром» — это психическое расстройство, представляющее собой реакцию на пандемию COVID-19. Предположительно «коронавирусный синдром» затронет до 10% населения, оказавшегося вовлеченным в пандемию, в основном лиц, подвергшихся сочетанию психосоциальных и биологических факторов стресс-уязвимости. В статье обсуждаются предрасполагающие факторы и клинические проявления «коронавирусного синдрома». Группами риска развития «коронавирусного синдрома» являются медицинские работники, оказывающие помощь пациентам с COVID-19; люди, потерявшие родственников и близких, а также те, кто понес значительные финансовые потери и лишился места работы. Авторы рассматривают подходы к терапии «коронавирусного синдрома»: психотерапию (когнитивно-поведенческую терапию с нарративным и экспозиционным подходами) и фармакотерапию, которая должна быть направлена на купирование тревоги, восстановление сна, лечение депрессии и иных психических отклонений. Авторы подчеркивают, что своевременное проведение психотерапии и фармакотерапии «коронавирусного синдрома» очень важно, поскольку предполагается, что данный синдром будет снижать работоспособность населения именно тогда, когда она будет крайне необходима для восстановления экономики.

Ключевые слова: COVID-19, посттравматическое стрессовое расстройство, психотерапия, фармакотерапия, фобомотизол, анксиолитик.

Для цитирования: Соловьева Н.В., Макарова Е.В., Кичук И.В. «Коронавирусный синдром»: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19. РМЖ. 2020;9:18–22.

ABSTRACT

“Coronavirus syndrome”: prevention of psychotrauma caused by COVID-19

N.V. Solovieva¹, E.V. Makarova^{1,2}, I.V. Kichuk³

¹Personilized Psychiatry JSC, Moscow

²National Medical Research Center of Rehabilitation and Resort Medicine, Moscow

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) is a new viral infection characterized by rapid spread, high mortality rate, significant social and economic consequences that destroy the usual way of life. Coronavirus syndrome is a mental disorder presenting itself a response to the COVID-19 pandemic. Presumably, the coronavirus syndrome will affect up to 10% of the population involved in the pandemic, mainly people who have been exposed to a combination of psychosocial and biological factors of stress vulnerability. The article discusses predisposing factors and clinical manifestations of coronavirus syndrome. The risk groups of developing coronavirus syndrome are medical workers who provide care to patients with COVID-19; patients who have suffered a severe disease form, lost relatives and friends, as well as those who have suffered extensive financial losses and lost their jobs. The authors consider treatment methods for coronavirus syndrome: psychotherapy (cognitive behavioural therapy with narrative and exposure methods) and pharmacotherapy, which should be aimed at relieving anxiety, restoring sleep, treating depression and other mental disorders. The authors also emphasize that timely psychotherapy and pharmacotherapy of the coronavirus syndrome is very important since it is assumed that this syndrome will reduce the work productivity of the population at a time when it will be extremely necessary for economic recovery.

Keywords: COVID-19, post-traumatic stress disorder, psychotherapy, pharmacotherapy, fobomotizol, anxiolytic.

For citation: Solovieva N.V., Makarova E.V., Kichuk I.V. “Coronavirus syndrome”: prevention of psychotrauma caused by COVID-19. RMJ. 2020;9:18–22.

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) — это новая вирусная инфекция, которая обладает рядом особенностей, таких как быстрая скорость распространения, высокий уровень летальности, значимые социальные и экономические последствия, разрушающие привычный уклад жизни [1, 2]. Это явление получило название

«пандемия» (от греч. πανδημία — «весь народ») — необычайно сильная эпидемия, распространившаяся на территории стран, континентов. Большинство людей, лично пострадавших от коронавируса, переживут острое стрессовое расстройство, многие столкнутся с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), но у ряда людей будет более глубокий след от пережитого в виде

затяжных тревожных расстройств, депрессивных эпизодов, невротических нарушений и личностных деформаций. Таким образом, затрагивая тему психических расстройств, спровоцированных пандемией COVID-19, можно говорить о «**коронавирусном синдроме**».

В 1980-х гг. в США сформировалось понятие «посттравматическое стрессовое расстройство» (ПТСР), был введен термин «вьетнамский синдром» для описания психических симптомов и изменений личности, возникших у ветеранов войны во Вьетнаме после ее окончания [3]. В практике советских и российских психиатров аналогичные состояния наблюдались у участников войн в Афганистане и Чечне («афганский» и «чеченский» синдромы) [4–6]. Не только военные действия могут стать причиной психической травмы и приводить к стрессовым расстройствам. Известны многочисленные описания психологических последствий катастроф [7], природных катаклизмов (например, землетрясений [8] и ураганов [9]), террористических актов (11 сентября 2001 г. [10]).

В отечественных публикациях встречается понятие «социально-стрессовое расстройство» (ССР), которое используют для описания того, как отразилась смена политического строя государства на психическом здоровье населения. По мнению Ю.А. Александровского [11], если ПТСР развивается у людей, переживших опасные и травмирующие ситуации, то ССР характерно для людей, попавших под влияние макросоциальных общегрупповых психогенных факторов. ССР феноменологически принципиально не отличается от нарушений, наблюдаемых у лиц, оказавшихся в экстремальной ситуации, однако оно обусловлено общими причинами и развивается одновременно у большого числа людей.

Клинические проявления стрессовых расстройств

Клиническая картина ПТСР развивается в течение периода от 30 дней до 6 мес. после случившегося эпизода и затрагивает до 10% лиц, его переживших [12].

ПТСР проявляется дезадаптацией психики (психобиологической дисфункцией) и сопровождается множеством внутриличностных и межличностных конфликтов, переосмыслением или утратой смысла жизни, крушением устоявшихся идеалов и неверием в успешное будущее, иными словами — той или иной степенью экзистенциального кризиса [13].

Среди клинических признаков ПТСР можно выделить [14–19]: постоянно повторяющиеся воспоминания о стрессовой ситуации; акцентуацию черт характера; снижение социальной активности, недоверие к окружающим; нарушения мышления, формирование патологических идей и установок; формирование obsessions и compulsions; аффективные симптомы, связанные с повышенной эмоциональной возбудимостью, агрессией, раздражительностью либо подавленностью, апатией и депрессией; неприятие реальности; алкоголизм, наркоманию, девиантное поведение; трудности концентрации внимания, когнитивный дефицит; нарушения сна в виде плохого качества сна, затруднения засыпания, кошмарных сновидений либо гиперсомнии. Чем травма тяжелее, тем больше вероятность развития расстройства, однако оно возникает не у всех даже при серьезной психологической травме. Таким образом, существует ряд фак-

торов, которые определяют уязвимость человека и его способность к быстрому восстановлению. Более того, по данным В. Frueh et al. (2005), клинические проявления ПТСР после войны возникали у многих людей, никогда не участвовавших в боях [20].

Исследования, направленные на поиск морфологических и биохимических отклонений при ПТСР, выявили уменьшение объема гиппокампа у пациентов [21, 22] (однако этот феномен является предпосылкой к развитию дезадаптации в ответ на травму) и специфические нейротрансмиттерные изменения: дисфункцию моноаминергических систем [23] и рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [24, 25], а также уменьшение концентрации кортизола в плазме крови в связи с индукцией отрицательной обратной связи по гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси [26].

Сама по себе психическая и/или соматическая реакция на стрессовое событие представляется совершенно естественной. Не любое ее проявление стоит рассматривать как патологию. Более того, определенный уровень стресса будет, напротив, расширять адаптационные возможности организма в дальнейшем [27]. По наблюдениям психологов, эмоциональные всплески, переживание и проговаривание своих страхов, гнева, раздражения, с последующей рефлексией негативного опыта способствуют интеграции травмы и более быстрой компенсации психического состояния [28, 29]. Хроническим считается стрессовое расстройство, затянувшееся более 3 мес. [30], однако нормативные параметры в данном вопросе всегда очень индивидуальны, а врач, в свою очередь, должен обращать внимание на проявления дезадаптации, степень снижения работоспособности и качества жизни, наличие у пациента критического отношения к своему состоянию.

«Коронавирусный синдром» как частный случай социально-стрессового расстройства

«Коронавирусный синдром» — это психическое расстройство, представляющее собой реакцию организма на пандемию COVID-19. Сейчас мы можем только выдвигать гипотезы, как будет развиваться ситуация, поскольку для более четкого определения «коронавирусного синдрома», безусловно, должно пройти время — как минимум 6 мес. от начала пандемии.

На момент написания настоящей статьи прошло немногим более 100 дней с момента первых случаев заражения COVID-19 в Ухане, и сейчас у людей только первые этапы острых реакций психики на стресс. Но именно в данный промежуток времени важно уделить внимание профилактике развития «коронавирусного синдрома», поскольку через 6 мес., когда произойдет полное осознание произошедшего и глобальное психическое здоровье окажется особо уязвимым, будет критически необходимо сохранить работоспособность населения для интенсивного восстановления экономики в целом и поддержания людьми своих собственных ресурсов.

Эпидемиология — предположительно «коронавирусный синдром» затронет до 10% населения Земли, оказавшегося вовлеченным в пандемию, по аналогии с частотой ПТСР [32]. К обозначенной десятой части населения относятся люди, подвергшиеся сочетанию психосоциальных и биологических факторов стресс-уязвимости.

К группам повышенного риска можно отнести следующих лиц:

- ♦ медицинские работники, особенно врачи, оказывающие помощь пациентам с COVID-19 в условиях повышенной нагрузки, дефицита информации о заболевании, отсутствия вакцин и специфических лекарственных средств, нехватки средств индивидуальной защиты;
- ♦ люди других профессий, вынужденные продолжать работать во время эпидемии, подвергая себя риску заражения;
- ♦ пациенты, перенесшие COVID-19, особенно в случае госпитализации при тяжелом течении болезни;
- ♦ люди, утратившие близких и родственников;
- ♦ люди, потерявшие работу и понесшие финансовые потери;
- ♦ лица, злоупотребляющие психоактивными веществами.

Кроме того, существуют **биохимические факторы стресс-уязвимости**, ассоциированные с ПТСР. Первый биологический фактор — генетический профиль человека, имеющий отношение к пластичности его психики. Среди наиболее изученных — полиморфизм гена, кодирующего фермент катехол-*O*-метилтрансферазу (Catechol-*O*-methyltransferase, COMT). Ее функция — разрушение гормонов надпочечников, продуцируемых при стрессе. От скорости разрушения этих гормонов зависит темп восстановления психики человека. Вариант генотипа G/G (rs4680 Val158Val) с высокой скоростью разрушения гормонов стресса позволяет при стрессе мобилизоваться, быстро принять нужные решения, не обращать внимания на сторонние раздражители [32]. Риск развития «коронавирусного синдрома» у них невысокий. Вариант генотипа G/A (rs4680 Val158Met) с менее высокой скоростью разложения гормонов стресса не позволяет психике так быстро восстановиться, происходит «подвешивание» на стрессовом событии, такие люди могут быть подвержены «коронавирусному синдрому» при сочетании с другими факторами риска. Вариант генотипа A/A (rs4680 Met158Met) с низкой скоростью утилизации гормонов стресса ассоциируется с высоким риском развития тревожных расстройств, формированием зависимого поведения, частота появления «коронавирусного синдрома» у таких пациентов велика [33].

Второй биологический фактор — наличие в анамнезе негативных факторов, делающих психику человека менее гибкой. К таким факторам относятся гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз сосудов головного мозга, патология щитовидной железы, дисбаланс половых гормонов, наличие в анамнезе черепно-мозговых травм, коматозных состояний, нейроинфекций, отравлений алкоголем, наркотическими веществами, угарным газом и другими токсическими веществами, дефицит нутриентов, витаминов, микро- и макроэлементов различного генеза и пр. [34].

Среди личностно-психологических особенностей необходимо отметить следующие факторы, повышающие риск развития ПТСР: детские травмы, наличие у пациента и/или в семейном анамнезе психических заболеваний, низкий уровень образования, отсутствие поддержки со стороны родных, базовый высокий уровень стресса, склонность к стратегии «избегания» и пассивная позиция в ответ на стресс [35, 36].

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ «КОРОНАВИРУСНОГО СИНДРОМА»

В случае «коронавирусного синдрома» клиническая картина, вероятно, будет протекать по типу ССР, сходной с той, что наблюдалась в нашей стране в период перестройки. Причиной психических нарушений в данном случае является не конкретная локализованная во времени травма, а длительные невротизирующие переживания, выходящие за рамки обычного опыта, изменение социальных связей и жизненных планов, нестабильность и неопределенность будущего, а также большое количество неконструктивной тревожной информации в СМИ.

Картину психических проявлений «коронавирусного синдрома» можно разделить на несколько этапов по аналогии с реакциями на другие виды стрессовых событий [13–15, 30, 31].

1-й этап. Острая реакция на стресс. Эта реакция длится весь период существования угрозы, она наблюдается уже сейчас и будет идти на спад с улучшением эпидемиологической обстановки и снятием карантинных мер. Острая реакция проявляется спектром состояний — от паники и утрирования проблемы до ее отрицания. Существует несколько вариантов ответа организма на стресс: в текущей ситуации у одного типа людей это ступор, сужение сознания, заторможенность, негативные прогнозы, у другого типа — оживленность, словоохотливость, признаки гипоманиакального состояния и возбуждения. Отчетливо видно «коронавирусное» единение в социальных сетях, обилие юмористического и шуточного контента, но в то же время многие испытывают тревогу, связанную со страхом заражения и страхом смерти. В ряде случаев у людей снижается критичность мышления, события интерпретируются с позиции мистики и теорий заговоров.

Многие отмечают измененное чувство времени (один день будто бы длится бесконечно) и нарушения сна (трудности засыпания, прерывистый сон, кошмарные сновидения), снижение мотивации и чувство потерянности. У людей с психическими заболеваниями в анамнезе вероятны обострения психических расстройств. В отсутствие строгого регламента жизни возрастает процент употребления психоактивных веществ и алкоголя, случаи конфликтов и драк на этом фоне. Вполне ожидаемы вегетативные и психосоматические проявления [30].

У значительной части людей данный этап ограничится мобилизацией сил, сопровождающейся специфическими биологическими изменениями в организме без клинических проявлений. В первую очередь, рецепторы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) из-за избыточной нагрузки становятся менее чувствительными к афферентному медиатору ГАМК, что приводит к нарушению физиологических процессов торможения в ЦНС и повышению уровня тревоги [24]. Затем изменяется работа всей моноаминергической системы, что в последующем приводит к дисфункции серотонина, дофамина, норадреналина [23, 37, 38], уменьшается концентрация кортизола в плазме крови (в связи с индукцией отрицательной обратной связи по гипоталамо-питуитарно-адреналовой оси) [27].

При длительной стрессовой ситуации в данном периоде может развиваться расстройство адаптации, или стрессорное расстройство, — состояние неадекватной реакции организма на стрессовые ситуации, которое может проявляться повышенной тревожностью и напряженностью,

беспокойством, депрессивным настроением, астенией, но при этом не достигать развернутой картины тревожных и депрессивных расстройств.

2-й этап. Переходный период. Наступит только после исчезновения реальной угрозы, будет зависеть от степени изменения динамического стереотипа жизни, жизненного уклада и степени биологических изменений, произошедших во время 1-го этапа. Часть людей переживет его подостро, с внутренним эмоциональным напряжением, изменением пищевого поведения, нарушениями сна, достаточно часто может сохраняться или возникать описанное выше расстройство адаптации. У другой части может развиваться «полноценная» депрессия или тревожное расстройство.

3-й этап. ПТСР. Разовьется после осознания социумом и отдельными людьми реальности проблемы и ее последствий. Это отсроченная реакция на стресс, которая развивается спустя 1 мес. или полгода после окончания пандемии. Она может возникать и у людей, которые не имели никаких психических расстройств на первых двух этапах.

Можно выделить следующие клинические проявления: личностная и социальная дезориентация, чувство потери смысла жизни; раздражительность, эмоциональная лабильность; заострение личностных особенностей; депрессия, апатия, снижение общего тонуса и работоспособности либо маниакальные проявления при низкой продуктивности деятельности; усиление психоэмоционального напряжения, тревожности и беспокойства, чрезмерная бдительность, особенно ко всему, что кажется угрожающим по отношению к здоровью, личному пространству, финансовому благополучию; обострение чувства самости, вплоть до эгоцентризма.

На этом этапе особенно актуальными станут жалобы на нарушения внимания, трудности запоминания, удержание в памяти той или иной информации, трудности ее воспроизведения. Это связано не напрямую с нарушениями памяти, а с тем, что внимание человека фиксировано на пережитом, не распространяется на настоящие события жизни, не может переключиться на текущие задачи и проблемы. Из-за этого будут страдать трудоспособность, общение, образ жизни. Повышается степень внушаемости, что увеличивает риск стать жертвой мошенничества. Напряжение будет поддерживаться всем, напоминающим об инфекции или изоляции, о необходимости жесткого соблюдения дисциплины.

Клинические проявления могут быть более серьезными у врачей, работающих с COVID, людей, потерявших родных и близких, место работы или свой бизнес. В этой группе гораздо больше шансов воспринять ситуацию как непосредственную травму и, следовательно, выше риск формирования развернутой картины ПТСР с такими серьезными симптомами, как:

- ♦ Навязчивые и угнетающие воспоминания о событиях, снова и снова повторяющиеся переживания ярких моментов, связанных с эпидемией, иногда флешбэки — внезапные, яркие, повторные переживания. Флешбэки бывает трудно отличить от действительности, во время них может возникнуть помрачение сознания, иногда с агрессией.

- ♦ Переживание неизбежности утраты, собственно-го бессилия.

- ♦ Тяжелые сновидения, могут быть нарушения засыпания с наплывами неприятных воспоминаний, ночные пробуждения и ранние пробуждения в состоянии тревоги.

- ♦ Страх повторения пережитого кошмара, фобии, панические атаки.

- ♦ Значимое падение работоспособности и апатия либо развитие гиперастении, вплоть до разрушающей нецелесообразности.

- ♦ Личностные изменения.

Настроение на данном этапе снижено, нет интереса к новому, к ранее значимой активности, взгляд в будущее пессимистичен, сложно увидеть перспективы развития, что вызывает раздражительность, вспышки злобы, идет поиск виновных на стороне или попытка определить степень своей виновности, вплоть до самобичевания. Возможно возникновение или обострение уже имеющихся соматических заболеваний. Высок риск злоупотребления алкоголем, каннабиноидами, начала употребления иных психоактивных веществ.

Биологические изменения с повышением патологической активности головного мозга на этом этапе можно увидеть на электроэнцефалограмме в виде увеличения спектральной мощности и снижения когерентности между височными, височно-теменными и теменно-лобными отделами головного мозга [39], тенденции к общей десинхронизации: увеличение мощности β -ритма, снижение относительной представленности α -диапазона [40–42].

Возможные осложнения и изменения личности, к которым приведет «коронавирусный синдром», будут связаны с изменением картины мира в глазах конкретно взятого человека, определения его места в нем. Осложнения опасны не только снижением качества жизни, социального функционирования человека, но и формированием стойкой утраты трудоспособности, переходом невротического расстройства в органическое.

Осложнения связаны с удлинением стрессовой реакции, невротизацией и психопатизацией личности, а также с переходом невротического расстройства в органическое (особенно при употреблении психоактивных веществ). Присутствует риск не только утраты пластичности общения и способности приспосабливаться к происходящему, заострения личностных особенностей (формирования эксплозивных, истерических, демонстративных или шизоидных черт характера), но и появления цинизма, склонности к антисоциальным действиям или бездействию, ограничения коммуникаций, зачастую на фоне алкоголя и/или наркотиков. Также существует риск суицида.

Профилактика и лечение

Всеми специалистами отмечается, что лечение ПТСР — это сложная и длительная задача. Национальный институт здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) в стандартах помощи пациентам со стрессовыми расстройствами (2018) [15] предлагает руководствоваться следующими принципами:

- ♦ поддержка (от специалистов здравоохранения, вовлечение пациентов в специальные группы общения, предоставление информации);

- ♦ создание безопасной среды;

- ♦ вовлечение родных и близких в проблему;

- ♦ активное взаимодействие с пациентом в процессе составления плана лечения;

- ♦ активный мониторинг состояния больного.

Очень важно начать своевременную терапию лиц, испытывающих острое стрессовое расстройство, с целью профилактики развития хронического ПТСР. Установлено, что успех лечения в остром периоде гораздо выше [30, 31]. Однако в этот период далеко не все отдают отчет в том, что испытывают проблемы, или не считают нужным идти к психиатру или психотерапевту. При возникновении расстройства адаптации его проявления также могут быть расценены пациентами как обычные признаки стресса, однако при отсутствии своевременной терапии и наличии сохраняющихся внешних стрессовых факторов симптоматика будет постепенно усугубляться. Важно помнить о том, что при коррекции психоэмоционального состояния нужно помочь пациенту справиться с ситуацией, сохранив адекватное восприятие происходящего, чтобы он мог принять и пережить данную ситуацию и планировать дальнейшую жизнь, исходя из изменившейся жизненной ситуации. Чрезмерное торможение/подавление эмоциональных реакций будет этому препятствовать, а если человек не осознает серьезность и масштаб происходящих изменений, ему будет сложно адаптироваться к новому формату жизни.

В качестве профилактических вмешательств рассматривается:

1. Психотерапия. Наиболее эффективной считается когнитивно-поведенческая терапия с нарративным и экспозиционным подходами. Терапия должна быть направлена на принятие пандемии COVID-19 и ее последствий как данность, десенсибилизацию и переработку психотравмы, формирование перспектив будущего, новых паттернов поведения.
2. Фармакотерапия, которая должна быть направлена на купирование тревоги, восстановление сна, лечение депрессии и иных психических отклонений. При отсутствии глубоких психических нарушений, в т. ч. при выявлении расстройства адаптации, желательно стремиться к назначению препаратов, не оказывающих тормозящего действия на работу ЦНС и способствующих адаптации психики к происходящим изменениям. Подобный подход можно назвать профилактической фармакотерапией, направленной на предотвращение усугубления симптоматики и развития глубоких тревожных и депрессивных расстройств. Как правило, в таком случае терапия направлена на восстановление физиологических процессов торможения в ЦНС, реализующихся через ГАМК-бензодиазепиновые рецепторы. К подобным препаратам селективного (т. е. избирательного) действия относится современный анксиолитик Афобазол® (международное непатентованное наименование: фобомотизол). Препарат воздействует на σ -1-рецепторы в нейронах, что приводит к восстановлению их структур и функций, нарушающихся на фоне хронического стресса. Происходящее восстановление структуры и функции ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов приводит к восстановлению их чувствительности к эндогенным медиаторам торможения, что в свою очередь приводит к восстановлению процессов торможения в ЦНС, снижению проявлений чрезмерной тревоги и повышению адаптационных возможностей психики. Отсутствие тормозящего действия на ЦНС приводит к тому, что данный препарат не вызывает днев-

ной сонливости, нарушения памяти и концентрации внимания, а также привыкания и зависимости при длительном применении. Эффективность и благоприятный профиль безопасности фобомотизола были подтверждены в многочисленных исследованиях и программах клинического наблюдения, проведенных у пациентов с генерализованным тревожным расстройством, расстройством адаптации, а также у пациентов с широким спектром тревожных расстройств на фоне имеющейся соматической патологии. Применение препарата Афобазол® способствует снижению тревоги, напряженности, страхов и опасений, депрессивного настроения, беспокойства, раздражительности, бессонницы. Обычно курс терапии составляет от 1 до 3 мес. [43]. Препарат хорошо переносится и поэтому доступен в аптеках без рецепта.

В случае формирования ПТСР подходы в лечении остаются похожими, однако работа с психотерапевтом может занять более длительный период и потребовать назначения более серьезных препаратов [44]. Цель лечения — помочь психике адаптироваться, восстановить у пациента социальную активность, работоспособность, улучшить психическое и физическое качество жизни. Лечение может занять от 6 до 12 нед. и дольше [14–16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Коронавирусный синдром» — это психическое расстройство, представляющее собой реакцию на пандемию COVID-19, которое затронет до 10% пострадавшего населения. Уже сейчас можно наблюдать острые стрессовые реакции на фоне распространения инфекции и изменений привычного уклада жизни. Однако наиболее тяжелые проявления будут видны через 6 мес. после начала катастрофы, они будут аналогичны по своей клинической картине посттравматическому стрессовому расстройству. Опасность «коронавирусного синдрома» в том, что он будет снижать работоспособность населения именно тогда, когда она будет крайне важна для восстановления экономики. Группой риска являются: медицинские работники, оказывающие помощь пациентам с COVID; лица, переболевшие тяжелой формой заболевания; люди, потерявшие родственников и близких, а также те, кто понес значительные финансовые потери и лишился места работы. Важна своевременная профилактика «коронавирусного синдрома», заключающаяся в фармакотерапии и психотерапевтической поддержке.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят акционерное общество «Отисифарм» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). World Health Organization Situation Report. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf> (дата обращения 17.04.2020).
2. COVID-19 Strategy Update. World Health Organization. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/publications-detail/covid-19-strategy-update-14-april-2020> (дата обращения 14.04.2020).
3. Bremner J.D., Southwick S.M., Darnell A., Charney D.S. Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: course of illness and substance abuse. *Am J Psychiatry*. 1996;153:369–375.

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

АФОБАЗОЛ®

№1 В КАТЕГОРИИ ПРОТИВОТРЕВОЖНЫХ ПРЕПАРАТОВ¹



СПОСОБСТВУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЮ НЕРВНЫХ КЛЕТОК И ЗАЩИТЕ ИХ ОТ РАЗРУШИТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СТРЕССА²

АФОБАЗОЛ®

ПОМОГАЕТ УСТРАНИТЬ*

- ТРЕВОГУ ■ НАПРЯЖЕНИЕ ■ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ
- ДЕПРЕССИВНОЕ НАСТРОЕНИЕ ■ БЕСПОКОЙСТВО

БЕЗ ПРИВЫКАНИЯ
ДНЕВНОЙ СОНЛИВОСТИ
СНИЖЕНИЯ ВНИМАНИЯ

¹ По данным розничного аудита ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» и АО «Группа ДСМ» торговое наименование Афобазол производителя АО «Отисифарм» занимает первое место по объему продаж в рублях в оптовых ценах среди лекарственных препаратов АТС-группы N05B «Анксиолитики» по итогам 2019 года.

² Середенин С.Б., Воронин М.В. Нейрорецепторные механизмы действия Афобазола. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2013; 01: 59-61.

* При тревожных и стрессорных расстройствах.

РЕКЛАМА

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Применение препарата Тималин® при заболеваниях органов дыхания. Перспективы использования при COVID-19

Член-корр. РАН В.Х. Хавинсон^{1,2}, профессор Б.И. Кузник³, профессор В.Г. Стуров⁴, к.м.н. П.А. Гладкий⁴

¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург

²ФГБУ науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, Чита

⁴ФГБОУ ВО ННИГУ Миннауки и ВО РФ, Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Тималин® (экстракт тимуса) является корректором клеточного и гуморального иммунитета и системы гемостаза. Этот препарат обладает выраженным антиоксидантным действием, стимулирует фагоцитоз, процессы регенерации и улучшает течение процессов клеточного метаболизма. В эксперименте он предотвращает развитие атеросклероза у животных, находящихся на атерогенной диете. Данный препарат является геропротектором, способным при систематическом введении увеличивать продолжительность жизни животных. Применение данного препарата при заболеваниях легких (острая пневмония, хронический обструктивный бронхит, сочетание обструктивного хронического бронхита с хронической пневмонией, абсцесс легкого, бронхиальная астма и др.) сопровождается нормализацией иммунограммы, снижением уровня провоспалительных цитокинов, что должно предупреждать развитие «цитокинового шторма». Одновременно с этим нормализуется состояние системы гемостаза и белков острой фазы воспаления. При использовании препарата Тималин® уменьшается частота осложнений, переход процесса в хроническую форму и сроки пребывания больных в стационаре. Особенно хорошие клинические результаты при заболеваниях органов дыхания получены при его совместном введении с гепарином. Мы считаем перспективным изучение эффективности и безопасности применения препарата Тималин® в лечении пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: экстракт тимуса, тималин, гепарин, иммунитет, гемостаз, белки острой фазы воспаления, пневмонии, респираторный дистресс-синдром, COVID-19.

Для цитирования: Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Стуров В.Г., Гладкий П.А. Применение препарата Тималин® при заболеваниях органов дыхания. Перспективы использования при COVID-19. РМЖ. 2020;9:24–30.

ABSTRACT

Thymalin use for respiratory diseases. Application potential in COVID-19

V.Kh. Khavison^{1,2}, B.I. Kuznik³, V.G. Sturov⁴, P.A. Gladkii⁴

¹St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint-Petersburg

²Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

³Chita State Medical Academy, Chita

⁴Novosibirsk State University, Novosibirsk

Thymalin® (thymus extract) is aimed at correction of cellular and humoral immunity and hemostasis system. This medication has a significant antioxidant effect, stimulates phagocytosis, regeneration processes and improves cellular metabolism processes. During experiment, it prevents the atherosclerosis development in animals on an atherogenic diet. This medication is a geroprotector that can increase animal life expectancy when administered systematically. The use of this drug in respiratory diseases (acute pneumonia, chronic obstructive bronchitis, a combination of obstructive chronic bronchitis with chronic pneumonia, lung abscess, bronchial asthma, and etc.) is accompanied by immunogram normalization, a decrease of the pro-inflammatory cytokines level, which should prevent the cytokine storm syndromes. At the same time, the state of the hemostatic system and inflammatory acute-phase proteins is normalized. When using Thymalin®, the frequency of complications, the process transition to a chronic form and the period of inpatient stay decreased. Great clinical results in respiratory diseases were obtained when Thymalin® was co-administered with heparin. We consider it promising to study Thymalin® efficacy and safety in the treatment of patients with COVID-19.

Keywords: thymus extract, Thymalin, heparin, immunity, hemostasis, inflammatory acute-phase proteins, pneumonia, respiratory distress syndrome, COVID-19.

For citation: Khavison V.Kh., Kuznik B.I., Sturov V.G., Gladkii P.A. Thymalin use for respiratory diseases. Application potential in COVID-19. RMJ. 2020;9:24–30.

ВВЕДЕНИЕ

Тималин® был получен в 1974 г. [1], однако его детальное описание было дано несколько позднее [2–4]. В дальнейшем Тималин® изучали В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон.

Тималин® представляет собой комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа, выделенных из тимуса крупного рогатого скота. Основным свойством препарата Тималин® является его способность воздействовать на состояние

врожденного и адаптивного иммунитета. В данном обзоре представлены результаты доклинических и клинических исследований препарата Тималин®.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТА ТИМАЛИН®

Установлено, что Тималин® в опытах *in vitro* усиливает экспрессию рецепторов на Т- и, в меньшей степени, на В-лимфоцитах. Особенно интенсивно указанный эффект проявляется на лимфоцитах больных со вторичными иммунодефицитами [5, 6]. Введение данного препарата тимэктомированным животным восстанавливало число Т-лимфоцитов в крови, селезенке, лимфатических узлах и лимфоэпителиальных образованиях, что, по-видимому, обусловлено ускорением деления локальных Т-лимфоцитов [6–10]. При введении препарата Тималин® мышам с удаленной вилочковой железой сроки отторжения аллотрансплантата уменьшались и достигали показателей, сопоставимых с таковыми у контрольных животных с интактным тимусом. Тималин® также сокращал время отторжения аллотрансплантата у лжнооперированных мышей [11–13], усиливал фагоцитоз, стимулировал процессы регенерации и кроветворения [14, 15]. Тималин® в опытах *in vitro* замедлял скорость свертывания крови, удлинял тромбиновое время и тормозил фибринолиз. При введении препарата Тималин® кошкам и крысам ежедневно в течение недели, наряду с активацией клеточного и гуморального иммунитета, отмечались удлинение времени свертывания крови, увеличение концентрации антитромбина III (А-III) и стимуляция фибринолиза [16]. Этот эффект, по всей видимости, обусловлен изменением баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [17–21].

Установлено, что Тималин® является регулятором системы гемостаза. В тех случаях, когда отмечается гиперкоагуляция и торможение фибринолиза, а также когда возникают противоположные сдвиги, Тималин® приводит к нормализации результатов тестов, характеризующих состояние системы гемостаза [22–25]. В указанных ситуациях характер реакции со стороны системы гемостаза и фибринолиза обусловлен не только взаимоотношением про- и противовоспалительных цитокинов, но и эпигенетическим действием входящих в состав препарата Тималин® дипептидов тимогена (Glu-Trp) и вилона (Lys-Glu) [26, 27].

У взрослых тимэктомированных мышей, крыс, морских свинок, кроликов и собак через 1,5–2 мес. после операции отмечалось усиление агрегационной активности тромбоцитов, выраженная гиперкоагуляция, депрессия фибринолиза и торможение калликреин-кининовой системы. Ежедневное введение тимэктомированным животным в течение 1 нед. препарата Тималин® восстанавливало нарушенные показатели системы гемостаза и способствовало нормализации функции калликреин-кининовой системы [23, 24, 27–32]. Тималин® обладает выраженным антиоксидантным действием, усиливая антирадикальную защиту [33]. В исследованиях на крысах и кроликах с экспериментальной гиперлипидемией и атеросклерозом было показано, что введение препарата Тималин® сопровождается снижением уровня холестерина в крови, печени, аорте и уменьшением выраженности атеросклеротических изменений в аорте [28, 29, 34–36].

Установлено, что Тималин® является выраженным геропротектором. При его курсовом введении удлинялась про-

должительность жизни животных и уменьшалась частота развития опухолей [33–38]. При систематическом введении данного препарата людям пожилого и старческого возраста снижалась летальность и уменьшалось число случаев инфаркта миокарда и инсульта [39, 40].

Представленные данные свидетельствуют о том, что Тималин® является эффективным корректором систем иммунитета и гемостаза. Он стимулирует фагоцитоз, процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения. Под его воздействием нормализуются процессы перекисного окисления липидов и усиливается антиоксидантная защита. Использование данного препарата в эксперименте предотвращает развитие атеросклероза у животных, находящихся на атерогенной диете [15, 24, 25].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ТИМАЛИН® ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПНЕВМОНИЯ И ХРОНИЧЕСКИЕ ОБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

В первых исследованиях [41] Тималин® применяли на протяжении 2–4 дней в минимальных дозах (0,5–2,5 мг в/м однократно). Под наблюдением находилось 30 детей в возрасте от 8 мес. до 3 лет с острой пневмонией, получавших наряду с общепринятой терапией Тималин®. Тяжелое течение заболевания наблюдали у 15 детей, средней тяжести — у 15. Во всех случаях возникновению пневмонии предшествовали острые респираторные вирусные инфекции. В 15 наблюдениях Тималин® вводили внутримышечно на 3–10-й день, в 15 — на 12–20-й день от поступления в клинику. Контрольную группу составили 15 детей с острой пневмонией того же возраста, получавшие только базовую антибактериальную терапию. В основной группе у детей на 5–7-й день после начала применения исследуемого препарата возрастало содержание лимфоцитов и их субпопуляций. Одновременно у детей незначительно увеличивалась концентрация IgG, тогда как содержание IgA и IgM практически не изменялось. К 3–4-му дню после отмены исследуемого препарата у 26 детей отмечали выраженный клинический эффект: исчезали симптомы интоксикации, нормализовалась температура тела, уменьшалась или исчезала дыхательная недостаточность. При рентгенологическом наблюдении отмечали положительную динамику. У больных снижался уровень лейкоцитоза, исчезала токсическая зернистость нейтрофилов и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, уменьшалась скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Все дети в этой группе выздоровели. Следует отметить быстрый положительный клинический эффект после назначения исследуемого препарата у 7 детей с тяжелым течением пневмонии. До его применения детей этой группы на протяжении более 2 нед. безуспешно лечили общепринятыми методами с использованием иммунной терапии [41].

В дальнейшем Тималин® был применен у 63 детей в возрасте от 5 мес. до 3 лет. Контрольная группа 1 состояла из 15 детей того же возраста, находившихся на стандартной антибактериальной терапии. В контрольную группу 2 были включены 60 здоровых детей. При использовании исследуемого препарата у детей первого года жизни (0,25–0,5 мг/кг массы тела однократно, 5–10 внутримышечных инъекций), больных острой пневмонией в среднетяжелой форме, наряду с улучшением клинической и рентгенологической картины заболевания наблюдались положительные сдвиги в иммунограмме: увеличение числа лимфоцитов

и Т-лимфоцитов, содержание которых возрастало в среднем в 2 раза. Одновременно отмечалось снижение концентрации IgG и значительное повышение уровня IgA. При острой пневмонии у детей в возрасте от 1 года до 3 лет Тималин® приводил к увеличению числа Т- и В-лимфоцитов и нормализовал содержание основных классов иммуноглобулинов. Сроки пребывания в стационаре таких детей по сравнению со сроками пребывания детей из контрольной группы уменьшались на 31,4%. Позитивные результаты получены при лечении 21 ребенка в возрасте до 1 года с тяжелыми и крайне тяжелыми формами острой пневмонии: у них наблюдалась нормализация общего числа Т- и В-лимфоцитов, тогда как уровень IgG оставался повышенным в 1,5 раза, а IgA — почти в 3 раза. Терапия исследуемым препаратом у таких детей была эффективна во всех без исключения случаях: в 80% наблюдался хороший и в 20% — удовлетворительный результат. Особенно благоприятный клинический эффект был получен у детей при включении препарата Тималин® в схему лечения на 5–10-й день заболевания. При этом перкуторные изменения, сокращение продолжительности интоксикации, восстановление аппетита, нормализация температуры, исчезновение кашля наступали в 2 раза быстрее, чем у детей в контрольной группе. Длительность пребывания больных в стационаре в контрольной группе 1 составила в среднем 30 дней, а у детей, получавших Тималин®, — 20 дней. У детей в возрасте от 1 до 3 лет с тяжелой пневмонией включение в терапию исследуемого препарата приводило к значительному уменьшению частоты случаев лейкопении и лимфопении, наблюдаемых в контрольной группе. У детей с тяжелой формой пневмонии отмечали наличие выраженного гиперкоагуляционного синдрома, расцениваемого с современных позиций как приобретенная тромбофилия [50–53], которая ликвидировалась под влиянием данного препарата к моменту выписки из стационара [25, 41, 42].

Деструктивные заболевания легких у детей

Под наблюдением находилось 126 детей с острыми деструктивными пневмониями. Все дети поступили в стационар в тяжелом или крайне тяжелом состоянии. У 18 детей заболевание протекало особенно тяжело (все они в дальнейшем вошли в группу, в которой применяли Тималин®). Больных разделили на 2 группы: легочная форма (абсцессы, множественные полостные деструкции [13,3%]) и легочно-плевральная форма (пиоторакс [28,9%]; пиопневмоторакс [57,8%]). Из обеих групп оперировано (торакоцентез, дренирование плевральной полости) 76,6% пациентов: 20% больных делали плевральные пункции, остальных лечили консервативно. У 77 больных наряду со стандартным лечением применяли Тималин® (из расчета 0,2 мг/кг массы тела внутримышечно) ежедневно на протяжении 5–10 дней. При использовании препарата у больных ликвидировался лейкоцитоз, почти в 2 раза увеличилось количество Т-лимфоцитов, повысилось содержание В-лимфоцитов, возросла концентрация IgA, а уровень белков острой фазы (БОВ) приходил в норму или приближался к ней. У детей, получавших препарат, быстрее улучшалось самочувствие, происходила нормализация температуры тела, раньше удалялся торакальный дренаж из плевральной полости и быстрее происходило заживление раны. У таких детей гораздо раньше наступала положительная рентгенологическая динамика, восстанавливалось число эритроцитов и содержание гемоглобина, сокращались сроки пребывания в ста-

ционаре. В контрольной группе летальность составила 2,2%, в основной группе летальность отсутствовала [25, 26].

Эффективность препарата Тималин® изучали при лечении острых деструктивных пневмоний у детей в возрасте от 1 года до 7 лет: 45 больных получали общепринятую терапию, включая гепарин (500 ЕД/кг массы тела, под кожу живота двукратно в сутки), 45 — гепарин и Тималин® (0,1–0,2 мг/кг массы в/м однократно в сутки). Препараты вводили больным в течение 5–10 дней. Все больные поступили в клинику в тяжелом состоянии. Следует отметить, что микрофлора у них была нечувствительна или малочувствительна к антибиотикам. У детей, получавших Тималин® с гепарином, в процессе лечения возрастало число Т- и В-лимфоцитов, а также отмечалась тенденция к нормализации IgA, IgM, IgG. Кроме того, у этих больных восстанавливались до нормы показатели коагулограммы (активированное парциальное тромбопластиновое время [АПТВ], протромбиновое время [ПВ], тромбиновое время [ТВ]), возрастала концентрация А-III, снижался уровень фибриногена, продуктов деградации фибрина (ПДФ) и растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК). В группе больных, получавших только гепарин, наблюдалось незначительное снижение числа Т- и В-лимфоцитов и дальнейшее нарастание IgA, IgM, IgG, а также нормализация показателей коагулограммы. В обеих группах результаты терапии были оценены как хорошие. Вместе с тем у больных, получавших Тималин® и гепарин, отмечали положительный клинический эффект и рентгенологическую динамику в более ранние сроки по сравнению с больными, получавшими только гепарин. Применение антибиотиков у детей, получавших Тималин® и гепарин, сократилось в среднем на 5 дней, а пребывание в стационаре — на 3 дня. Наиболее эффективным оказалось лечение, когда гепарин применяли совместно с препаратом Тималин® [43].

Изучали эффективность применения препарата Тималин® у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких (ХВЗЛ). Диагноз ХВЗЛ был поставлен 18 детям школьного возраста (12 девочек и 6 мальчиков), получавших Тималин® (0,2 мг/кг массы тела однократно в/м, на курс 5–10 введений ежедневно). У 14 больных диагностирована вторичная хроническая пневмония, у 3 — первичная и у 1 — тяжелая бронхиальная астма с сопутствующим гнойным эндобронхитом. Деформирующий бронхит (ДФ) выявлен у 6 больных, бронхоэктазы — у 4, сочетание ДФ и бронхоэктазов — у 7 детей. У больных, получавших исследуемый препарат, нормализовалось число лейкоцитов и лимфоцитов. При этом возрастало относительное содержание Т- (CD4⁺) и В-лимфоцитов (CD19⁺), а абсолютное их число также, как и концентрация IgA, IgM, IgG, приближалось к норме. В результате лечения в контроле у 7 (33,3%) больных получен хороший клинический эффект и у 14 (66,7%) — удовлетворительный. В группе препарата Тималин® у 13 (72%) больных отмечен хороший клинический эффект. Одновременно наблюдались нормализация температуры тела, восстановление толерантности к физической нагрузке, улучшение аппетита, уменьшение кашля, изменение характера мокроты (от гнойной до слизистой). У 5 (28%) детей получен удовлетворительный эффект [14, 23, 24]. Информативным показателем, свидетельствующим о состоянии иммунитета и гемостаза, является тест лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) [39, 40]. У больных с ХВЗЛ на фоне традиционной терапии показатель ЛТА повысился, но не достигал нормы. Под воздей-

ствием препарата Тималин® содержание ЛТА увеличилось до нормы. Применение традиционной терапии у больных детей не ликвидирует признаки гиперкоагуляции: остается сокращенным АПТВ, ТВ, увеличена концентрация фибриногена и угнетен фибринолиз. Положительный тест на РФМК при традиционной терапии сохранился у 4 из 21 больных. Через 10 дней после терапии исследуемым препаратом нормализовались АПТВ, ПВ, ТВ, концентрация фибриногена и фибринолиз, и лишь в 1 случае выявлялся слабый положительный тест на РФМК [41, 42].

Применение у взрослых при острой и хронической пневмонии препарата Тималин® (10 мг ежедневно на протяжении 5–10 дней) приводило к нормализации числа лейкоцитов, увеличению количества Т- и В-лимфоцитов, восстановлению соотношения CD4⁺/CD8⁺, снижению уровня циркулирующих иммунных комплексов, усилению фагоцитарной активности, повышению концентрации IgG, IgA. У больных, перенесших острую пневмонию, повторных рецидивов при лечении исследуемым препаратом не отмечали. В случае применения данного препарата у больных нормализовались показатели коагулограммы и активировался фибринолиз. В среднем после лечения с применением исследуемого препарата срок пребывания больных в стационаре сокращался на 22% [15, 41, 42].

Использование препарата Тималин® у взрослых больных с деструктивными поражениями легких на протяжении 5–10 дней с первых дней приводило к улучшению состояния (снижение интоксикации, уменьшение лейкоцитоза, увеличение более чем в 2 раза числа Т- и повышение количества В-лимфоцитов). В отношении иммуноглобулинов Тималин® проявлял модулирующее действие: при исходно низкой концентрации отмечалось повышение, а при увеличенной — снижение. У больных, получавших данный препарат, значительно снижалось содержание интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 α и β , ИЛ-8 и фактора некроза опухолей α , приближаясь к норме. У больных число ЛТА по сравнению со здоровыми людьми было в среднем выше почти в 2 раза (у здоровых — 14 \pm 1,1, у больных — 29 \pm 3,5, $p < 0,001$). В процессе лечения препаратом Тималин® количество ЛТА достигало нормы (в среднем 15,5 \pm 3,9). Уменьшение содержания ЛТА является надежным критерием, свидетельствующим об улучшении состояния больных. В результате лечения исследуемым препаратом больных с деструктивными поражениями легких уменьшились признаки гиперкоагуляции, снизилась концентрация РФМК и D-димера, нормализовалось содержание С-реактивного белка (СРБ), α_1 -антитрипсина, α_2 -макроглобулина, орозомукоида, церулоплазмينا, преальбумина, трансферрина. У больных при абсцессе легкого в 6 раз снижался титр антител к легочной ткани. При этом сроки пребывания больных в стационаре сокращались в среднем на 21%, а летальность — с 14,3 до 6,4% [25, 33].

Бронхиальная АСТМА

Под наблюдением находилось 176 больных с различными формами бронхиальной астмы (БА) и 50 здоровых детей (контрольная группа) в возрасте от 3 до 7 лет. В приступном периоде было 93 ребенка, в межприступном — 83. Тималин® получал 71 больной (0,2–0,3 мг/кг массы тела внутримышечно на протяжении 5 дней). Использование данного препарата у детей, больных БА, привело к следующим результатам. У 91% детей с атопической БА, если Тималин® использовали в межприступном периоде, отмечен

положительный эффект: стойкое улучшение выявлено у 77%, кратковременное — у 13,3% детей. В приступный период атопической БА стойкое улучшение обнаружено у 81% больных, а кратковременное — у 14,2%. При легком течении заболевания улучшение наступало у всех детей. Более выраженный эффект отмечался у детей со сроком заболевания не более 7 лет. У детей со смешанной и инфекционно-аллергической формами БА при использовании данного препарата результаты лечения оказались хуже: стойкое улучшение наступало у 46,1%, кратковременное — у 42,3% [15]. Через 2 нед. после применения исследуемого препарата у детей, больных БА, в значительной степени нормализовались показатели адаптивного иммунитета, завершено фагоцитоза, свертывания крови и фибринолиза. Если эффект от применения исследуемого препарата был кратковременным, через 2–3 мес. назначали новый курс лечения, в результате чего наступала длительная ремиссия. Особенно хорошие результаты терапии БА у детей (положительный эффект в 96,4%) регистрировали тогда, когда одновременно с исследуемым препаратом применялась специфическая гипосенсибилизация [15].

Все представленные данные свидетельствуют о том, что применение препарата Тималин® при различных заболеваниях легких, корректируя состояние иммунитета и системы гемостаза, приводит к значительному улучшению результатов терапии, сокращая сроки пребывания больных в стационаре, уменьшая число осложнений и частоту летальных исходов. Особенно хорошие результаты терапии наблюдали в тех случаях, когда применение данного препарата сочеталось с использованием гепарина, благодаря чему предотвращалось тромбообразование в зоне очага повреждения и, тем самым, облегчалась доставка лекарств и выведение токсических продуктов из органов, поврежденных патологическим процессом [15, 25, 31, 33, 36]. Исследователи отметили благоприятный профиль безопасности препарата Тималин® [15, 21].

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТИМАЛИН® И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет глобальную угрозу для общественного здравоохранения, т. к. приводит к возникновению пневмонии (особенно часто у людей пожилого и старческого возраста), нередко с летальным исходом [44]. У пациентов с возникшей пневмонией было больше сопутствующих заболеваний, реже возникала лихорадка, но в случае ее появления отмечалось наличие более высокой температуры, сильнее проявлялась одышка и анорексия. Как правило, у таких больных выявляли более тяжелое начало заболевания, отмечали высокий уровень нейтрофилов, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), СРБ, более низкое содержание альбумина и тромбоцитов. Таких пациентов чаще переводили на искусственную вентиляцию легких. Они получали муколитическую и дополнительную терапию, включая кортикостероиды, противовирусные средства и препараты группы интерферона (INF) $_{\beta}$ [45].

Е. Prompetchara et al. [46] наблюдали 452 пациентов (235 из них — мужчины), больных COVID-19, у 286 из них заболевание протекало в тяжелой форме. Средний воз-

раст больных составлял 58 лет. Наиболее распространенными симптомами являлись повышение температуры, одышка, отхаркивание, усталость, сухой кашель и миалгия. В тяжелых случаях возникала пневмония, наблюдался лейкоцитоз, лимфопения и увеличение соотношения нейтрофилов/лимфоцитов, а также более низкий процент моноцитов, эозинофилов и базофилов. В большинстве тяжелых случаев наблюдали повышенный уровень провоспалительных цитокинов. Содержание Т-лимфоцитов, в т. ч. регуляторных, уменьшалось соответственно тяжести заболевания. Количество наивных Т-лимфоцитов у большинства больных увеличивалось, а Т-клеток памяти уменьшалось лишь в тяжелых случаях патологического процесса [46].

Согласно данным, приводимым С. Chen et al. [47], на поздней стадии заболевания у некоторых пациентов с COVID-19 может развиваться острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) или даже полиорганная недостаточность. В то же время одним наиважнейшим механизмом, лежащим в основе ухудшения заболевания, является «цитокиновый шторм», связанный с резким увеличением уровня провоспалительных цитокинов. Для противодействия «цитокиновому шторму» рекомендуется применять антитела к ИЛ-6, терапии стволовыми клетками и переливание реконвалесцентной плазмы. При этом, хотя и не всегда, достигается положительный эффект даже в очень тяжелых случаях заболевания [47]. Предполагается, что в плазме реконвалесцентов COVID-19 содержатся IgG и IgA, нейтрализующие SARS-CoV-2 [48].

S. Jawhara [49] указывает, что «иммуноterapia может быть с успехом использована для нейтрализации COVID-19. Однако эффективность аллогенной иммунотерапии была бы лучше, если бы иммунные IgG-антитела были взяты у пациентов, выздоровевших от COVID-19 в том же городе или его окрестностях, чтобы увеличить вероятность нейтрализации вируса. Эти иммунные IgG-антитела будут специфичными в отношении COVID-19 путем усиления иммунного ответа у вновь инфицированных пациентов. Не вызывает сомнений, что у больных с тяжелыми формами COVID-19, в т. ч. при развитии пневмоний и дистресс-синдрома, возникают значительные нарушения в деятельности иммунной системы, ликвидация которых может улучшить результаты терапии, уменьшив число осложнений и летальных исходов» [49].

Согласно данным, приводимым W. Guo et al. [50], пациенты с COVID-19 без каких-либо сопутствующих заболеваний, но с наличием сахарного диабета, имели более высокий риск развития тяжелой пневмонии, сопровождаемой высвобождением повреждающих ткани протеаз, чрезмерной неконтролируемой воспалительной реакцией и развитием гиперкоагуляции. У таких больных в сыворотке значительно возросло содержание связанных с воспалением биомаркеров, таких как ИЛ-6, СРБ, сывороточный ферритин и D-димер. На основании полученных данных сделан вывод, что пациенты с сахарным диабетом более восприимчивы к «цитокиновому шторму», что в итоге приводит к быстрому ухудшению течения COVID-19 и высокому уровню летальности.

Согласно данным G. Chen et al. [51] средний возраст пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания составил 61 и 52 года соответственно. По сравнению с состоянием пациентов со среднетяжелым течением у больных с тяжелым течением чаще встречались одышка, лимфоцитопения, гипоальбуминемия и более высокие уровни

аланинаминотрансферазы, ЛДГ, СРБ, ферритина, D-димера, ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухолей α . Абсолютное количество Т-лимфоцитов, CD4⁺ и CD8⁺ уменьшилось практически у всех пациентов и было ниже в тяжелых случаях. Экспрессия IFN γ лимфоцитами CD4⁺, как правило, была ниже в тяжелых случаях. В заключение авторы указывают, что инфекция SARS-CoV-2 может поражать в первую очередь Т-лимфоциты CD4⁺ и CD8⁺, что приводит к уменьшению продукции IFN γ . Эти потенциальные иммунологические маркеры могут быть важны из-за их корреляции с тяжестью заболевания COVID-19.

Исходя из того, что при тяжелом течении COVID-19 наблюдается «цитокиновый шторм», С. Zhang et al. [52] предлагают для терапии таких больных применять тоцилизумаб, являющийся блокатором рецептора ИЛ-6R. Предполагается, что тоцилизумаб станет эффективным лекарственным средством для пациентов с тяжелой формой COVID-19. С. Sargiacomo et al. [53], основываясь на том, что азитромицин и доксициклин являются широко используемыми антибиотиками, ингибирующими репликацию вируса и синтез ИЛ-6, предлагают рассмотреть этот класс лекарственных препаратов для лечения и профилактики COVID-19. В настоящее время M. Zhou et al. [54] считают, что эффективность некоторых многообещающих противовирусных препаратов, переливание плазмы выздоровевших больных и использование тоцилизумаба требуют дальнейших клинических испытаний.

X. Yao et al. [55] указывают, что иммуномодулирующее действие другого препарата — гидроксихлорохина может быть полезным при контроле «цитокинового шторма» у критических больных, инфицированных SARS-CoV-2. Для выяснения эффективности гидроксихлорохина при COVID-19 авторы изучили его действие на клетках Vero, инфицированных SARS-CoV-2. Основываясь на полученных результатах, исследователи рекомендуют применять нагрузочную дозу вводимого перорально сульфата гидроксихлорохина 400 мг двукратно в сутки, с последующей поддерживающей дозой 200 мг двукратно в сутки в течение 4 дней [56].

Но только ли в серьезных нарушениях деятельности иммунной системы, приводящей к «цитокиновому шторму», кроются причины неудач в терапии тяжелых случаев протекания COVID-19? N. Tang et al. [57] детально исследовали состояние системы гемостаза у 283 пациентов с тяжелыми формами COVID-19. Общая летальность среди обследованных составила 11,5%. У умирающих пациентов обнаружены высокие показатели D-димера и ПДФ, удлинение протромбинового времени и АПТВ. Во время пребывания в стационаре 71,4% умерших и 0,6% выживших соответствовали критериям синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Следует обратить внимание на то, что у умерших по сравнению с выздоровевшими чаще возникали осложнения, такие как ОРДС (89,9% против 7,6%, $\chi^2=148,105$, $p<0,001$), острое повреждение миокарда (59,6% против 0,8%, $\chi^2=93,222$, $p<0,001$), острое повреждение почек (18,3% против 0, $\chi^2=23,257$, $p<0,001$), шок (11,9% против 0, $\chi^2=14,618$, $p<0,001$) и ДВС-синдром (6,4% против 0, $\chi^2=7,655$, $p=0,006$). Не вызывает сомнений, что во многих перечисленных случаях возникла тромбоз, приведший к острой сердечной недостаточности и другим осложнениям [58].

В работе, опубликованной N. Tang et al. [59], ретроспективно проанализированы результаты терапии низ-

комолекулярными гепаринами (НМГ) 449 пациентов с тяжелым течением COVID-19. Установлено, что летальность в группах пациентов с высоким уровнем D-димера (в 6 раз выше нормы) была ниже среди больных, находящихся на терапии НМГ (32,8% против 52,4%, $p=0,017$), а также пациентов с сепсис-индуцированным ДВС-синдромом (40,0% против 64,2%, $p=0,029$) по сравнению с теми, кто не получал НМГ. Сделан вывод, что применение НМГ связано с лучшим прогнозом заболевания у тяжелых пациентов с COVID-19 с наличием сепсис-индуцированной коагулопатии и высоким содержанием D-димера.

Согласно данным, приводимым Y. Zhang et al. [44], применение НМГ у больных с тяжелым течением COVID-19 и высоким содержанием D-димера приводило к более благоприятным результатам терапии.

Известно, что особенно неблагоприятен прогноз при инфицировании SARS-CoV-2 у больных с эссенциальной гипертонией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких и нарушением функции почек. J. Hong-Long et al. [60] считают, что это связано с повышенным содержанием плазмина у пациентов с COVID-19. Плазмин и другие протеазы могут расщеплять вновь введенный участок фурина в белке S SARS-CoV-2 внеклеточно, что увеличивает его инфекционность и вирулентность.

В данном обзоре приведены далеко не все сведения, свидетельствующие о существенных нарушениях в системах иммунитета и гемостаза при тяжелом течении COVID-19, в т. ч. при пневмониях, дистресс-синдроме, острой сердечной недостаточности и др. Однако и этих сведений достаточно для того, чтобы сделать вывод: для улучшения результатов терапии больных с осложненным течением COVID-19 необходима нормализация функций основных защитных систем организма — иммунитета и гемостаза. В то же время мы полагаем, что на роль регулятора иммунологических функций, системы свертывания крови и фибринолиза претендует пептидный иммунокорректор Тималин® (экстракт тимуса). Многочисленные исследования [15, 16, 22–27, 29, 32, 38] показывают, что применение данного препарата при различных заболеваниях, в т. ч. тех, которые нередко сопровождаются «цитокиновым штормом», приводит к уменьшению концентрации провоспалительных и увеличению уровня противовоспалительных цитокинов. Одновременно при этом нормализуется агрегационная активность форменных элементов, снижается интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, а также приближаются к норме результаты тестов, характеризующих фибринолиз.

Основная задача при наличии COVID-19 у людей пожилого возраста, а также у молодых людей, находящихся в зоне повышенного риска, заключается в предупреждении развития пневмонии, ОРДС и острого коронарного синдрома. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с COVID-19, находящихся в зоне риска возникновения необратимых изменений со стороны внутренних органов, с первых же дней постановки диагноза может оказаться полезным применение препарата Тималин®. Наш опыт показывает [15, 29, 31, 36, 37], что наиболее быстрый положительный эффект при лечении различных, в т. ч. инфекционных, заболеваний достигается, если в 1-й день терапии вводится 10–20 мг препарата Тималин®, а в последующие — по 10 мг (на курс 5–10 инъекций). Мы полагаем,

что применение препарата Тималин® поможет избежать у таких больных осложнений и снизить частоту летальных исходов.

Одним из действенных методов лечения тяжелых осложнений при COVID-19 является переливание плазмы от переболевших людей. Эту методику применяли в Китае и других странах [48]. Недавно ее стали использовать и в России. Согласно взглядам E.M. Bloch et al. [61] «пассивное введение антител путем переливания реconvalesцентной плазмы может представлять единственную краткосрочную действенную стратегию для обеспечения немедленного иммунитета восприимчивым людям». К сожалению, и в случае использования плазмы, богатой антителами к COVID-19, не всегда удается достигнуть желаемого эффекта [47, 58, 62].

Существует мнение, что при наличии ОРДС необходимо вводить стероиды и при этом наблюдается явный положительный эффект [63]. Следует учесть мнение авторов, которые считают, что даже при ОРДС стероиды необходимо назначать с большой осторожностью и лишь в том случае, если имеются высокие показатели D-димера, СРБ, ферритина, и только при наличии показателей к интубации трахеи и инвазивной вентиляции легких. Следует помнить, что у пациентов с SARS назначение стероидов на ранних стадиях приводит к росту вирусной нагрузки [64]. Но этих действий для предупреждения развития тромбоза, полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома у части больных может оказаться недостаточно. Поэтому с первых же дней заболевания пациентам, находящимся в зоне повышенного риска, с начинающими нарастать симптомами дыхательной недостаточности необходимо к препарату Тималин® присоединять нефракционированные гепарины или НМГ. При этом дозы вводимых антикоагулянтов должны назначаться индивидуально, в зависимости от тяжести патологического процесса.

При заболеваниях, сопровождаемых гиперкоагуляционным синдромом (что, как правило, наблюдается также у больных с тяжелым течением COVID-19), нормализация системы гемостаза наступает быстро при комбинированном применении гепарина и дезагрегантов [25, 31, 37, 39]. Мы считаем, что больным с тяжелым течением COVID-19, а также пациентам, находящимся в зоне повышенного риска развития тяжелых осложнений, следует назначать малые дозы дезагрегантов (75–100 мг однократно в сутки) — ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела. Основное назначение предлагаемой терапии — не допустить развитие тромбоза, полиорганной недостаточности, тромботической микроангиопатии. В случае же развития указанных осложнений необходимо немедленно вводить тканевой активатор плазминогена или его рекомбинантный аналог. Доза при этом должна подбираться строго индивидуально, с учетом тяжести патологического процесса.

M. Kandeel, M. Al-Nazawi [64] предполагают, что вирусные субъединицы (компарменты) COVID-19 способны взаимодействовать с фибрином и, изменяя структуру последнего, приводить к развитию микротромбоваскулита в бассейне терминальных/субтерминальных легочных артерий. Все это на фоне интерстициального воспаления и развития тяжелого аутоиммунного альвеолита провоцирует манифестацию быстропрогрессирующего фиброзирующего альвеолита с исходом в легочный фиброз и дыхательную недостаточность. Вот почему исследователи предполагают, что раннее применение тканевого

активатора плазминогена наряду с НМГ позволит предупредить или отсрочит наступление легочного фиброза и позитивно скажется на легочной микроциркуляции и газообмене. При этом необходим постоянный лабораторный контроль за гемокоагуляцией и фибринолизом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что препарат Тималин® обладает иммунокорригирующим действием, восстанавливающим состояние клеточного и гуморального иммунитета. Эксперименты, проведенные на различных тимэктомированных животных, показали, что введение им препарата Тималин® приводит к увеличению числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций до нормы. Одновременно препарат способен нормализовать состояние системы гемостаза. Тималин® также обладает выраженным антиоксидантным действием и является эффективным геропротектором [34, 35]. Применение данного препарата привело к нормализации функции иммунной системы и повышению качества жизни у людей старшей возрастной группы [34, 35, 39, 40].

Использование препарата Тималин® при поражениях органов дыхания у детей и взрослых сопровождается нормализацией иммунограммы, в т. ч. снижением уровня провоспалительных цитокинов, что может предупреждать возможность возникновения «цитокинового шторма», наблюдаемого при тяжелом течении COVID-19 [53, 54, 64, 65] и при сепсисе [67–70]. Одновременно при этом нормализуется состояние системы гемостаза, а также содержание БОВ. Применение данного препарата сокращало сроки исчезновения основных симптомов заболевания, уменьшало число осложнений и случаев перехода процесса в хроническую форму, а также сокращало время пребывания больных в стационаре. Особенно хорошие клинические результаты при различных инфекциях и заболеваниях органов дыхания получены при совместном введении данного препарата и гепарина [15, 29, 41].

Согласно данным литературы [49–55] у тяжелобольных COVID-19 возникают острые пневмонии, сопровождаемые ОРДС, полиорганной недостаточностью и микроангиопатией. В этих случаях рекомендуется применять иммуномодулирующие препараты, НМГ и, в крайних случаях, тканевой активатор плазминогена. Мы предполагаем, что препаратом, претендующим на роль иммунокорректора при COVID-19, является Тималин®, а НМГ — эноксапарин натрия. Наш опыт показывает [15, 29, 31, 34], что совместное применение препарата Тималин® и гепарина при различных заболеваниях с выраженным гиперкоагуляционным синдромом (первая или тромботическая стадия ДВС-синдрома) и коагулопатией потребления (вторая или геморрагическая фаза ДВС-синдрома), возникающая в т. ч. при заболеваниях органов дыхания [15, 25, 29], в значительной степени уменьшает интенсивность ДВС-синдрома, не допуская развития полиорганной недостаточности. Таким образом, перспективным направлением является изучение безопасности и эффективности применения препарата Тималин® в комплексной терапии COVID-19.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Самсон-Мед» за помощь в обеспечении взаимодействия между авторами настоящей публикации.

Литература

1. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние экстракта из тимуса на процессы заживления ожоговых ран в эксперименте. Экспериментальная хирургия и анестезиология. 1974;2: 49–51. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Influence of thymus extract on the healing processes of burn wounds in an experiment. *Experimental surgery and anesthesiology*. 1974;2:49–51 (in Russ.).]
2. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Выделение, очистка и идентификация иммуномодулирующего полипептида, содержащегося в тимусе телят и человека. Биохимия. 1981;46(9):1652–1659. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Isolation, purification and identification of immunomodulating polypeptide contained in the thymus of calves and humans. *Biochemistry*. 1981;46(9):1652–1659 (in Russ.).]
3. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Выделение из костного мозга, лимфоцитов и тимуса полипептидов, регулирующих процессы межклеточной кооперации в системе иммунитета. Докл. АН СССР. 1981;261(1):235–239. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Isolation of polypeptides from the bone marrow, lymphocytes and thymus that regulate the processes of intercellular cooperation in the immune system. *Docl. SA USSR*. 1981;261(1):235–239 (in Russ.).]
4. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомедины. Успехи соврем. биол. 1983;96(3):339–352. [Morozov V.G., Khavinson V.H. A new class of biological regulators of multicellular systems-cytomedins. *The success of modern biol.* 1983;96(3):339–352 (in Russ.).]
5. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Экспериментальное и клиническое изучение нового иммунорегулирующего препарата — тималина. Военно-мед. журн. 1982;5:37–39. [Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Experimental and clinical study of a new immunoregulatory drug-thimalin. *Military medical journal*. 1982;5:37–43 (in Russ.).]
6. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. СПб.: Наука; 2000. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh., Malinin V.V. *Peptide timelinelike*. Spb.: Nauka; 2000 (in Russ.).]
7. Белокрылов Г.А., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние высокоочищенного фактора тимуса на клеточные и гуморальные показатели иммунитета у тимэктомированных мышей. Бюлл. экспер. биол. мед. 1978;7:51–53. [Belokrylov G.A., Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Influence of highly purified thymus factor on cellular and humoral immunity indicators in thymectomized mice. *Byull. exp. Biol. med.* 1978;7:51–53 (in Russ.).]
8. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Ильин Н.В. Влияние низкомолекулярного фактора тимуса на Т-клетки крови человека. Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1978;7:61–65. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh., Ilyin N.V. Influence of low-molecular thymus factor on human blood T-cells. *Journal of microbiol., Epidemiol. and immunobiol.* 1978;7:61–65 (in Russ.).]
9. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Иммуномодулирующее действие фактора тимуса в патологии. Иммунология. 1981;5:28–31. [Khavinson V.Kh., Morozov V.G. Immunomodulating action of the thymus factor in pathology. *Immunology*. 1981;5:28–31 (in Russ.).]
10. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Препараты эпифиза и тимуса в геронтологии. СПб.: Цитомед; 1992. [Khavinson V.Kh., Morozov V.G. *Preparations of the epiphysis and thymus in gerontology*. St. Petersburg: Citomed, 1992 (in Russ.).]
11. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Писарев О.А. Выделение из тимуса и изучение природы фактора, стимулирующего иммуногенез. Докл. АН СССР. 1977; 233(3):491–494. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh., Pisarev O.A. Isolation from the thymus and study of the nature of the factor stimulating immunogenesis. *Doc. USSR Academy of Sciences*. 1977;233(3):491–494 (in Russ.).]
12. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Иммунологические функции тимуса. Успехи соврем. биол. 1984;97(1):36–49. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh. Immunological functions of the thymus. *Success lies. biol.* 1984;97(1):36–49 (in Russ.).]
13. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Иммунобиология гормонов тимуса. Тималин и его иммунобиологическая активность. Киев: Здоровье; 1989. [Morozov V.G., Khavinson V.Kh. *Immunobiology of thymus hormones. Thimalin and its immunobiological activity*. Kiev: Health; 1989 (in Russ.).]
14. Хавинсон В.Х., Серый С.В., Малинин В.В. Коррекция пептидами тимуса и костного мозга радиационных нарушений иммуно- и гемопоэза. Радиобиология. 1991;31(4):501–505. [Khavinson V.Kh., Seriy S.V., Malinin V.V. Correction of radiation disorders of immuno — and hematopoiesis by thymus and bone marrow peptides. *Radiobiology*. 1991;31(4):501–505 (in Russ.).]
15. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена; 2014. [Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A. *Peptide geroprotectors-epigenetic regulators of physiological functions of the body*. Saint Petersburg: Publish. Herzen's RSPU; 2014 (in Russ.).]
16. Будажапова Д.Ц., Загребина Л.А., Кузник Б.И. Регуляция жидкого состояния крови у тимэктомированных крыс при внутривенном введении тромбина. Бюлл. экспер. биол. мед. 1981;9:285–287. [Budazhapova D.Ts., Zagrebina L.A., Kuznik B.I. Regulation of the liquid state of blood in thymectomized rats with intravenous administration of thrombin. *Byull. eksper. Biol. med.* 1981;9:285–287 (in Russ.).]
17. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма. Тромбоз, гемостаз и реология. 2005;2:3–16. [Kuznik B.I., Tsybikov N.N., Vitkovsky Yu.A. unified cellular-humoral system of body protection. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2005;2:3–16 (in Russ.).]
18. Kuznik B.I., Tsybikov N.N. Immune Mechanisms Regulating the hemostasis System. *Hematol. Rev.* 1992;3(2):3–20.

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



Тималин®

ПЕПТИДНЫЙ БИОРЕГУЛЯТОР ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Действующее вещество: комплекс пептидов из тимуса

Форма выпуска: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, 10 мг во флаконах, №5 и №10

ПРИМЕНЯЕТСЯ ПРИ:

острых и хронических вирусных и бактериальных инфекциях*

иммунодефицитных состояниях у взрослых и детей (6 мес +)*

угнетении иммунитета и кроветворения после химиотерапии или лучевой терапии у онкологических больных*

инфекционных гнойных и септических процессах*



ПРИМЕНЕНИЕ ТИМАЛИНА® СПОСОБСТВУЕТ:

- увеличению функциональной активности макрофагального и гуморального звеньев иммунитета
- быстрому реагированию иммунной системы на возбудителя инфекции
- выработке специфических противовирусных антител
- снижению риска возникновения осложнений
- более быстрому выздоровлению больных, чем при другой противовирусной терапии**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тималин®

** Трофимова С.В., Трофимов А.В., Семенова Е.Д. Тридцатилетний опыт применения пептидных тимомиметиков в профилактике и лечении острых респираторных вирусных заболеваний и гриппа // Врач. – 2020

Регистрационный номер ЛС-000267

ООО «Самсон-Мед»

Россия, 196158 г. Санкт-Петербург Московское шоссе д.13

8-(800)-1000-554

www.samsonmed.ru

О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19

Профессор О.А. Громова^{1,2}, к.ф.-м.н., к.х.н. И.Ю. Торшин^{1,2}, профессор С.И. Малявская³, д.м.н. Н.П. Лапочкина⁴

¹ФИЦ ИУ РАН, Москва

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

³ФГБОУ ВО СГМУ (Архангельск) Минздрава России, Архангельск

⁴ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново

РЕЗЮМЕ

Недостаточность витамина D, встречающаяся у 80% россиян, ассоциирована с нарушениями функционирования врожденного и приобретенного иммунитета и с повышением риска вирусных и бактериальных заболеваний. На фоне недостаточности витамина D у пациента любого возраста возникает хроническое воспаление, которое существенно снижает резистентность организма к бактериальным и вирусным заболеваниям. Поддержка врожденного противовирусного иммунитета является важнейшим направлением профилактики коронавирусной инфекции среди широких слоев населения. С учетом биологических ролей витамина D в поддержании противовирусного иммунитета и значительной распространенности недостаточности витамина D ее компенсация — необходимая составляющая профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19. В данном обзоре представлены результаты систематического анализа текстов 20 600 публикаций по коронавирусным инфекциям, проведенного методами искусственного интеллекта на основе топологической теории распознавания. Указаны два важнейших направления повышения эффективности терапии и профилактики COVID-19: ослабление эффектов так называемого «цитокинового шторма» и компенсация имеющихся у пациента хронических коморбидных патологий. Витамин D принципиально необходим для поддержания уровней и активности интерферон-зависимых белков противовирусной защиты, ослабления эффектов «цитокинового шторма» и компенсации коморбидных патологий.

Ключевые слова: COVID-19, РНК-вирусы, микронутриенты, витамин D, SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, иммунитет, профилактика.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Малявская С.И., Лапочкина Н.П. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19. РМЖ. 2020;9:32–38.

ABSTRACT

About the prospects of using vitamin D and other micronutrients in the prevention and therapy of COVID-19

O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin^{1,2}, S.I. Malyavskaya³, N.P. Lapochkina⁴

¹Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences, Moscow

²Lomonosov Moscow State University, Moscow

³Northern State Medical University, Arkhangelsk

⁴Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo

Vitamin D deficiency, which occurs in 80% of Russians, is associated with impaired functioning of the innate and acquired immunity and an increased risk of viral and bacterial diseases. In the setting of vitamin D deficiency, chronic inflammation develops in a patient of any age, which significantly reduces the body's resistance to bacterial and viral diseases. Innate antiviral immune bolstering is the most important direction of the new COVID-19 prevention among the general population. Given the biological role of vitamin D in maintaining antiviral immunity and the significant prevalence of vitamin D deficiency, its compensation is a necessary component for the prevention of new COVID-19. This review presents the systematic analysis results of the texts of 20,600 publications on coronavirus infections, conducted by artificial intelligence methods based on the topological theory of recognition. There are two main directions for improving the efficacy of COVID-19 therapy and prevention: reducing the effects of the so-called cytokine storm syndrome and compensating of the patient's chronic comorbid pathologies. Vitamin D is essential for maintaining the levels and activity of interferon-dependent proteins involved in antiviral defense, reducing the effects of the cytokine storm syndrome and compensating of comorbid pathologies.

Keywords: COVID-19, RNA viruses, micronutrients, vitamin D, SARS-CoV-2, cytokine storm syndrome, immunity, prevention.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Malyavskaya S.I., Lapochkina N.P. About the prospects of using vitamin D and other micronutrients in the prevention and therapy of COVID-19. RMJ. 2020;9:32–38.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция COVID-19, несмотря на высокую контагиозность, может клинически протекать относительно легко или бессимптомно. Опасность данной ин-

фекции в том, что у пациентов с нарушениями иммунитета COVID-19 приводит к тяжелой пневмонии и острой дыхательной недостаточности. Выявление групп риска с потенциально тяжелым течением заболевания и снижение

соответствующих рисков являются наиболее актуальными задачами профилактики и терапии COVID-19. Для этого необходимо систематизировать данные об:

- ♦ особенностях патогенеза COVID-19, отличающих его от других коронавирусных инфекций;
- ♦ роли хронических заболеваний в отягощении течения инфекции COVID-19;
- ♦ влиянии вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, на хронические заболевания;
- ♦ способах повышения иммунитета против коронавирусов на уровне популяций.

С целью ответа на эти вопросы мы осуществили систематический компьютерный анализ всего массива публикаций имеющейся научной литературы по коронавирусам (20 600 публикаций в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED, в т. ч. 4500 публикаций по COVID-19 и SARS-CoV-2). Анализ был проведен с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [1, 2] и метрического [3, 4] подходов к задачам распознавания/классификации. В результате анализа литературы были выделены 49 наиболее информативных рубрик, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по COVID-19/SARS-CoV-2 — в 3—8 раз чаще, чем в контроле (статьи, найденные по запросу («betacoronavirus OR coronavirus OR coronaviridae) NOT COVID-19»). Полученные результаты представлены на «карте» молекулярной патофизиологии COVID-19, включающей эти 49 молекулярных механизмов (рис. 1). Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов). Приведены диагнозы по МКБ-10, отдельные симптомы, синдромы и соответствующие биологические процессы. Биологические активности по международной номенклатуре GO (Gene Ontology) приведены на рисунке без кодов (см. коды в тексте).

Анализ полученной «карты» молекулярной патофизиологии COVID-19 показал, что наиболее информативные биомедицинские термины, достоверно чаще встречающиеся в публикациях по COVID-19/SARS-CoV-2,

сгруппированы в кластер 1 «Воспаление и формирование «цитокинового шторма» и в кластер 2 «Коморбидные состояния». Эти два кластера указывают на «тактический» (кластер 1) и «стратегический» (кластер 2) подходы к профилактике и терапии COVID-19.

«Цитокиновый шторм» (лавинообразное нарастание концентраций провоспалительных цитокинов) — опасное осложнение COVID-19, приводящее к необходимости применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). **Тактически** очень важно предотвратить этот процесс, что снизит риск летальных исходов. Наличие у пациента любого очага хронического воспаления (ключевые слова: гломерулонефрит, альбуминурия, холестаз, атеросклероз, ожирение, сахарный диабет (СД) и др.) стимулирует более быстрое усиление синтеза провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) -1 (GO:0004909, GO:0004908), CCL2 (GO:0035715), ИЛ-6 (GO:0070104), интерферона-γ (GO:1902715). Интерлейкины повышают активацию лейкоцитов (GO:0050902) и распад гранул тучных клеток (GO:0042629). Эти процессы осуществляются при участии витамина D (GO:0008434) и ряда других микронутриентов (цинк, витамин А, витамин РР).

Стратегически важным в терапии и профилактике COVID-19 является борьба с хроническим воспалением, сопровождающим многие коморбидные патологии. Риск более тяжелого течения COVID-19 ассоциирован с наличием у пациента кардиомиопатии, ожирения, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), СД и др. Снижение избыточного хронического воспаления связано с повышением обеспеченности витамином D (GO:0008434) и другими микронутриентами (цинк, фолаты, витамин В₁, магний, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты [омега-3-ПНЖК], миоинозитол, витамин С).

Проведенный анализ указал на взаимосвязь ряда механизмов патогенеза COVID-19 с обеспеченностью организма определенными микронутриентами. Компенсация недостаточности витамина D имеет важное значение и для активации интерферон-зависимого противовирусного иммунитета, и для профилактики «цитокинового шторма», и для снижения хронического воспаления при наличии у пациента коморбидных патологий.

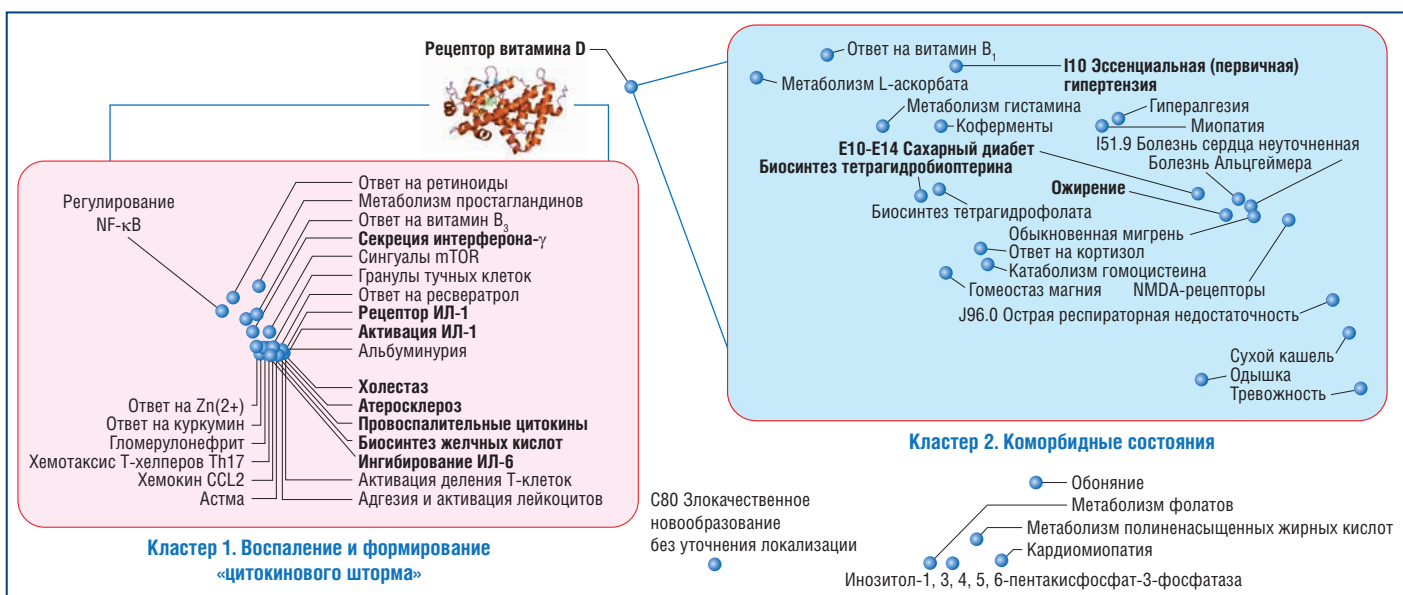


Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая «карту» молекулярной патофизиологии COVID-19

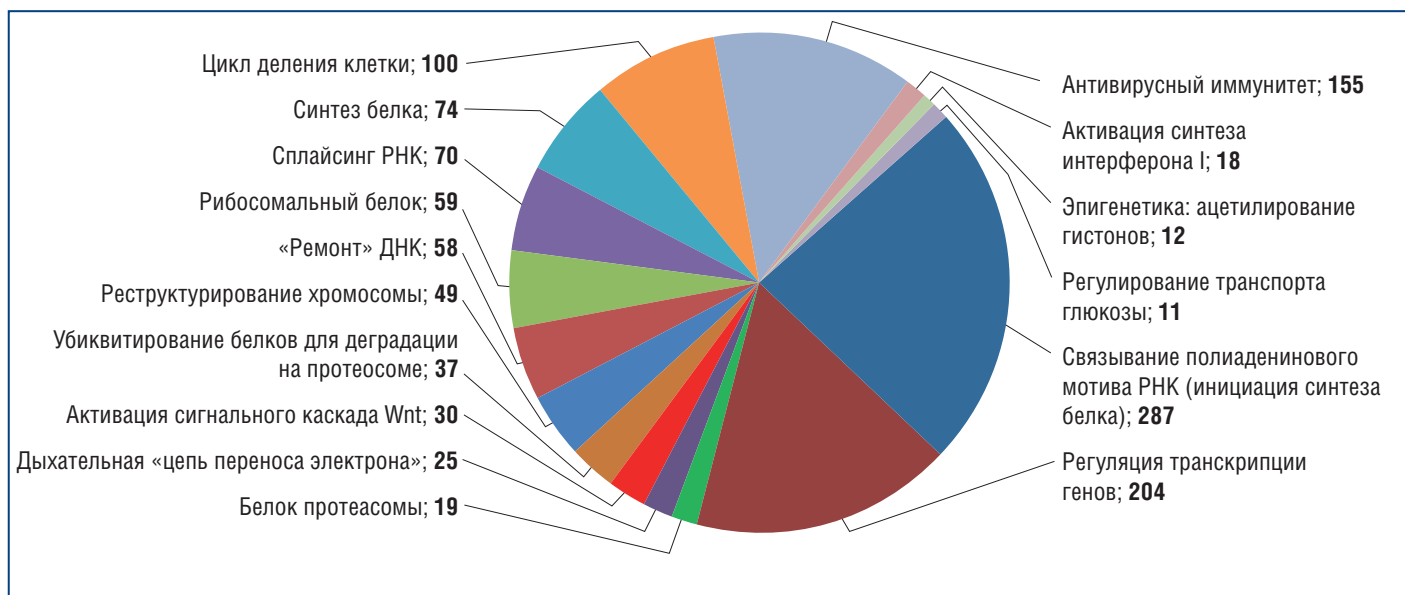


Рис. 2. Полногеномный анализ эффектов витамина D указал на существование 155 белков противовирусной защиты, экспрессия генов которых регулируется витамином D [14]

ВИТАМИН D И ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСОВ

Витамин D является одним из важнейших регуляторов иммунитета [5]. Адекватная обеспеченность организма витамином D — одна из основ противовирусного иммунитета, в т. ч. против вируса гриппа [6]. Уже к 2010 г. были получены результаты многочисленных исследований, указывающие на антибактериальные и противовирусные эффекты витамина D [7]. Метаанализ подтвердил, что дотации витамина D облегчают течение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), вызванных вирусом гриппа, и других инфекций респираторного тракта у взрослых и детей [8].

Недостаточность витамина D, встречающаяся у 80% россиян, ассоциирована с нарушениями функционирования врожденного и приобретенного иммунитета и с повышением риска вирусных и бактериальных заболеваний. На фоне недостаточности витамина D у пациента любого возраста возникает хроническое воспаление, которое существенно снижает резистентность организма к бактериальным и вирусным заболеваниям (ОРВИ, грипп, ринит, бронхит, обструктивные заболевания легких) [9].

Активная форма витамина D (кальцитриол $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) способствует снижению уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, фактора некроза опухоли α , хемокинов CXCL8, CXCL10), стимулирует синтез антимикробных пептидов (кателицидин, дефенсин), которые также проявляют противовирусные свойства [10]. Иммунорегулирующий эффект витамина D обусловлен широким спектром воздействия кальцитриола на метаболизм и активность макрофагов, Т- и В-клеток [11]. Наличие рецептора витамина D (vitamin D receptor, VDR) и витамин- D_3 -метаболизирующих ферментов (CYP27B1 и др.) в моноцитах, макрофагах, В- и Т-клетках указывает на то, что клетки иммунной системы могут синтезировать и использовать активную форму витамина $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ для поддержания клеточного иммунитета.

В случае COVID-19 витамин D важен тем, что активирует описанные выше системы врожденного противовирусного иммунитета. Коронавирус SARS-CoV-2 (геном NC_045512.2 в базе данных NCBI) — вирус с одноцепочеч-

ной РНК, вирион которого содержит особенные спайк-белки (от англ. spike — «шип, острое, острый выступ»), посредством которых вирус активно взаимодействует с тканями организма человека. РНК-вирусы характеризуются высокой степенью мутаций по сравнению с ДНК-вирусами (т. к. вирусные РНК-полимеразы характеризуются низкой степенью исправления ошибок копирования РНК) [12]. Как следствие, разработка эффективной и безопасной вакцины к SARS-CoV-2 крайне затруднена [13]. Поэтому для борьбы с COVID-19 важно использовать все возможные способы повышения противовирусного иммунитета организма человека и, прежде всего, повышение обеспеченности организма витамином D.

Действие витамина D на организм осуществляется при участии VDR, который специфически активируется кальцитриолом и приводит к изменениям экспрессии более 2700 генов человека. Полногеномный системно-биологический анализ связывания рецептора витамина D позволил осуществить систематизацию биологических ролей витамина D для профилактики и терапии широкого круга заболеваний [14]. В частности, было установлено, что в поддержке противовирусного иммунитета участвуют по меньшей мере 155 белков, экспрессия генов которых регулируется VDR (рис. 2).

Полученные в работе [14] результаты полногеномного анализа VDR свидетельствуют, что 19 из 155 генов/белков имеют непосредственное отношение к защите от одноцепочечных РНК-вирусов, к которым относится и SARS-CoV-2. Витамин D стимулирует экспрессию генов, кодирующих:

- ♦ интерферон-индуцированные белки с тетрапептидными повторами (interferon induced protein with tetratricopeptide repeats, IFIT) (гены IFIT1, IFIT3, IFIT5);
- ♦ интерферон-регуляторные факторы (interferon regulatory factor, IRF) IRF1, IRF3, IRF7, IRF9;
- ♦ убиквитин-подобный модификатор, или интерферон-стимулируемый ген (interferon-stimulated gene, ISG) 15;
- ♦ 20 кДа экзонуклеазу, стимулируемую интерфероном (ISG20);
- ♦ белки устойчивости к миксовирусам, в т. ч. к гриппу (MX1, MX2);

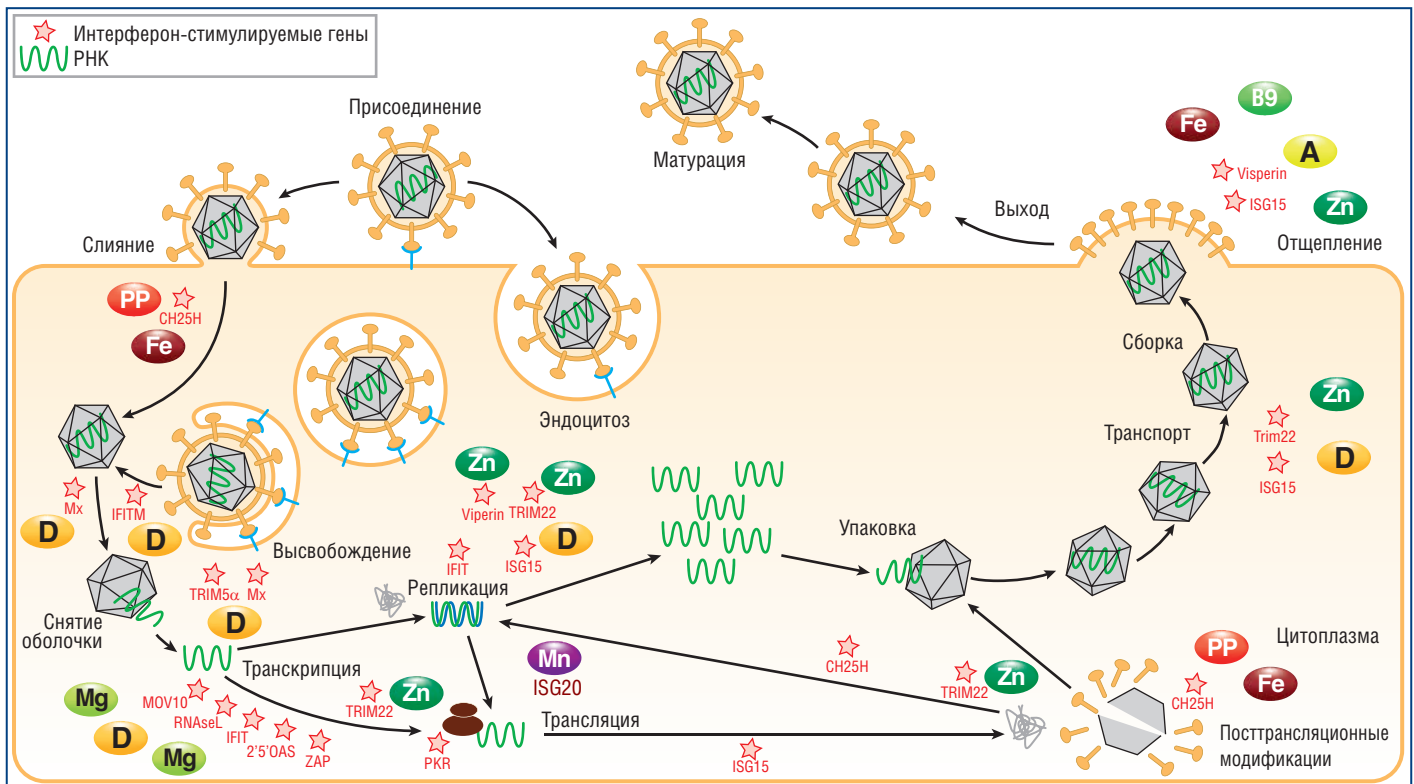


Рис. 3. Витамин D и его синергисты в контексте интерферон-зависимой противовирусной защиты. Звездочками отмечены гены, экспрессия которых стимулируется интерферонами I типа

- ♦ 2'-5'-олигоденилатсинтазы (OAS1, OAS2);
- ♦ рецептор ретиноидов α (retinoid X receptor alpha, RXRA);
- ♦ белки — регуляторы противовирусного ответа (белки, содержащие трехсторонний мотив [tripartite motif-containing proteins, TRIM]) TRIM22, TRIM38, TRIM56;
- ♦ убиквитин, играющий важные роли в поддержании противовирусного иммунитета к РНК-вирусам (UBB, UBC);
- ♦ «цинковый палец» ZNF175, тормозящий репликацию вирусов и др.

Сопоставим приведенные выше результаты полногеномного анализа рецептора VDR с результатами протеомного анализа микронутриент-зависимых белков противовирусной защиты человека. В протеоме человека содержится более 35 000 белков, из которых 19 820 были аннотированы (т. е. для которых известны выполняемые ими биологические роли). Методом анализа функциональных взаимосвязей [15] мы выделили 820 белков, вовлеченных в защиту организма против вирусов, из которых 178 имели те или иные нутриентные кофакторы (цинк, магний, производные витаминов и др.).

Сопоставление результатов полногеномного анализа рецептора витамина D с результатами протеомного анализа показывает, что многие из белков, участвующих в торможении жизненного цикла одноцепочечных РНК-вирусов, зависят от витамина D и того или иного микронутриента (рис. 3). Рассмотрим эти синергидные взаимодействия витамина D более подробно.

Железо- и витамин-PP-зависимая холестерин-25-гидроксилаза (CH25H) воздействует на вирусы на ранних стадиях инфицирования клетки организма-хозяина (слияние с мембраной клетки) и при «созревании» вирусных белков (в частности, посттрансляционные модификации М-белка вирусной оболочки). Интерферон-ин-

дуцированные трансмембранные белки IFITM, экспрессия которых регулируется витамином D, ингибируют слияние вируса с клеткой. Zn-зависимый белок TRIM5 α тормозит высвобождение вирусной РНК внутрь клетки. Белок Mx, регулируемый витамином D, блокирует эндоцитарный трафик вирусных частиц и распаковку вирусных рибонуклеокапсидов. Экспрессия генов магний-зависимых олигоденилатсинтаз (OAS) активируется рецептором витамина D. Mg-зависимые рибонуклеаза L (RNase L), протеинкиназа R (PKR), белки MOV10, IFIT и Zn-зависимый белок ZAP разрушают вирусную РНК и/или блокируют трансляцию вирусных мРНК. Zn-зависимые белки TRIM22, ISG15 и железо/фолат (B₉)-зависимый белок Viperin, экспрессия генов которых регулируется витамином D, ингибируют репликацию вируса и почкование вируса от плазматической мембраны (рис. 3).

Таким образом, рецептор витамина D регулирует экспрессию многих генов защиты организма против одноцепочечных РНК-вирусов. Эта противовирусная система организма будет эффективна и для защиты от коронавирусов. Хотя в случае SARS-CoV-2 пока не имеется данных крупных эпидемиологических исследований, для одноцепочечных РНК-вирусов, вызывающих ОРВИ (RSV, вирус гриппа и др.), было показано, что витамин D ассоциирован с состоянием противовирусной защиты организма.

Например, метаанализ 12 исследований (n=2279) показал, что недостаточная обеспеченность витамином D ассоциирована с большим риском инфекционных бронхитов и пневмоний: у детей с инфекциями уровня 25(OH)D в сыворотке крови были в среднем на 3,5 нг/мл (95% доверительный интервал [ДИ] от 1,8 до 15,7) ниже, чем у здоровых. Также была установлена корреляция между степенью дефицита витамина D и тяжестью течения заболевания [16].

Метаанализ 25 рандомизированных исследований ($n=10\,933$), проведенный с использованием индивидуальных данных пациентов, показал, что дотации витамина D способствовали снижению риска инфицирования ОРВИ в среднем на 12% (скорректированное отношение шансов [ОШ] 0,88, 95% ДИ от 0,81 до 0,96, $p<0,00$). Среди пациентов, имевших более одного эпизода ОРВИ в год, риск повторного заболевания ОРВИ снижался на 20% на фоне приема витамина D (скорректированное ОШ 0,80, 95% ДИ от 0,69 до 0,93, $p=0,004$) [17].

Метаанализ 11 плацебо-контролируемых исследований ($n=5660$) еще раз подтвердил защитный эффект приема препаратов витамина D против вирусных инфекций дыхательных путей (ОШ 0,64, 95% ДИ от 0,49 до 0,84). Защитный эффект был достоверно выше при ежедневном приеме витамина D в средней дозе 1600 МЕ/сут (2–4 мес.) по сравнению с болюсной дозой (100 000 МЕ однократно за 3 мес.). Так, при ежедневном приеме витамина D риск инфекций снижался на 49%, а при использовании «болюсной» дозы — всего на 14% (ОШ 0,51 против 0,86 соответственно, $p=0,01$) [18].

Дотации витамина D эффективны как адъювантная терапия сепсиса у новорожденных. У пациентов с сепсисом установлены достоверно более низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови, без отличий в уровнях кальция и фосфат-аниона. Дотации витамина D снижали балл тяжести сепсиса, формируемого В-гемолитическим стрептококком группы А, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* [19].

«Цитокиновый шторм» и витамин-D-зависимые механизмы иммунного ответа на коронавирусы

К развитию ОРВИ приводят около 200 возбудителей (вирусы парагриппа, гриппа, аденовирусы, RS-вирусы, риновирусы, герпесвирусы, вирусы Коксаки, коронавирусы и др.), многие из которых, как и SARS-CoV-2, являются одноцепочечными РНК-вирусами. Острая фаза воспаления при респираторно-вирусной инфекции сопровождается отеком слизистой носа и бронхов разной степени выраженности. У пациентов с неблагоприятным аллергическим фоном происходит усиленный выброс гистамина, брадикинина и других медиаторов аллергического воспаления.

Течение инфекции COVID-19 осложнено тем, что описанные выше процессы протекают в гораздо более острой форме, чем при обычном ОРВИ или гриппе. Для SARS-CoV-2 характерен так называемый «цитокиновый шторм» — лавинообразное повышение уровней многочисленных маркеров воспаления (С-реактивный белок, ИЛ-6, интерферон- γ и др.) в крови, которое сопровождается усилением апоптоза лимфоцитов и существенно утяжеляет течение инфекции [20]. Такие «цитокиновые штормы», по всей видимости, являются причиной повреждений легких по типу «матовое стекло» [21] и особенно опасны для пожилых пациентов или молодых пациентов с коморбидными состояниями (ожирение, СД 2 типа и др.).

«Цитокиновый шторм» инициируется при взаимодействии спайк-белков и других белковых частиц на капсиде коронавируса с рецепторами на поверхности клеток. Анализ транскриптома клеток 119 типов из 13 различных тка-

ней человека показал, что молекулами-рецепторами для SARS-CoV-2 являются ангиотензинпревращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE 2), пептидазы ANPEP, ENPEP, DPP4R и толл-рецепторы [22]. Взаимодействие вирусов с толл-подобными рецепторами (TLR3 и др.) приводит к активации воспалительного сигнального каскада NF- κ B. Активация NF- κ B стимулирует секрецию проинтерлейкина-1, который подвергается протеолизу при участии каспазы-1, что приводит к активации инфламмосомы и синтезу активного ИЛ-1 β , являющегося медиатором воспаления и фиброза легких, лихорадки, стимулируя секрецию других провоспалительных цитокинов. Ингибирование эффектов ИЛ-1 β и ИЛ-6 оказывает терапевтическое воздействие при многих патологиях, связанных с воспалением, в т. ч. при вирусных инфекциях. Эффекты ИЛ-1 β ослабляются посредством ингибирования сигнального белка mTOR и повышения активности аденозинмонофосфатазы (АМФК) [23].

Для снижения риска формирования «цитокинового шторма» при COVID-19 следует применять противовоспалительные средства (в частности, направленные против избыточной активации NF- κ B). Витамин D, модулируя активность Т-лимфоцитов, тучных клеток, антиген-презентирующих клеток, способствует ослаблению чрезмерного воспалительного ответа, повышая уровни противовоспалительного ИЛ-10, снижая уровни IgE, цитокинов-аларминов, ИЛ-17, гистамина, лейкотриенов [24].

Для «цитокинового шторма», развивающегося в легких, исключительно важно исходное состояние легочной ткани. Например, если у пациента имеется бронхиальная астма (БА), то эпителий бронхов подвержен постоянной инфльтрации эозинофилами, макрофагами и В-клетками, секретирующими иммуноглобулин Е. Эти изменения в легочной ткани не только облегчают проникновение вируса, но и создают условия для быстрого формирования «цитокинового шторма».

Клинические исследования показали, что сниженные уровни 25(OH)D в крови способствуют повышению риска развития БА (особенно в инфекционно-аллергической форме), обструктивного бронхита, аллергического ринита. В частности, аллергический компонент характеризуется развитием патологической иммунной гиперреакции на аэроаллергены (в т. ч. переносящие вирусные частицы). Метаанализ 21 исследования ($n=11\,993$) показал, что дефицит витамина D был связан с повышенным риском ХОБЛ (ОШ 1,77, 95% ДИ от 1,18 до 2,64, $p=0,006$) и с более тяжелым течением ХОБЛ (ОШ 2,83, 95% ДИ от 2,00 до 4,00, $p<0,001$) [25].

Недостаточность витамина D (25(OH)D <20 нг/мл) ассоциирована с более тяжелым состоянием пациентов, госпитализированных с инфекцией нижних дыхательных путей и респираторно-синцитиальным вирусом. Дефицит витамина D установлен у 50% обследованных и был ассоциирован с 3-кратным риском поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОШ 3,29, 95% ДИ 1,20–9,02, $p=0,018$) и с 11-кратным риском перевода пациента на ИВЛ (ОШ 11,20, 95% ДИ 2,27–55,25, $p<0,001$) [26].

Витамин D способствует снижению повреждений эпителия легких, вызываемых цитокинами типа «алармин», выброс которых происходит при аллергических реакциях и во время приступов БА. Цитокины-алармины ИЛ-25, ИЛ-33 и др., избыточно секретируемые во время приступа,

непосредственно стимулируют тучные клетки и лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2-клетки). Затем ILC2-клетки секретируют ИЛ-5 и другие цитокины, которые способствуют развитию эозинофильного аллергического воспаления [24].

В клиническом исследовании (n=669) было показано, что недостаточность витамина D ассоциирована с повышением количества эозинофилов в крови. Достоверные различия по данному показателю были установлены между подгруппой участников с тяжелым дефицитом витамина D (25(OH)D <10 нг/мл) при сравнении со всеми остальными подгруппами пациентов (уровни 25(OH)D 10–20 нг/мл, 20–30 нг/мл, ≥30 нг/мл) [27].

Эксперименты на культуре клеток эпителия легких человека показали, что витамин D подавляет избыточную воспалительную реакцию в ответ на вирус гриппа А (H1N1) [28] и снижает активацию NF-κB-связанных провоспалительных цитокинов при инфицировании респираторно-синцициальным вирусом [29].

Заметим, что исходное состояние ткани легких также зависит от курения. У пациентов с длительным стажем курения уже имеются фибротические изменения легких, вкрапления сажи и других продуктов термического разложения табака. Соответственно, эти пациенты составляют группу риска тяжелого течения COVID-19. Результаты систематического анализа 10 клинико-эпидемиологических исследований (n=76 993) свидетельствуют о том, что курение у обследованных является столь же важным фактором риска инфицирования SARS-CoV-2, как и АГ (10,2–23,7%), ИБС (4,4–22,8%) и СД (6,6–9,3%) [30]. Метаанализ 11 клинических исследований (n=2002) показал, что риск тяжелого течения COVID-19 возрастает в 2 раза у курильщиков и в 4,4 раза — у пациентов с ХОБЛ (как правило, курильщики с большим стажем) [31].

Метаанализ 9 когортных исследований европейцев (n=22 838) показал, что при повышении концентрации 25(OH)D в крови на каждый 1 нмоль/л объем форсированного выдоха в 1 секунду (forced expiratory volume in one second, FEV₁) увеличивался на 1,1 мл (95% ДИ от 0,9 до 1,3, p<0,0001). Данная ассоциация была еще более выражена у курильщиков: объем FEV₁ увеличивался на 1,7 мл (95% ДИ 1,1–2,3) на каждый 1 нмоль/л 25(OH)D. Таким образом, компенсация недостаточности витамина D является особенно важным резервом реабилитации для курильщиков [32].

ХРОНИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИИ И ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D

Широчайший круг биологических функций генов/белков, регулируемых витамином D (рис. 2), обуславливает профилактические и лечебные роли не только при вирусных инфекциях, но и при заболеваниях, отягощающих течение COVID-19. Сложнейший комплекс взаимосвязей между низкой обеспеченностью витамином D и многочисленными коморбидными заболеваниями подробно описан в отдельной монографии «Витамин D — смена парадигмы» [9].

В отличие от ранее известных коронавирусов, вызывающих атипичную пневмонию (SARS-CoV, MERS-CoV), SARS-CoV-2 характеризуется более высокой контагиозностью и большей скоростью распространения в популяциях [33]. Очень важно заметить, что течение COVID-19 зачастую связано не только с очевидными нарушениями

дыхательной системы, но и с дисфункцией других систем органов. Инфекция COVID-19 ассоциирована с повышением уровней маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ, альбумина, билирубина) [34], которые также ассоциированы с более тяжелым течением пневмонии и с наличием симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта [35].

Пациенты с COVID-19 характеризуются выраженными нарушениями коагуляционного профиля крови. Прокоагулянтные нарушения профиля свертываемости крови (повышение уровней D-димера, продуктов деградации фибрина) ассоциированы с более высоким риском смертности от COVID-19 [36]. Более высокие уровни плазмينا соответствуют усилению фибринолиза и повышению уровней D-димера при тяжелом течении COVID-19. Заметим, что повышенные уровни плазмина и пламиногена являются биомаркерами повышенной восприимчивости к SARS-CoV-2, т. к. протеаза плазмينا может «разрезать» соответствующий сайт S-белка SARS-CoV-2, что повышает вирулентность [37]. Хорошо известно, что витамин D способствует нормализации профиля коагуляции крови [9].

Важно понимать, что наличие у пациента хронических коморбидных патологий является патофизиологическим объяснением более тяжелого течения COVID-19 у пожилых пациентов. Например, в многоцентровом китайском исследовании (n=280) доля пациентов старше 65 лет достоверно выше среди больных с тяжелым течением (59%), чем среди пациентов с легким течением инфекции (10,2%, p<0,05). При этом 85,5% пациентов с тяжелым течением COVID-19 также имели СД или сердечно-сосудистые заболевания, которые встречались в 7–10 раз чаще (p=0,042), чем у пациентов с легкой формой COVID-19 [38].

Метаанализ 8 клинических исследований пациентов с COVID-19 (n=46 248) подтвердил, что наиболее распространенными коморбидными состояниями были АГ (17%), СД 2 типа (8%), ИБС (5%), заболевания легких и/или бронхов. Коморбидные состояния соответствовали увеличению риска тяжелого течения инфекции COVID-19: АГ — в 2,4 раза (95% ДИ от 1,5 до 3,8), респираторные — в 2,5 раза (95% ДИ от 1,8 до 3,4), ИБС — в 3,4 раза (95% ДИ от 1,88 до 6,22) [39].

Факторы риска смертности от COVID-19 включают наличие АГ, СД 2 типа, ИБС, цереброваскулярных патологий [40]. Среди пациентов с COVID-19 на фоне СД 2 типа чаще развиваются критические состояния [41]. Все перечисленные патологии (СД 2 типа, АГ, ИБС, ХОБЛ, БА) ассоциированы с недостаточностью витамина D [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для профилактики инфицирования и снижения риска тяжелого течения инфекции принципиально необходимо поддерживать врожденный противовирусный иммунитет во всех возрастных группах, снизить риск «цитокинового шторма» и компенсировать коморбидные патологии, которые утяжеляют течение коронавирусной инфекции. Устранение недостаточности витамина D принципиально важно для достижения этих трех целей. Витамин D способствует повышению экспрессии генов IFIT1, IFIT3, IRF1, IRF3, ISG15, ISG20, MX1, MX2, OAS1, OAS2 и других генов, кодирующих белки интерферон-зависимой защиты от РНК-вирусов. Витамин D препятствует избыточной активации фактора NF-κB толл-рецептором TLR3, что устраняет одну из важных предпосылок для формирова-

ния «цитокинового шторма». Даже переход от тяжелого дефицита витамина D (25(OH)D <20 нг/мл) к умеренному дефициту (25(OH)D в диапазоне 20–30 нг/мл) в 3 раза снижает риск поступления пациента с пневмонией в реанимацию и в 11 раз — риск перевода на ИВЛ [26].

Рекомендованы дотации витаминов А, С, D, Е, витаминов группы В, цинка, селена, железа и омега-3-ПНЖК в качестве нутрициальной поддержки в период пандемии COVID-19 [40–42]. Оценка нутрициального статуса пациентов с диагнозом COVID-19 может существенно повысить безопасность применения тех или иных подходов к фармакотерапии вирусных инфекций. С учетом того, что многие противовирусные препараты характеризуются высокой токсичностью, дотации определенных витаминов и микроэлементов способствуют снижению побочных эффектов от использования этих препаратов.

При респираторно-вирусной инфекции (грипп, COVID-19, RSV-инфекция) рекомендуется принимать профилактические дозы витамина D₃ (1000–2000 МЕ/сут). Дозировки холекальциферола в диапазоне 2000–4000 МЕ/сут дают более выраженное повышение 25(OH)D₃ в крови пациента и не приводят к отклонениям уровней кальция или паратиреоидного гормона от нормальных значений [43]. Лечебные дозы витамина D₃ составляют 4000–8000 МЕ/сут и назначаются врачом индивидуально, с контролем концентраций 25(OH)D₃ в крови в динамике лечения.

Эффективным способом поддержания уровня витамина D у населения разных стран является обогащение витамином D пищевых продуктов массового потребления, а также прием витамина D в форме биологически активных добавок к пище.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20–07–00537.

Литература

- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(2):274.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(3):483–496.
- Torshin I.Yu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern recognition and image analysis*. 2013;23(2):319–327.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;2(2):184–199.
- Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun*. 2017;85:78–97. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.07.007.
- Beard J.A., Bearden A., Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*. 2011;50(3):194–200. DOI: 10.1016/j.jcv.2010.12.006.
- Grant W.B., Goldstein M., Mascitelli L. Ample evidence exists from human studies that vitamin D reduces the risk of selected bacterial and viral infections. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235(12):1395–1396; discussion 1397. DOI: 10.1258/ebm.2010.010c01.
- Charan J., Goyal J.P., Saxena D., Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(4):300–303. DOI: 10.4103/0976-500X.103685.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы. Под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D. A paradigm shift; under the editorship of E.I. Guseva, I.N. Zakharova. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
- Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):1061–1094. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
- Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:52–67. DOI: 10.1016/j.mce.2017.04.018.

- Sanjuan R., Nebot M.R., Chirico N. et al. Viral mutation rates. *J Virol*. 2010 Oct;84(19):9733–9748. DOI: 10.1128/JVI.00694-10. Epub 2010 Jul 21. PMID: 20660197.
- Prajapat M., Sarma P., Shekhar N. et al. Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian J Pharmacol*. 2020;52(1):56–65. DOI: 10.4103/ijp.IJP_115_20.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет*. 2016;1:12–21. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Spirichev V.B. A full genome analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential uses for vitamin D in therapy. *Medical advice*. 2016;1:12–21 (in Russ.)].
- Torshin I.Yu. (Ed. Gromova O.A.). *Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine*. NY, USA: Nova Biomedical Books; 2009.
- Jat K.R. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct*. 2017;47(1):77–84.
- Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356: i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
- Bergman P., Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2013;8(6): e65835. DOI: 10.1371/journal.pone.0065835.
- Hagag A.A., El Frargy M.S., Houdeeb H.A. Therapeutic value of Vitamin D as an adjunct therapy in neonates with sepsis. *Infect Disord Drug Targets*. 2019 Jun 26. pii: IDDT-EPUB-99230. DOI: 10.2174/1871526519666190626141859.
- Fung S.Y., Yuen K.S., Ye Z.W. et al. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):558–570. DOI: 10.1080/22221751.2020.1736644. eCollection 2020.
- Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;14:1–7. DOI: 10.2214/AJR.20.23034.
- Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Mar 18. pii: S0006–291X (20) 30523–4. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
- Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2). DOI: 10.23812/CONTI-E.
- Pfeffer P.E., Hawrylowicz C.M. Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials. *Chest*. 2018;153(5):1229–1239. DOI: 10.1016/j.chest.2017.09.005.
- Zhu M., Wang T., Wang C., Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2597–2607. DOI: 10.2147/COPD.S101382. eCollection 2016.
- Hurwitz J.L., Jones B.G., Penkert R.R. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection. *J Pediatr*. 2017;187:323–327. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.27.
- Souto Filho J.T.D., de Andrade A.S., Ribeiro F.M. et al. Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2018;11(1):25–29. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.06.003.
- Khare D., Godbole N.M., Pawar S.D. [1,25 (OH) 2 D3] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *Eur J Nutr*. 2013;52(4):1405–1415.
- Santini F. Human respiratory syncytial virus and Th1 chemokines. *Clin Ter*. 2015;166(3): e203–8. DOI: 10.7417/T.2015.1855.
- Emami A., Javanmardi F., Pirbonveh N., Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1): e35. eCollection 2020.
- Zhao Q., Meng M., Kumar R. et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020. DOI: 10.1002/jmv.25889.
- Xu J., Bartz T.M., Chittoor G. et al. Meta-analysis across Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) consortium provides evidence for an association of serum vitamin D with pulmonary function. *Br J Nutr*. 2018;120(10):1159–1170. DOI: 10.1017/S0007114518002180.
- Meo S.A., Alhowikan A.M., Al-Khlaifi T. et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2012–2019. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20379. PMID: 32141570.
- Liu C., Jiang Z.C., Shao C.X. et al. [Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020;28(2):148–152. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003.
- Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020. pii: gutjnl-2020-320926. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926. PMID: 32213556.
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.

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

Липосомальный лактоферрин как потенциальное средство профилактики и лечения COVID-19

Габриэль Серрано Санмигель¹, Ю. Кочергина¹, А. Альборс², Е. Диаз³, М. Ороваль³, Г. Уэсо³, Х.М. Серрано³

¹Дерматологическая клиника д-ра Серрано, Валенсия, Испания

²Медицинский отдел компании «Сесдерма Лабораториз» (Sesderma Laboratories), Валенсия, Испания

³Научно-исследовательский отдел компании «Сесдерма Лабораториз» (Sesderma Laboratories), Валенсия, Испания

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение эффективности применения липосомального бычьего лактоферрина (ЛЛФ) для лечения COVID-19 у амбулаторных пациентов.

Материал и методы: было проведено проспективное наблюдательное исследование с участием 75 пациентов с типичными симптомами COVID-19 с положительными результатами экспресс-теста на антитела IgM/IgG. Пациенты были изолированы и проходили лечение в домашних условиях с помощью дистанционных систем, обследовались 2 р./сут в течение 10 дней с последующим наблюдением до 1 мес. Биологически активную пищевую добавку сироп ЛЛФ (32 мг ЛЛФ / 10 мл + 12 мг витамина С) принимали перорально в 4–6 дозах в сутки в течение 10 дней. Кроме того, принимали раствор цинка в дозе 10 мг / 10 мл 2–3 р./сут. Была включена контрольная группа из 12 пациентов, которые принимали только ЛЛФ. Все члены семьи, контактировавшие с пациентами (256 человек), также получали половину этой дозы.

Результаты исследования: наиболее частыми жалобами у пациентов были значительно выраженная слабость (95%), нарушения обоняния и вкуса (88%), кашель (83%) и мышечные боли (67%). Пероральный прием ЛЛФ или ЛЛФ и раствора цинка сопровождался существенным улучшением состояния в течение первых 4–5 дней у всех пациентов. То же лечение в более низких дозах предотвратило заболевание у лиц, непосредственно контактировавших с больными.

Заключение: лактоферрин обладает противовирусным, иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами, которые могут быть важны для лечения инфекции COVID-19. Авторы пришли к выводу о потенциальной возможности применения ЛЛФ для профилактики и лечения COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, липосомальный бычий лактоферрин, вирусная инфекция, инфекции дыхательных путей, профилактика.

Для цитирования: Серрано Г., Кочергина Ю., Альборс А. и др. Липосомальный лактоферрин как потенциальное средство профилактики и лечения COVID-19. РМЖ. 2020;9:39–44 (перевод на русский язык).

ABSTRACT

Liposomal Lactoferrin as Potential Preventative and Cure for COVID-19

Gabriel Serrano Sanmiguel¹, I. Kochergina¹, A. Albors², E. Diaz³, M. Oroval³, G. Hueso³, J.M. Serrano³

¹Dr. Serrano Dermatology Clinic, Valencia, Spain

²Medical Department of Sesderma Laboratories, Valencia, Spain

³Research Department of Sesderma Laboratories, Valencia, Spain

Aim: this study is aimed at evaluating the efficacy of bovine liposomal lactoferrin (LLF) for the treatment of COVID-19 on outpatient basis.

Patients and Methods: a prospective observational study was performed in 75 patients with typical symptoms of COVID-19 who tested positive to IgM/IgG rapid test. Patients were isolated and treated at home using remote systems, reviewed twice a day for 10 days, and followed up to 1 month. A liposomal bovine lactoferrin (LLF) nutritional syrup food supplement (32 mg of LF / 10 ml plus 12 mg of vitamin C) was administered orally in 4 to 6 doses per day for 10 days. In addition, a zinc solution was administered at the dose of 10 mg / 10 ml twice or three times a day. A control group of 12 patients who took only LLF was included. All family members in contact with patients (256 persons) were also treated with half of this dose.

Results: the most frequent symptoms in our patients were a very heavy sensation of tiredness or weakness (95%), alteration in the perception of smelling and taste (88%), cough (83%) and muscular pain (67%). Oral treatment with LLF and LLF + zinc solution allowed for significant improvement in 100% of patients within the first 4–5 days. Same treatment at lower dose prevented the disease in healthy persons directly related with the affected patients.

Conclusion: LF possess antiviral, immunomodulatory and anti-inflammatory effects which might be important for the treatment of COVID-19 infection. The authors concluded that there is a potential use of LLF for the prevention and treatment of COVID-19.

Keywords: COVID-19, liposomal bovine lactoferrin, viral infection, respiratory tract infection, prevention.

For citation: Serrano G., Kochergina I., Albors A. et al. Liposomal Lactoferrin as Potential Preventative and Cure for COVID-19. RMJ. 2020;9:39–44 (translation into Russian).

ВВЕДЕНИЕ

Клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции (coronavirus disease 2019, COVID-19) являются лихорадка, слабость, головная боль, миалгия, одышка, су-

хой кашель, боли в животе, тошнота, рвота и диарея. При прогрессировании заболевания альвеолярное повреждение может постепенно привести к дыхательной недостаточности и к летальному исходу [1–3]. Лабораторные предик-

торы [4] неблагоприятных клинических исходов включают лимфопению (35–75% случаев), повышение СРБ (75–93% случаев), ЛДГ (27–92% случаев), СОЭ (до 85% случаев) и D-димера (36–43% случаев), а также снижение уровня сывороточного альбумина (50–98% случаев) и гемоглобина (41–50%). Изначально в многоцентровых клинических исследованиях, проведенных в Китае, в качестве методов лечения пневмонии, связанной с COVID-19, были предложены противовирусные препараты и гидроксихлорохин [5, 6]. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) играет важнейшую роль в проникновении вируса в клетку и последующем развитии легочной инфекции (рис. 1) [7–15]. АПФ2 в значительной степени экспрессируется в эпителии ротовой полости, эпителии дыхательных путей, альвеолоцитах, энтероцитах тонкой кишки и щеточной каемке проксимальных почечных канальцев [10]. Локализация рецепторов АПФ2 связана со сродством к определенным тканям и патогенезом вирусной инфекции. Заражение SARS-CoV может вызывать инфекцию верхних дыхательных путей, но чаще всего — инфекцию нижних дыхательных путей. Передача инфекции COVID-19 происходит аналогично другим коронавирусам, в основном от человека к человеку. Тяжесть заболевания варьирует от легкой до тяжелой. В 2011 г. Lang et al. заявили, что лактоферрин (ЛФ) может быть потенциально эффективен при лечении ТОРС [7]. Однако до настоящего времени не было сообщений о клиническом применении ЛФ у пациентов с COVID-19. SARS-CoV — это оболочечный РНК-содержащий вирус с геномом длиной около 30000 нуклеотидов, он кодирует неструктурный репликационный комплекс и структурные белки, включая в т. ч. шиповидный (S), оболочечный (E) белки и белок S2,

мембранный (M) и нуклеокапсидный (N) белки [7]. Шиповидный белок состоит из двух субъединиц: S1 опосредует связывание вируса с рецепторами на клетках-мишенях, и S2 отвечает за слияние вируса с клеточной мембраной и проникновение в клетку-хозяина [7]. АПФ2, металлопептидаза, является функциональным рецептором вируса, отвечает за связывание с белком S (рис. 1) и опосредует проникновение вируса в клетки-мишени [7].

Сегмент с аминокислотами 318–510 белка S1 является рецептор-связывающим доменом для рецептора АПФ2 [7]. У некоторых пациентов с инфекцией COVID-19 развивается интенсивный иммунный ответ «хозяин против вируса». Врожденный иммунный ответ играет важную роль в подавлении вирусной инфекции. Многие гены могут быть вовлечены во врожденный иммунный ответ, например гены, кодирующие синтез лактоферрина, S100A9 и липокалина 2, которые участвуют в клиренсе SARS-CoV [8, 9, 11]. Наблюдалась повышенная экспрессия гена ЛФ и сильное повышение уровня ЛФ (в 150 раз) у пациентов с SARS по сравнению со здоровыми добровольцами. Считается, что ЛФ может стимулировать активность НК-клеток и агрегацию и адгезию нейтрофилов [16, 17]. ЛФ является многофункциональным гликопротеином, присутствующим в различных жидкостях организма, включая грудное молоко, слюну, слезную жидкость, сперму, выделения из влагалища, бронхиальную слизь, секреторные жидкости желудочно-кишечного тракта и мочу, а также присутствует в нейтрофильных гранулах лейкоцитов [16]. ЛФ обладает противовирусной активностью в отношении ряда РНК- и ДНК-содержащих вирусов [18–23], которые используют молекулы клеточной мембраны, такие как гепарансульфат протеогликаны (ГСПГ), для проникновения в клетки. Эти молекулы являются первыми сайтами закрепления на поверхности клетки и помогают вирусу установить первичный контакт с клетками-хозяевами [7]. ЛФ может предотвращать интернализацию некоторых вирусов после связывания с ГСПГ, присутствующими в большинстве клеток [7]. Это свойство ЛФ обеспечивает защиту хозяина от вирусных инфекций. ЛФ играет важную защитную роль в иммунной защите хозяина от инвазии COVID-19.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности применения липосомального бычьего лактоферрина (ЛЛФ) для лечения COVID-19 у амбулаторных пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для включения в исследование было отобрано 75 пациентов с COVID-19 с характерными симптомами заболевания и положительным результатом на SARS-CoV-2. Пациенты были изолированы и проходили лечение в домашних условиях с помощью дистанционных систем, наблюдались ежедневно в течение 10 дней с последующим наблюдением до 1 мес. Диагноз был подтвержден экспресс-тестом цельной крови на антитела IgM/IgG к SARS-CoV-2 (экспресс-тест на антитела IgM/IgG к SARS-CoV-2 «Лиминг Био» (Liming Bio), Цзяньсу, КНР). ЛЛФ (Lactyferin™ Forte (Лактиферрин Форте)) питьевой («Сесдерма Лабораториз» (Sesderma Laboratories, Валенсия, Испания), а также липосомальный цинк (ЛЦ) в форме сиропа (Zinc Defense (Цинк Дефенс)) «Сесдерма Лабораториз» (Sesderma Laboratories, Валенсия, Испания) вводили перорально по 4–6 доз в сутки. Принимали раствор липосомального цинка в дозе 10 мг / 10 мл 2–3 р./сут. Контрольная груп-

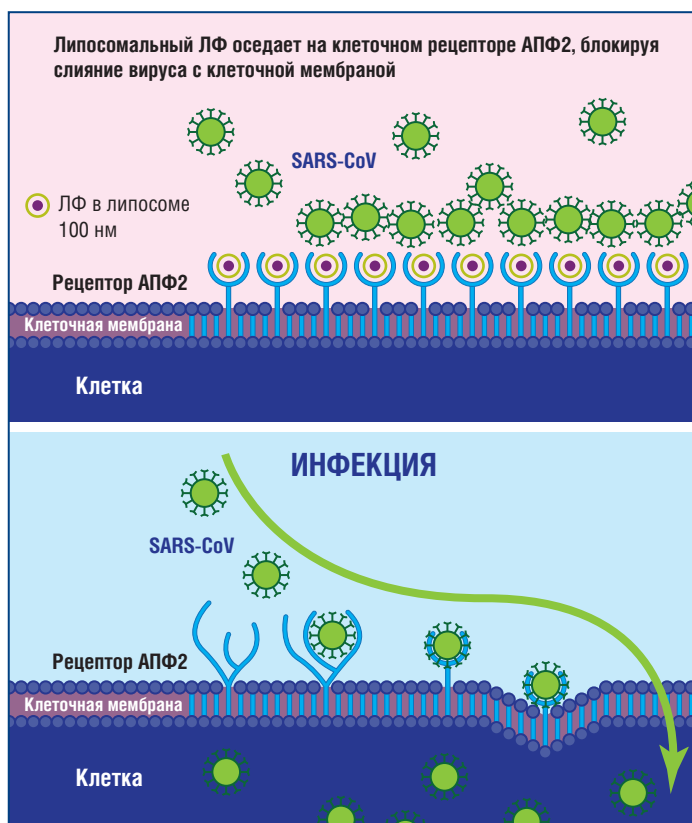


Рис. 1. SARS-CoV блокируется липосомальным лактоферрином (сверху); сродство вируса к рецептору АПФ2 без вмешательства лактоферрина позволяет проникать вирусу внутрь клетки (снизу)

Таблица 1. Частота и выраженность симптомов в процессе лечения

Симптомы	До лечения (день 0)						Через 48 ч от начала лечения						После 5 дней лечения					
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
Сухой кашель	38,89	22,22	33,33	5,56	н/п	н/п	50	33,33	16,67	0	н/п	н/п	61,11	38,89	0	0	н/п	н/п
Влажный кашель	77,78	16,67	5,56	0	н/п	н/п	88,89	11,11	0	0	н/п	н/п	94,44	5,56	0	0	н/п	н/п
Одышка	72,22	27,78	0	0	н/п	н/п	100	0	0	0	н/п	н/п	100	0	0	0	н/п	н/п
Мышечная боль	33,33	16,67	27,78	22,22	н/п	н/п	55,56	38,89	5,56	0	н/п	н/п	77,78	22,22	0	0	н/п	н/п
Насморк	66,67	22,22	11,11	0	н/п	н/п	83,33	16,67	0	0	н/п	н/п	88,89	11,11	0	0	н/п	н/п
Заложенность носа	77,78	11,11	11,11	0	н/п	н/п	94,44	0	5,56	0	н/п	н/п	88,89	11,11	0	0	н/п	н/п
Нарушение вкуса	72,22	11,11	0	5,56	0	11,11	44,44	22,22	11,11	11,11	0	11,11	38,89	11,11	16,67	11,11	11,11	11,11
Нарушение обоняния	72,22	11,11	0	0	0	16,67	38,89	22,22	22,22	0	0	16,67	38,89	5,56	22,22	11,11	5,56	16,67
Боль при глотании	77,78	22,22	0	0	н/п	н/п	88,89	11,11	0	0	н/п	н/п	88,89	11,11	0	0	н/п	н/п
Утомляемость	5,56	11,11	50	33,33	н/п	н/п	33,33	44,44	16,67	5,56	н/п	н/п	72,22	22,22	5,56	0	н/п	н/п
Диарея	55,56	33,33	11,11	0	н/п	н/п	88,89	5,56	5,56	0	н/п	н/п	94,44	5,56	0	0	н/п	н/п
Головная боль	44,44	27,78	5,56	22,22	н/п	н/п	100	0	0	0	н/п	н/п	100	0	0	0	н/п	н/п

Примечание. Пояснения в тексте. Н/п – неприменимо.

па из 12 пациентов получала только ЛЛФ. Общая суточная доза ЛЛФ составляла от 256 до 384 мг/сут. Lactyferin™ (Лактиферрин) содержит ЛФ (32 мг / 10 мл и витамин С 12 мг / 10 мл). Оба вещества являются гидрофильными, и их всасывание в желудке очень ограничено. Липосома с ее закрытой везикулярной системой с двойным фосфолипидным слоем может инкапсулировать как гидрофильные (ЛФ, витамин С, цинк), так и гидрофобные вещества.

Все члены семьи, контактировавшие с пациентами (256 человек), получали половину этой дозы. Пациенты с головной болью, сухим кашлем и заложенностью носа также применяли Lactyferin (Лактиферрин), капли назальные, и Lactyferin (Лактиферрин), спрей для полости рта, 4 р./сут соответственно. Также все пациенты с одышкой применяли ЛФ в лекарственной форме аэрозоль (SES Nanomist (СЕС Наномист), «Сесдерма Лабораториз» (Sesderma Laboratories)).

Состояние всех пациентов медицинская команда оценивала удаленно. Пациентов наблюдали ежедневно (не менее 2 р./сут) в течение 10 дней, а затем через 30 дней. Для каждого пациента в каждом случае симптомы оценивали по шкале от 0 до 3 баллов следующим образом: 0 баллов – отсутствие симптомов; 1 балл – легкая степень тяжести; 2 балла – умеренная степень тяжести; 3 балла – тяжелая степень. Вкус и запах оценивали по шкале от 0 до 5 баллов, где 0 баллов – отсутствие вкуса/запаха (агевзия/аносмия), а 5 баллов – отсутствие изменений вкуса/запаха.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе с комбинированным лечением (ЛЛФ + ЛЦ) медианный возраст пациентов составлял 42 года;

45% были женщины (контрольная группа была сопоставима по половозрастному составу пациентов). Во время наблюдения не было зарегистрировано летальных исходов.

До начала лечения наиболее распространенными симптомами были слабость/утомляемость (94,44%), потеря обоняния (83,33%) и вкуса (88,89%), мышечная боль (66,67%), сухой кашель (61,11%), головная боль (55,56%), диарея (44,4%), насморк (33,33%), затрудненное дыхание (27,78%), заложенность носа (22,22%) и одиофагия (22,22%). Другие симптомы включали жар (38%), судороги (30%), бессонницу (50%), ночную агитацию (30%), тошноту и сильную боль в животе, метеоризм, боль в горле (28%); 1 пациент жаловался на внезапное и сильное выпадение волос (1,3%). В таблице 1 указаны доли пациентов с различной выраженностью симптомов.

Через 48 ч от начала лечения пациенты сообщали о существенном облегчении симптомов. Уменьшились доли пациентов, испытывающих слабость и миалгию. Все пациенты с умеренной и тяжелой одышкой использовали ЛФ в форме аэрозоля в виде ингалятора Наномист (SES Nanomist (СЕС Наномист), «Сесдерма Лабораториз» (Sesderma Laboratories)). Существенного улучшения ощущения вкуса или обоняния через 48 ч не регистрировали (табл. 1). Улучшение ощущения вкуса и обоняния происходило медленнее по сравнению с остальными симптомами.

На 5-й день (через 120 ч) от начала лечения состояние всех участников продолжало улучшаться, однако значительного улучшения ощущения вкуса и обоняния не наступало. Восстановление обоняния и ощущения вкуса у пациентов происходило медленнее, чем купирование других симптомов заболевания (табл. 1).

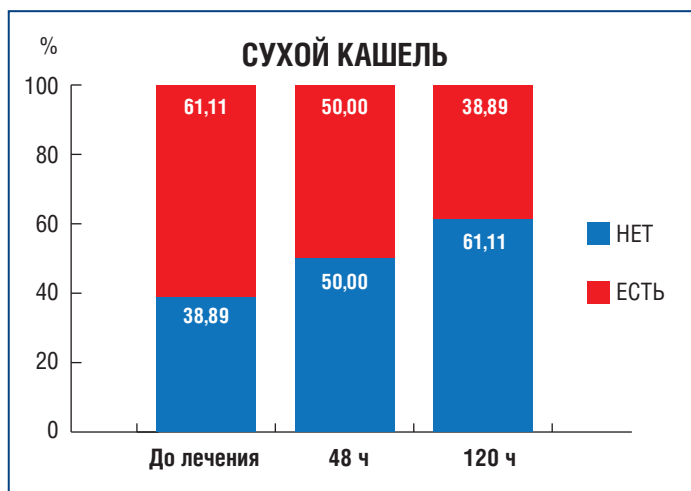


Рис. 2. Количество пациентов с сухим кашлем в процессе лечения

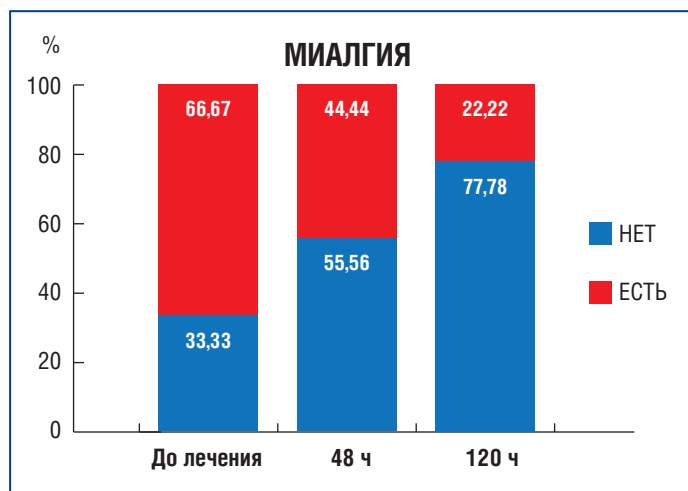


Рис. 3. Количество пациентов с миалгией в процессе лечения

Динамика основных симптомов

Сухой кашель (рис. 2): в начале исследования более половины пациентов предъявляли жалобы на сухой кашель. На фоне проводимой терапии количество пациентов с сухим кашлем существенно уменьшилось.

Затруднение дыхания: все пациенты, которые сообщили о затрудненном дыхании в начале исследования (день 0), сообщили об улучшении через 48 ч.

Миалгия (рис. 3): через 48 и 120 ч от начала лечения доля пациентов с мышечной болью, связанной с COVID-19, существенно снизилась.

Утомляемость (рис. 4): доля пациентов, которых беспокоила повышенная утомляемость и слабость, снизилась через 48 и 120 ч от начала лечения.

Головная боль (рис. 5): в день 0 более половины пациентов отмечали сильную головную боль; через 48 и 120 ч от начала терапии ни один из этих пациентов не предъявлял жалоб на головную боль.

Нарушение вкуса (рис. 6): исходно у большинства пациентов наблюдалась агевзия (полное отсутствие вкуса) или гипогевзия (частичное притупление вкусовых ощущений), только у 11,11% больных данный симптом отсутствовал. На фоне лечения отмечали прогрессирующее восстановление способности различать вкус пищи, и на 10-й день у всех пациентов нарушения восприятия вкуса пищи отсутствовали.

Нарушение обоняния (рис. 7): исходно anosmia (полное отсутствие обоняния) или гипосмия (частичное притупление обоняния) наблюдались у большинства пациентов. На фоне лечения отмечали прогрессирующее восстановление обоняния, и на 10-й день оно полностью восстановилось у 95% больных.

Результаты, полученные в контрольной группе приема ЛЛФ, были сопоставимы с результатами в основной группе.

Анализ этих результатов показал, что пероральный прием ЛЛФ и ЛЛФ + ЛЦ обеспечивает быстрое выздоровление у 100% пациентов в течение первых 4–5 дней. Такое же лечение, но в более низких дозах, по-видимому, оказывает потенциальное профилактическое действие в отношении COVID-19 у здоровых людей, непосредственно связанных с пациентами.

Важно отметить, что сочетание перорального и местного лечения обеспечило значимое облегчение головной боли и сухого кашля. У некоторых из этих пациентов наблюда-

лась заложенность носовых пазух. Пищевые добавки ЛЛФ и ЛЦ поддерживали и усиливали реакцию иммунной системы благодаря своим антиоксидантным, антибактериальным и противовирусным свойствам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения обоняния и вкусового восприятия преобладали в описанных случаях и возникали очень рано, отражая массивное проникновение вирусных частиц в слизистую оболочку полости рта и носоглотки. Эти симптомы были также описаны при ТОРС [19, 21, 24]. АПФ2, который является основным рецептором для COVID-19, в значительной степени экспрессируется в эпителии слизистой оболочки полости носа, ротовой полости, в эпителии корня языка, а также в глотке (вирус обладает значительной тропностью к данным тканям) [25]. Эти изменения могут рассматриваться как временное нарушение обоняния и вкусового восприятия и требуют дальнейшего наблюдения и изучения [19, 22, 26]. В данном исследовании у 28% пациентов наблюдалось затрудненное дыхание. В этих случаях пациенты применяли с помощью ингалятора липосомальный ЛФ в форме аэрозоля 4 р./сут. Ингаляции переносились хорошо. ЛФ является естественным компонентом бронхиальной слизи. Терапия липосомами в форме аэрозоля применяется в течение ряда лет и характеризуется удовлетворительным профилем безопасности [27–29]. Она использовалась в комбинации с рибавирином при инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом [30], и риновирусных инфекциях [29]. ЛФ является гидрофильным химическим веществом, которое благодаря своей инкапсуляции в фосфатидилхолиновые липосомы проявляет амфифильные свойства. ЛФ достигает достаточно высоких концентраций в ткани легких и обеспечивает отсроченное высвобождение ЛФ. Нанолипосома ЛФ имеет размер 100 нм, но при распылении в дыхательных путях ее размер уменьшается до 50 нм благодаря фильтру на отверстии изделия. Липосомы способны взаимодействовать с сурфактантом, а фосфатидилхолин (ФХ) может также оказывать выраженное противовоспалительное действие [17, 31, 32]. При COVID-19 возможны изменения количества и качества сурфактанта за счет уменьшения содержания фосфолипидов, что может приводить к ухудшению функции легких, как это происходит

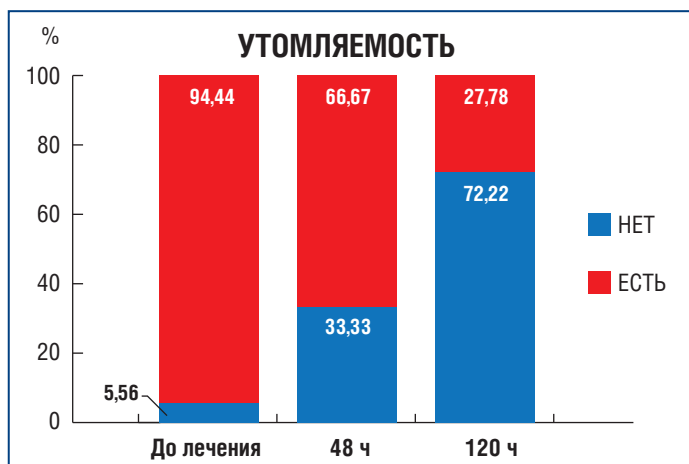


Рис. 4. Количество пациентов с утомляемостью в процессе лечения

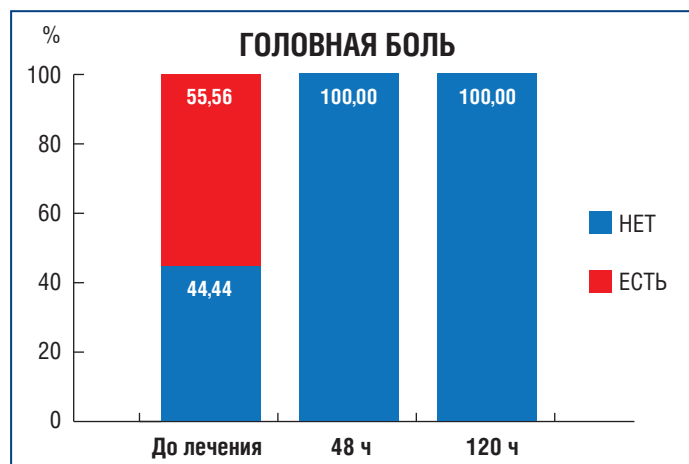


Рис. 5. Количество пациентов с головной болью в процессе лечения

при хронической обструктивной болезни легких. При нарушении выработки сурфактанта альвеолы спадаются во время спокойного дыхания, что приводит к ухудшению легочного комплаенса. ЛФ представляет собой глобулярный белок, принадлежащий к семейству трансферринов и проявляющий большое сродство к ионам железа. ЛФ является защитным белком, содержащимся в грудном молоке, где он присутствует в относительно высокой концентрации (1 г/л), особенно на стадии выработки молозива (до 7 г/л). Он также присутствует в других жидкостях организма (слезная жидкость, сперма, влагалищное отделяемое, слюна, бронхиальная слизь и т. д.). ЛФ синтезируется нейтрофилами крови и различными типами клеток, включая некоторые ацинарные клетки. Уровни эндогенного ЛФ повышаются при инфекции и воспалении. ЛФ обладает антибактериальными и противовирусными свойствами, модулирует иммунную систему и защищает от воспаления кишечника [33].

В настоящем исследовании использовали липосомальный лактоферрин (ЛЛФ), зарегистрированный в качестве пищевой добавки Lactoferrin™ (Лактиферрин). У большинства пациентов ответ на лечение наблюдался в первые 3–4 дня приема препарата Lactoferrin™ (Лактиферрин), хотя рекомендованная продолжительность лечения составляла 10 дней. Лица, контактировавшие с пациентами, также получали половину лечебной дозы, что препятствовало развитию у них заболевания. Пищевая добавка на основе липосомального бычьего ЛФ, Lactoferrin™ Forte (Лактиферрин Форте) питьевой («Сесдерма Лабораториз» (Sesderma Laboratories), Валенсия, Испания), зарегистрирована в Европейском союзе (Ирландия), а также одобрена к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (U.S. Food and Drug Administration (FDA)) в качестве пищевой добавки. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority) признает, что бычий ЛФ является пищевой добавкой с лекарственными свойствами и классифицируется как новый безопасный («в целом признанный безопасным») продукт питания, не имеющий противопоказаний. Суммарная доза неинкапсулированного ЛФ для взрослых колеблется от 1,4 до 3,4 г. Нами были разработаны липосомы на основе ФХ, который является биосовместимым и биоразлагаемым химическим веществом [17, 20, 31, 34]. ЛФ в свободном

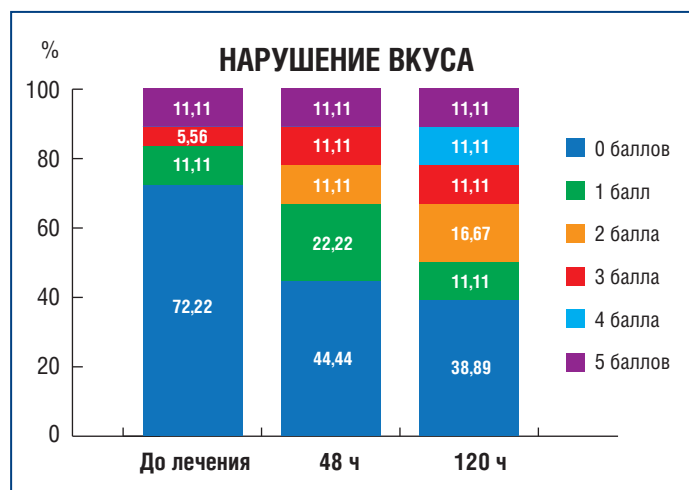


Рис. 6. Количество пациентов с нарушением вкуса различной выраженности в процессе лечения

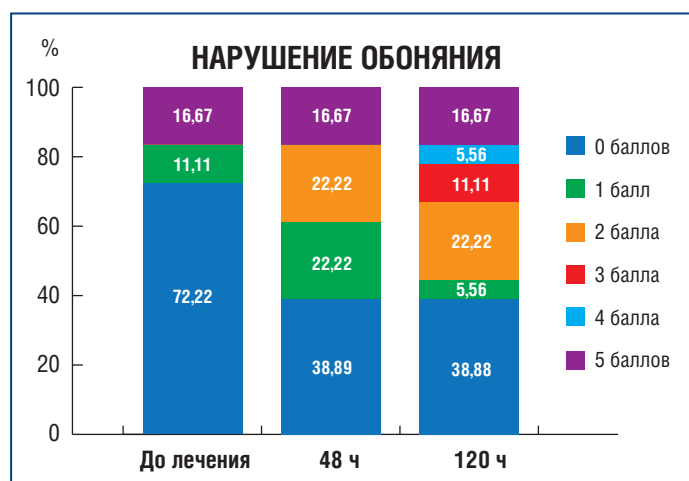


Рис. 7. Количество пациентов с нарушением обоняния различной выраженности в процессе лечения

виде разлагается в желудке под действием соляной кислоты и гидролитических ферментов (протеазы, пепсин); следовательно, биодоступность свободной формы очень ограничена. Таким образом, в применяемой нами биодобавке ЛФ и витамин С инкапсулированы в липидный пузырь размером 100 нм или нанолипосому, изготовлен-

ную из соевого ФХ. Нанолипосома защищает ЛФ от разрушения пищеварительными ферментами и позволяет неповрежденному белку проходить через двенадцатиперстную кишку и попадать в системное кровообращение, где его биодоступность очень высока [17, 31, 34]. Инкапсулированный ЛФ таким образом защищен от пепсина и гидролиза протеазами. Также важно отметить, что свободный ЛФ быстро выводится из системного кровотока, что ограничивает его терапевтический потенциал. Следовательно, его инкапсулирование в липосомы необходимо для увеличения стабильности в плазме крови. ФХ, используемый для изготовления липосом, — повсеместно распространенная молекула фосфолипидов естественного происхождения, которая является основным липидом в клеточных мембранах и белках крови. Кроме того, ФХ служит основным физиологическим источником холина, основного питательного вещества и предшественника нейромедиатора ацетилхолина. ФХ также необходим для производства поверхностно-активных веществ, которые имеют критическое значение для функции легких и желудочно-кишечного тракта. Термины «фосфатидилхолин» и «лецитин» иногда используются взаимозаменяемо; однако лецитин представляет собой смесь нескольких липидов и фосфолипидов. ФХ необходим для образования и восстановления клеточных мембран и жизненно необходим для нормальной функции печени. ЛФ способен оказывать антибактериальное, противогрибковое и противовирусное действие в отношении ряда микроорганизмов [18, 35–37], что становится возможным благодаря механизмам действия, включающим не только способность ЛФ связывать железо, но также взаимодействовать с различными молекулярными и клеточными компонентами. Антибактериальная активность ЛФ реализуется за счет создания дефицита железа, которое необходимо для роста бактерий, в то время как его противовирусная активность [37–39] связана с конкуренцией за рецепторы клеточной мембраны, которые обычно используются вирусами для проникновения в клетки. В частности, ЛФ блокирует АПФ2 и предотвращает связывание шиповидного белка S вируса с клеткой-хозяином, предотвращая слияние вируса с клеточной мембраной [8–12]. Липосомальный ЛФ также может подавлять репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) после проникновения в клетку [18, 37]. Кроме того, у некоторых пациентов с ВИЧ-1 наблюдается снижение уровня ЛФ в плазме крови, а у других недостаток ЛФ (и секреторного IgA) в полости рта, что значительно коррелирует с частыми инфекционными осложнениями [38]. Польза нанолипосом также связана с их размером и составом (ФХ); их размер (100 нм) меньше размера вируса (150 нм), они могут конкурировать с вирусом в связывании с клеточными рецепторами. ЛФ обладает иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами [32, 40]. Кроме того, ЛФ играет иммуномодулирующую роль в поддержании иммунного и физиологического гомеостаза и ограничении повреждения тканей путем модуляции цитокинов, хемокинов и рецепторов клеточной поверхности, участвующих в сигнальных каскадах [41–46].

Многие пациенты старше 70 лет имеют дефицит цинка, что может способствовать тяжести инфекции. Цинк гидрофилен и плохо всасывается через желудочно-кишечный тракт. Цинк обладает противовирусным действием [30, 33, 47–49], может влиять на металлопротеазы, уча-

ствующие в процессе слияния коронавируса, уменьшая как проникновение в клетки, так и слияние клеток. ЛФ можно использовать в качестве монотерапии или в комбинации с цинком. Обе добавки нетоксичны и могут использоваться в качестве вспомогательных средств наряду с обычными противовирусными препаратами или гидроксихлорохином [24]. Препараты, применявшиеся в данном исследовании, обладают благоприятным профилем безопасности. В настоящее время изучаются эффективность и безопасность применения гидроксихлорохина и азитромицина для лечения COVID-19 [50–52], и хотя клинические исследования не завершены, установлено, что гидроксихлорохин может вызывать широкий спектр побочных эффектов (со стороны сердечно-сосудистой системы, кожи и ее придатков, желудочно-кишечного тракта, системы крови, гепатобилиарной системы и т. д.). Азитромицин [52], как и гидроксихлорохин, обладает потенциальной способностью удлинять интервал QT, что может привести к развитию фатальных нарушений ритма сердца [52].

Перевод выполнен по материалам статьи Serrano G., Kochergina I., Albors A. et al. Liposomal Lactoferrin as Potential Preventative and Cure for COVID-19. Int J Res Health Sci. 2020;8(1):8–15. URL: <http://ijrhs.org/article/2020/8/1/105530ijrhs813>.

Конфликт интересов

А. Альборс является сотрудником медицинского отдела компании и «Сесдерма Лабораториз» (Sesderma Laboratories), Валенсия, Испания, Е. Диаз, М. Ороваль, Г. Уэсо, Х.М. Серрано являются сотрудниками научно-исследовательского отдела компании «Сесдерма Лабораториз» (Sesderma Laboratories), Валенсия, Испания.

Благодарность

Редакция журнала выражает благодарность компании Sesderma за помощь в переводе и адаптации текста данной статьи.

Литература

1. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470–473. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
2. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
3. Kuiken T., Fouchier R.A., Schutten M. et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;362:263–270. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13967-0.
4. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;1-4. DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.
5. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R. et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*. 2020;11(1):1-14. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6.
6. Jianjun Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*. 2020;14:72-73. DOI: 10.5582/bst.2020.01047.
7. Lang J., Yang N., Deng J. et al. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. *PLoS One*. 2011;6-8: e23710. DOI: 10.1371/journal.pone.0023710.
8. Du L., He Y., Zhou Y. et al. The Spike protein of SARS-CoV-2: a target for vaccine and therapeutic development. *Nature review Microbiology*. 2020;7:226-236. DOI: 10.1038/nrmicro2090.
9. Perrier A., Bonnin A., Desmarests L. et al. The C-terminal domain of the MERS coronavirus M protein contains a trans-Golgi network localization signal. *J Biol Chem*. 2019;294(39):14406-14421. DOI: 10.1074/jbc.RA119.008964.
10. Xu H., Zhong L., Deng J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*. 2020;12(8):1-5. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x.
11. Liu Z., Xiao X., Wei X. et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2.

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


LACTYFERRIN DEFENSE

ВЕРНЫЙ СОЮЗНИК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Воздействие агрессивных факторов способно ослабить защиту нашего организма и сделать его уязвимым перед лицом опасности. Именно поэтому необходимо укреплять свою иммунную систему.



Не забывайте о гигиене рук
LACTYFERRIN SANITIZER
Защищает от бактерий и
ухаживает за вашей кожей

www.sesderma.ru
 @sesderma_russia

LACTYFERRIN DEFENSE

Содержит лактоферрин и витамин С,
способствующие укреплению
иммунной системы.

Приглашаем к сотрудничеству
дистрибьюторов и аптеки

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Новые возможности выбора ингаляционного устройства для пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких

Профессор В.В. Архипов

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Мнообразие устройств доставки препаратов для лечения бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) позволяет дифференцированно подходить к выбору ингалятора для каждого конкретного пациента. В обзоре рассмотрены различные типы ингаляторов и особенности их применения в клинической практике. Порошковые ингаляторы являются хорошей альтернативой для больных, у которых не получается точно синхронизировать активацию дозирующего герметизированного ингалятора с вдохом через ингалятор, однако большинство порошковых ингаляторов требуют от больного относительно высокой объемной скорости потока на вдохе, обычно не менее 60 л/мин. В клинической практике нельзя измерить инспираторный поток у каждого больного, но можно выделить типы больных, у которых чаще всего встречается недостаточный поток на вдохе и, как следствие, снижается эффективность порошковых ингаляторов: дети в возрасте от 6 до 11 лет, пожилые больные с ХОБЛ и БА. У данных категорий больных может быть более предпочтительным применение препарата Симбикорт® Рапихалер — дозированного аэрозольного ингалятора, который содержит те же активные компоненты, что и широко используемый препарат Симбикорт® Турбухалер®.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, симбикорт, турбухалер, рапихалер, порошковый ингалятор, дозированный аэрозольный ингалятор.

Для цитирования: Архипов В.В. Новые возможности выбора ингаляционного устройства для пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. РМЖ. 2020;9:46–50.

ABSTRACT

New options for choosing an inhalation device for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease

V.V. Arkhipov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The variety of drug delivery for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) allows using the differentiated approach when choosing an inhaler for each patient. The review considers various types of inhalers and the characteristics of their use in clinical practice. Dry-powder inhalers are a good alternative for patients who are unable to accurately synchronize the activation of a pressurized metered dose inhaler (pMDI), however, most dry-powder inhalers require a relatively high-volume flow rate on inhalation, commonly at least 60 L/min. In clinical practice, it is not possible to measure the inspiratory flow rate in each patient. However, it is possible to distinguish the types of patients who commonly have insufficient inspiration flow rate. Thus, the efficacy of dry-powder inhalers decreases in children aged 6 to 11 years and elderly patients with COPD and asthma. In these patient cohorts, it may be more preferable to use Symbicort® Rapihaler — pMDI that contains the same active components as the widely used Symbicort® Turbuhaler®.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, Symbicort, Turbuhaler, Rapihaler, dry-powder inhaler, pressurized metered dose inhaler.

For citation: Arkhipov V.V. New options for choosing an inhalation device for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. RMJ. 2020;9:46–50.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы среди врачей отмечался повышенный интерес к порошковым ингаляторам (ПИ), т. к. этот класс ингаляторов не требует от больного координации в процессе выполнения вдоха и очень часто обеспечивает лучший уровень депозиции препарата в легких по сравнению с другими типами ингаляторов [1]. В данном обзоре рассмотрены различные типы ингаляторов, обсуждаются особенности их применения в клинической практике.

Применение ПИ не требует координации с вдохом, поскольку они являются пассивными устройствами: препарат покидает ингалятор и перемещается в дыхательные

пути больного за счет потока воздуха на вдохе. Таким образом, ПИ являются хорошей альтернативой для примерно четверти больных астмой, у которых не получается точно синхронизировать активацию дозирующего аэрозольного ингалятора (ДАИ) с вдохом через ингалятор [2]. С другой стороны, большинство ПИ требуют от больного относительно высокой объемной скорости потока на вдохе, обычно не менее 60 л/мин (т. е. 1 л/с), а в некоторых случаях и выше (табл. 1) [3, 4].

Размер частиц в современных ПИ составляет 2–3 мкм (что в 20–30 раз меньше толщины волоса и примерно соответствует размерам пневмококка). Требуется надеж-

Таблица 1. Сопротивление ПИ и скорость потока воздуха на вдохе, необходимая для адекватной ингаляции

Ингалятор	Количество порошка на один вдох (активный препарат и носитель), мг	Сопротивление, Па ^{0,5} [л ² /с]	Скорость потока на вдохе, необходимая для создания перепада давления 4 кПа, л/с	Доля частиц менее 4,7–5 мкм в % от доставленной дозы	Средний массовый аэродинамический диаметр частиц
Хандихалер	6	97	39	27	3,2
Турбухалер®	<1	64	59	63	2,1
Дженуэйр	11	59	64	47	2,2
Эллипта	25	54	70	25 иГКС / 37 ДДБА	3,2 иГКС / 1,8 ДДБА
Мультидиск	12	51	75	23 иГКС / 40 ДДБА	3,9 иГКС / 4,1 ДДБА
Бризхалер	24	37	103	45	2,6

Примечание. иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты.

но защитить препарат от влаги, и, кроме того, ингалятор должен очень точно отмерять дозу препарата, поэтому из мелких частиц лекарственного средства и крупных частиц инертного носителя формируются агломераты, которые проще отмерить и сохранить, однако при этом поток воздуха на вдохе должен обеспечить энергию для распада агрегатов за счет соударения друг с другом. Установлено, что поток воздуха на вдохе должен обеспечить перепад давления между ингалятором и атмосферным воздухом на уровне 4 кПа. Благодаря этому перепаду большинство частиц препарата покидает ингалятор. Кроме того, при быстром потоке воздуха движение частиц становится турбулентным, благодаря чему крупные порошковые агрегаты распадаются на отдельные частицы за счет соударения друг с другом (рис. 1) [5].

Если у пациента не получается обеспечить оптимальный поток воздуха на вдохе, ингалятор продуцирует относительно более крупные частицы. Важно отметить, что такие частицы (>5 мкм в диаметре) не способны поступать в дыхательные пути с потоком воздуха, они оседают в полости рта и потенциально способны вызывать нежелательные эффекты [6].

Достижение высокой скорости потока на вдохе может быть трудным для некоторых категорий больных. Например, у детей [7], пожилых пациентов [8], больных тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [9] скорость потока на вдохе нередко оказывается ниже 60 л/мин. Причем чем тяжелее заболевание и хуже функциональные показатели больного, тем меньше у него шансов обеспечить необходимое усилие в процессе ингаляции [8]. Например, среди больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ, от 32% до 52% пациентов были не в состоянии на момент выписки вдохнуть через ПИ со скоростью ≥60 л/мин [10, 11]. Субоптимальная (менее 60 л/мин) пиковая скорость потока на вдохе чаще отмечается у больных с тяжелым течением ХОБЛ и лиц старше 70 лет (рис. 2) [12].

Типы порошковых ингаляторов и особенности их применения

ПИ различаются дизайном и требованиями к технике ингаляции. Так, у капсульных ингаляторов препарат находится в капсуле, которую надо поместить в ингалятор перед использованием. Резервуарные ПИ (Турбухалер®) содержат внутри резервуар, вмещающий от 30 до 120 доз. Применение капсульных ингаляторов по сравнению с резервуарными требует от больного выполнения вдоха большего объема и продолжительности [13], а также визуального контроля капсулы после ингаляции: если в капсуле остался

порошок, больной должен повторить ингаляцию [14]. Напротив, резервуарные ингаляторы не требуют от больных столь значимых усилий при вдохе [15].

ПИ значительно отличаются друг от друга и по такому параметру, как поток воздуха на вдохе, который требуется для адекватной ингаляции. Чем ниже сопротивление ингалятора, тем больший поток воздуха требуется от больного во время выполнения ингаляции (табл. 1). Для большинства ПИ пиковый поток на вдохе должен превышать 60 л/мин (или 1 л/с). Исключения составляют ингаляторы с высоким уровнем собственного сопротивления.

Например, Турбухалер® имеет относительно высокое сопротивление, кроме того, особенностью ингалятора является

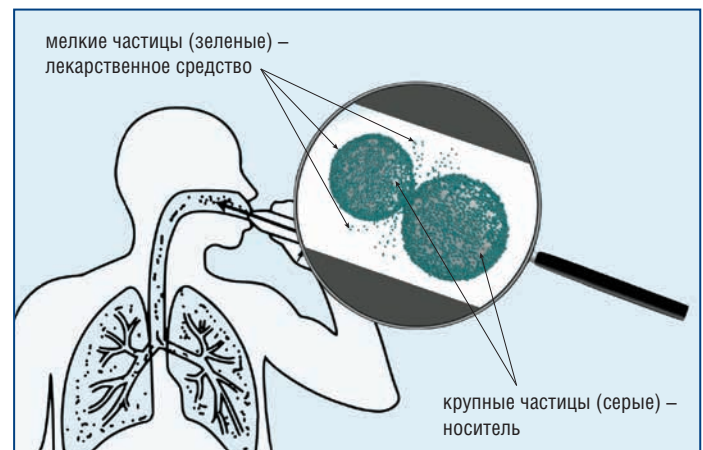


Рис. 1. Принцип действия порошкового ингалятора

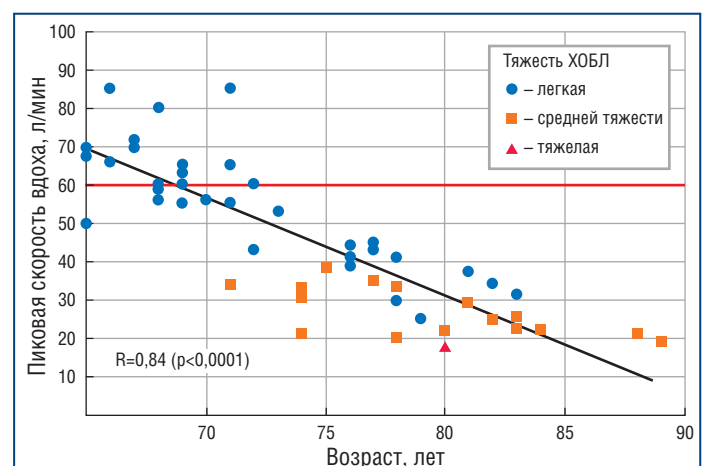


Рис. 2. Результаты исследования скорости инспираторного потока у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в возрасте от 65 до 89 лет



Рис. 3. Симбикорт® Рапихалер

Примечание.

Ингалятор активируется только после снятия защитного колпачка (нужно нажать на него с двух сторон и потянуть) — защита от случайного высвобождения дозы (например, при случайном нажатии в кармане или сумке). Гибкий фиксатор предохраняет колпачок от потери. Симбикорт® Рапихалер содержит 120 доз. Стрелка на счетчике на верхней части ингалятора указывает на количество доз, оставшихся в ингаляторе. Деления на счетчике нанесены через каждые 5 доз, цифры — через каждые 10 доз. Когда стрелка счетчика оказывается на полосе желтого цвета, это означает, что в ингаляторе осталось препарата примерно на 20 высвобождений доз. Когда стрелка счетчика доз указывает на 0 (ноль), это означает, что весь препарат из этого ингалятора был использован и ингалятор подлежит утилизации.

система спиральных каналов, двигаясь по которым порошок испытывает дополнительную турбулентность, необходимую для адекватного разделения частиц препарата и носителя. Благодаря этим конструктивным особенностям Турбухалер® обеспечивает приемлемые характеристики вдыхаемых частиц уже при вдохе со скоростью 30 л/мин [16]. Поэтому уровень в 30 л/мин является нижним лимитом пиковой скорости воздушного потока для ингалятора Турбухалер®. А при оптимальном вдохе со скоростью 60 л/мин ингалятор обеспечивает легочную диспозицию более 30% от дозы, что является хорошим показателем [17].

ПРОБЛЕМА СУБОПТИМАЛЬНОГО ВОЗДУШНОГО ПОТОКА ПРИ ИНГАЛЯЦИИ ЧЕРЕЗ ПОРОШКОВЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ

По данным W. Azouz et al. (2015), среди пациентов с бронхиальной астмой (БА), применяющих Турбухалер®, все были способны выполнить вдох со скоростью >30 л/мин, а 44% больных вдыхали со скоростью >60 л/мин [7], однако среди пожилых больных ХОБЛ, которым был назначен Турбухалер®, примерно четверть пациентов оказалась не в состоянии выполнить вдох со скоростью ≥ 40 л/мин [18].

Таким образом, часть тяжелых пациентов с ХОБЛ и БА не способны выполнить вдох через ПИ с оптимальной скоростью. При этом, к сожалению, поток на вдохе невозможно измерить при помощи обычного спирографа, чтобы определить, подходит ли пациенту ПИ, поскольку спирограф не учитывает уровень сопротивления, которое отличается у различных моделей ПИ. С другой стороны, в клинических исследованиях было показано, что у больных ХОБЛ с субоптимальным потоком на вдохе снижается эффективность терапии и увеличивается риск обострений и госпитализаций [10].

В клинической практике мы не можем измерить инспираторный поток у каждого больного, но можно выделить типы больных, у которых чаще всего встречается недостаточный поток на вдохе и, как следствие, снижается эффективность ПИ: лица пожилого и старческого возраста, женщины, люди с низким ростом. К снижению потока на вдохе приводят снижение форсированной жизненной емкости легких и емкости вдоха в % от должного, слабость дыхательной мускулатуры, тяжелая степень ХОБЛ.

Таким образом, различные ПИ отличаются по своим характеристикам и требуют разного потока на вдохе (см. табл. 1).

Но, кроме того, существует определенная часть пациентов, у которых назначение ПИ может оказаться нера-

циональным из-за неспособности правильно выполнить инспираторный маневр. Эффективной альтернативой для таких больных являются ингаляционные устройства, способные активно выделять препарат: ДАИ, небулайзеры и Респимат.

Существует несколько примеров, когда ПИ разрабатывались в дополнение к существующим ДАИ. Так, например, появились салметерол / флутиказона пропионат Мультидиск и беклометазона дипропионат / формотерол Некстхалер. Это позволило создать устройства, не требующие от больного координации вдоха. Однако практика показала возможность движения в обратную сторону: создание новых ДАИ, которые не требуют от пациентов усилия на вдохе, в дополнение к уже имеющимся ПИ. Так, был разработан и зарегистрирован в России Симбикорт® Рапихалер (рис. 3) — ДАИ, содержащий те же активные компоненты, что и давно известный в нашей стране Симбикорт® Турбухалер® [19–21].

Симбикорт® Рапихалер снабжен счетчиком доз и защитой от случайной активации [21]. Средний массовый диаметр аэрозольных частиц, которые продуцирует Симбикорт® Рапихалер, составляет 3,3–3,6 мкм [23]. Частицы жидкости по сравнению с частицами порошка лучше проникают в дыхательные пути: при столкновении со стенкой бронха капли жидкости разбиваются на мелкие фрагменты и продолжают движение в периферические отделы бронхов. Жидкие частицы размерами 3,3–3,6 мкм проникают в дыхательные пути так же хорошо, как частицы порошка размером около 2,1 мкм. Следовательно, Симбикорт® Рапихалер [21] по способности доставлять препарат в дыхательные пути эквивалентен ингалятору Симбикорт® Турбухалер® [19], и при переходе с использования одного устройства на другое не требуется пересчета дозы (табл. 2). Причем на долю мелких частиц (менее 4,7–5 мкм) как в ПИ Турбухалер®, так и в ДАИ Рапихалер приходится около 60% [23]. Таким образом, фракция респираторных частиц в этих ингаляторах существенно выше, чем в большинстве ПИ (см. табл. 1).

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДОЗИРОВАННЫХ АЭРОЗОЛЬНЫХ ИНГАЛЯТОРОВ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

На рисунке 4 показаны результаты оценки средних значений пиковой скорости потока при вдохе через Турбухалер® у взрослых и детей, больных БА, и пациентов с ХОБЛ [7].

Средний инспираторный поток у больных БА, согласно результатам этого исследования, составляет 60,2 л/мин,

что соответствует оптимальному уровню для ингаляции через Турбухалер®. Симбикорт® Турбухалер®, 160/4,5 мкг/доза, для терапии БА с 2019 г. одобрен в режиме применения «противовоспалительный бронхолитик» по потребности. Это позволяет больным использовать один и тот же препарат как для купирования симптомов воспаления (по потребности для пациентов с любой степенью тяжести БА с 12 лет), так и одновременно для базисной терапии при среднетяжелой и тяжелой БА [19]. Назначение препарата Симбикорт® Турбухалер®, 160/4,5 мкг/доза, для устранения симптомов не только удобно для больных, но и позволяет значимо сократить риск обострений БА, независимо от тяжести заболевания [24]. Кроме того, назначение препарата Симбикорт® Турбухалер®, 160/4,5 мкг/доза, в режиме противовоспалительного бронхолитика позволяет увеличить у больных приверженность терапии: если пациент пропускает применение препарата Симбикорт® Турбухалер®, 160/4,5 мкг/доза, утром и вечером, то дополнительные ингаляции для купирования симптомов позволяют скомпенсировать пропущенную дозу глюкокортикостероидов [25, 26]. Наконец, назначение одного ингалятора вместо двух позволяет облегчить обучение больного технике ингаляции и упростить инструкции по амбулаторному лечению [27]. У больных тяжелой БА перевод на терапию Симбикорт® Турбухалер®, 160/4,5 мкг/доза, в качестве противовоспалительного бронхолитика является одним из этапов оптимизации терапии, который должен предшествовать назначению биологической терапии и/или назначению ГКС внутрь [28]. Симбикорт® Турбухалер®, 160/4,5 мкг/доза, —







первый препарат с международным непатентованным наименованием (МНН) будесонид/формотерол, одобренный для применения по потребности у больных с легким течением БА с 12 лет [19].

С другой стороны, среди больных БА можно выделить категории, для которых назначение препарата Симбикорт® более целесообразно в форме ингалятора Рапихалер:

- ♦ Дети 6–11 лет. Исследования показали, что у детей, больных БА, инспираторный поток при вдохе через Турбухалер® существенно ниже 60 л/мин (см. рис. 4). В этом случае лучший лечебный результат может быть достигнут при назначении препарата Симбикорт® Рапихалер, 80/4,5 мкг/доза, — ингалятора, который не требует усилия на вдохе.
- ♦ Пожилые пациенты, больные с сочетанием БА и ХОБЛ и другими состояниями [8].
- ♦ Пациенты, которые предпочитают использовать ДАИ в силу наличия интуитивной обратной связи (звук, ощущение ингаляции). Ингаляция через ДАИ сопровождается специфическими ощущениями в груди, связанными с тем, что быстрое испарение пропеллента вызывает эффект охлаждения. Ряд больных интуитивно воспринимает это ощущение как свидетельство того, что препарат попал в дыхательные пути. Такие пациенты могут быть не удовлетворены вдохом через ПИ, который не сопровождается специфическими ощущениями в груди.

В крупном ретроспективном исследовании реальной клинической практики было показано, что Симбикорт® Рапихалер в режиме регулярной терапии снижал частоту обострений БА в 2 раза эффективнее по сравнению

СИМБИКОРТ® РАПИХАЛЕР

-  **Бронхиальная астма с 6 лет и ХОБЛ¹**
-  **Быстрота действия 1–3 мин¹**
-  **Удобный счетчик доз¹**
-  **Фиксация защитного колпачка¹**
-  **Защита от случайного высвобождения дозы¹**
-  **Возможность использования со спейсером³**



ЕДИНСТВЕННЫЙ БУДЕСОНИД–ФОРМОТЕРОЛ В ФОРМЕ ДАИ* СО СЧЕТЧИКОМ ДОЗ^{1,2}

Реклама

СИМБИКОРТ® РАПИХАЛЕР 160 мкг + 4,5 мкг/доза и 80 мкг + 4,5 мкг/доза. СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. Регистрационный номер: ЛП-005555. Группировочное наименование: будесонид + формотерол. Лекарственная форма: аэрозоль для ингаляции дозированной. Состав: Каждый доставляемая доза¹ дозировок 160 или 80 мкг + 4,5 мкг/доза содержит: Действующие вещества: будесонид микронизированный 160 или 80 мкг, формотерола фумарата дигидрат микронизированный 4,5 мкг. Вспомогательные вещества: повидон К25 0,75 мкг, магнезиол 1000 223 мкг, алафлурил 227 до 74 мкг¹. Для контроля качества лекарственного препарата термин «доза» соответствует одному высвобождению лекарственного препарата. Терапевтическая доза составляет 2 высвобождения лекарственного препарата. Показания к применению: 80/4,5 мкг/доза. Бронхиальная астма, недостаточно контролируемая приемом ингаляционных глюкокортикостероидов в малых дозах и β₂-адреностимуляторов короткого действия, при целесообразности комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и β₂-адреностимуляторами длительного действия. 160/4,5 мкг/доза. 1) Бронхиальная астма, недостаточно контролируемая приемом ингаляционных глюкокортикостероидов в малых дозах и β₂-адреностимуляторов короткого действия, при целесообразности комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и β₂-адреностимуляторами длительного действия. 2) Симптоматическая терапия у пациентов с ХОБЛ с постбронхоэктазиями. 3) Обострениями в анамнезе, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами. Противопоказания: Гиперчувствительность к будесониду, формотеролу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; артериальная гипертензия 3 степени, начальная терапия астматического статуса или острый приступ бронхиальной астмы и ХОБЛ, требующий интенсивной терапии; детский возраст до 6 лет, детский возраст до 12 лет (для дозировки 160 мкг + 4,5 мкг/доза). С осторожностью: туберкулез легких (активная или латентная форма), грибок, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитома, сахарный диабет, снижение функции коры надпочечников, неконтролируемая гипотония, гипертриглицеридемия, идиопатическая гипертрофическая субаратральная стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени). Удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение интервала QT). Способ применения. Для ингаляционного применения. Пациенту следует информировать о необходимости регулярно использовать препарат Симбикорт® Рапихалер, т.е. продолжать прием даже при отсутствии симптомов заболевания, чтобы достичь наибольшего терапевтического эффекта. Бронхиальная астма. Доза препарата Симбикорт® Рапихалер должна регулярно контролироваться лечащим врачом, который корректирует ее индивидуально в зависимости от тяжести заболевания в соответствии с действующими рекомендациями. Доза: Бронхиальная астма. Пациенты принимают поддерживающую суточную дозу препарата Симбикорт® Рапихалер и, при необходимости, быстродействующий бронходилататор для купирования симптомов. Дети в возрасте от 6 до 11 лет. Симбикорт® Рапихалер 80 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 4 ингаляции по 80 мкг + 4,5 мкг/доза. Дети в возрасте от 12 до 17 лет. Симбикорт® Рапихалер 80 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 1-2 раза в сутки. В случае усиления симптомов можно временно увеличить дозу (не более 4 ингаляций 2 раза в сутки). Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 1-2 раза в сутки. В случае усиления симптомов можно временно увеличить дозу до 4 ингаляций 2 раза в сутки временно или в качестве поддерживающей дозы. Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 1-2 раза в сутки. В случае усиления симптомов можно временно увеличить дозу до 4 ингаляций 2 раза в сутки временно или в качестве поддерживающей дозы. Статистически была установлена эквивалентность препаратов Симбикорт® Турбухалер® и Симбикорт® Рапихалер при применении по 2 ингаляции 80 мкг + 4,5 мкг/доза или 160 мкг + 4,5 мкг/доза 2 раза в сутки. Следует информировать пациентов о необходимости всегда иметь при себе быстродействующий бронходилататор для купирования приступов. Частое использование препарата для купирования приступа вызывает на ухудшение бронхиальной астмы и требует коррекции терапии. ХОБЛ. Симбикорт® Рапихалер 160 мкг + 4,5 мкг/доза: 2 ингаляции 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза: 4 ингаляции. Симбикорт® Рапихалер 80 мкг + 4,5 мкг/доза не применяется (не зарегистрирован) для лечения ХОБЛ. Применение у особых групп пациентов. Отсутствуют данные о применении препарата Симбикорт® Рапихалер у пациентов с нарушением функции печени и почек. Выведение будесонида и формотерола происходит, главным образом, путем метаболизма в печени, поэтому возможно увеличение экспозиции у пациентов с тяжелым заболеванием печени. Такие пациенты должны находиться под пристальным наблюдением. Не требуется корректировка дозы пациентам пожилого возраста. Побочное действие. На фоне совместного применения будесонида и формотерола не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций, связанных с приемом препарата, являются также фармакологические описанные для β₂-адреномиметиков нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Полную редакцию раздела «Побочное действие» см. в полном варианте инструкции. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеется противопоказание. Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Рапихалер 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (аэрозоль для ингаляций дозированной) с учетом изменений №1. Регистрационное удостоверение ЛП-005555 от 30.05.2019 (перереформировано 05.03.2020). 2. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. 15.10.2019. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. 3. Gillen M, et al. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 53 (2018) 7–17. *ДАИ – дозированной аэрозольный ингалятор. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.



Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 123112, Москва, 5/8 Красногвардейский пр., д. 21, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru

ДЫШАТЬ ЛЕГКО
В ПРИВЫЧНОМ
РИТМЕ ЖИЗНИ

**Симбикорт®
Рапихалер**
будесонид-формотерол

Таблица 2. Показания к применению и дозы препаратов Симбикорт® Турбухалер® и Симбикорт® Рапихалер. Информация из утвержденных инструкций по медицинскому применению препаратов [19–21]

Показания к применению	Симбикорт® Турбухалер®	Симбикорт® Рапихалер
Возможности применения		
Терапия ХОБЛ у больных с ОФВ ₁ < 70% и частыми обострениями	Да	Да
Поддерживающая терапия БА	Да	Да
Терапия БА в качестве противовоспалительного бронхолитика	Да	Нет
Дозировка		
Дозы будесонид/формотерол, мкг	80/4,5 160/4,5 320/9	80/4,5 160/4,5
Дозы (согласно инструкции по медицинскому применению)		
Терапия БА	Поддерживающая терапия БА: с 6 лет – в дозе 80/4,5 мкг, с 12 лет – в дозах 80/4,5, 160/4,5 и 320/9 мкг Терапия легкой БА в режиме по потребности с 12 лет в дозе 160/4,5 мкг У пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА – в режиме по потребности и для поддерживающей терапии с 12 лет в дозах 80/4,5 и 160/4,5 мкг. С 6 лет – в дозе 80/4,5 мкг для поддерживающей терапии, с 12 лет – в дозах 80/4,5, 160/4,5 и 320/9 мкг	Поддерживающая терапия БА: с 6 лет – в дозе 80/4,5 мкг, с 12 лет – в дозе 160/4,5 мкг
Терапия ХОБЛ	Одобен в дозах 160/4,5 и 320/9 мкг	Одобен в дозе 160/4,5 мкг

Примечание. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

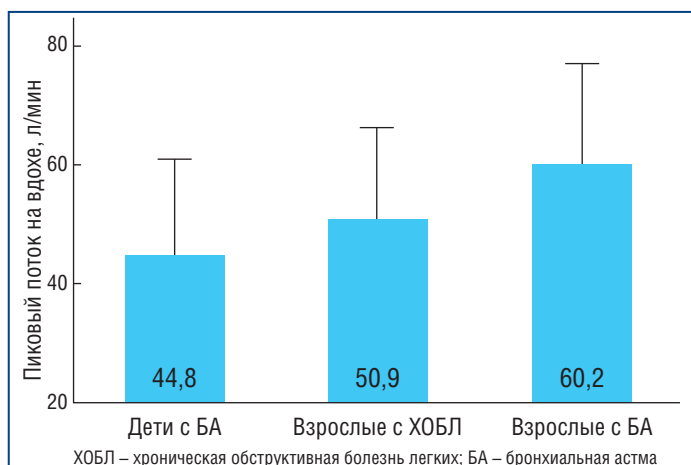


Рис. 4. Средние значения пикового потока при вдохе через Турбухалер

с фиксированной комбинацией салметерол / флутиказона пропионат ДАИ (-0,15 против -0,07, 95% ДИ 0,85–0,99, $p=0,0255$) [30].

Важно отметить, что больные БА могут использовать Симбикорт® Турбухалер®, 160/4,5 мкг/доза, в качестве своего единственного ингалятора как для базисной терапии, так и для устранения симптомов. Но для больного ХОБЛ помимо препарата Симбикорт® всегда необходим бронхолитик короткого действия в форме ДАИ. Если больной использует ингаляторы одного типа, это облегчает задачу обучения больного и снижает число потенциальных ошибок. D. Price et al. (2012) [27] показали, что, если для лечения ХОБЛ выбраны ингаляторы одного типа, это позволяет дополнительно на 18% снизить число тяжелых обострений и на 46% сократить использование средств для купирования симптомов. Поэтому для больного ХОБЛ более рациональным представляется назначение препарата Симбикорт® Рапихалер, 160/4,5 мкг/доза, в сочетании с короткодей-

ствующим бронхолитиком в форме ДАИ для купирования симптомов.

С другой стороны, назначая Симбикорт® Рапихалер, врач должен проверить способность больного точно синхронизировать начало вдоха с моментом нажатия на баллончик, при котором происходит активация ингалятора. Если больной из-за нарушений мелкой моторики не способен правильно синхронизировать ДАИ, то существует возможность применения препарата Симбикорт® Рапихалер через спейсер большого объема (≥ 750 мл). Ингаляции через спейсер позволяют значительно увеличить легочную депозицию будесонида и формотерола [31] и повысить контроль над БА [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время существуют различные устройства доставки в дыхательные пути препаратов для лечения БА и ХОБЛ, благодаря чему возможно дифференцированно подходить к выбору ингалятора в каждой конкретной клинической ситуации [33]. С учетом результатов клинических исследований можно заключить, что большинству больных БА старше 12 лет можно рекомендовать использование препарата Симбикорт® Турбухалер®, 160/4,5 мкг/доза, в режиме противовоспалительного бронхолитика (с поддерживающей терапией или без нее), в то время как пациентам с БА в возрасте 6–11 лет, пожилым пациентам с БА и ХОБЛ более рациональным представляется назначение ингалятора Симбикорт® Рапихалер.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

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

Ревматоидный артрит: роль врача общей практики в улучшении исходов заболевания

Профессор Н.В. Чичасова^{1,2}, профессор А.М. Лила^{1,2}, профессор А.Л. Верткин³

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

³ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается роль врача первичного звена (терапевта) в улучшении непосредственных и отдаленных исходов ревматоидного артрита (РА). Перечислены современные классификационные критерии РА 2010 г., созданные для ранней диагностики заболевания. Обсуждаются патогенетические стадии развития РА — от фазы индукции аутоиммунных нарушений до клинической стадии, соответствующей классификационным критериям. В соответствии с национальными рекомендациями по этапам диагностики РА для врачей общей практики приведены упрощенные критерии диагностики раннего РА, при наличии которых больной должен немедленно направляться к ревматологу. Описаны варианты дебюта РА, приводятся рекомендации по необходимому лабораторному и инструментальному обследованию больного с выявленным артритом. Дано определение артралгий, подозрительных на развитие РА, сформулированное экспертами Европейской антиревматической лиги, что ориентирует врача общей практики на выявление больных РА на очень ранней (доклинической) стадии. Представлены принципы терапии РА, место симптоматической и базисной терапии заболевания, необходимость раннего назначения адекватной терапии для улучшения исходов заболевания. Обсуждаются: возможности метотрексата как якорного препарата в лечении РА; условия, необходимые для достижения максимального и длительного эффекта метотрексата с использованием подкожной формы препарата, и роль врача общей практики в проведении контролируемого лечения больных РА. Представлены рекомендации по профилактике и лечению нежелательных реакций во время применения метотрексата, по скрининговому обследованию при планировании назначения генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов янус-киназ. Обсуждается недопустимость необоснованной отмены базисного лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, диагностика, тактика лечения, метотрексат, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Чичасова Н.В., Лила А.М., Верткин А.Л. Ревматоидный артрит: роль врача общей практики в улучшении исходов заболевания. РМЖ. 2020;9:51–58.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis: the role of a general practitioner in improving disease outcomes

N.V. Chichasova^{1,2}, A.M. Lila^{1,2}, A.L. Vertkin³

¹Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

The article discusses the role of a primary care physician (therapist) in improving the immediate and long-term outcomes of rheumatoid arthritis (RA). 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria, created for early diagnosis of the disease are presented in this article. These classification criteria describe the RA pathogenetic stages from the phase of autoimmune disorders induction to the clinical stage. According to the National Guidelines on the RA stages diagnosis for general practitioners, there are simplified criteria for early RA diagnosis, in the presence of which the patient should immediately be referred to a rheumatologist. The RA onset variants and recommendations for the necessary laboratory and instrumental examination of a patient with detected arthritis are also given. The European League Against Rheumatism presents the arthralgia definition suspected of developing RA, which directs the general practitioners to identify RA in patients at a very early (preclinical) stage. It also brings up the principles of RA therapy, the place of symptomatic and baseline therapy and the need for early prescription of adequate therapy to improve the diseases outcomes. At present, the possibilities of methotrexate as an anchor drug in the RA treatment are being discussed: the conditions necessary to achieve the maximum and long-term methotrexate effect by using the subcutaneous form of the drug and the role of the general practitioner in conducting controlled treatment of patients with RA. Recommendations for the prevention and treatment of adverse reactions during the methotrexate use, for screening during planning the prescription of genetically engineered biological drugs and Janus kinase inhibitors are presented. The article also discusses the infeasibility concerning the unjustified discontinuation of baseline treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis, diagnostics, treatment tactics, methotrexate, efficacy, safety.

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M., Vertkin A.L. Rheumatoid arthritis: the role of a general practitioner in improving disease outcomes. RMJ. 2020;9:51–58.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением синовиальных суставов и постепенной де-

струкцией структур сустава. В национальных рекомендациях с 2014 г., а в европейских — с 2016 г. постулируется, что ведение больных РА должно осуществляться ревматологами [1–3]. Однако надо учитывать, что максимальный эф-

фект противовоспалительной терапии при РА развивается на ранних стадиях заболевания. Поэтому вопрос о раннем выявлении больных с РА или с подозрением на развитие РА во многом зависит от знания врачами первичного звена симптомов, характерных для ранней стадии заболевания.

Роль терапевта в ранней диагностике и проведении адекватного лечения ревматоидного артрита

Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита

Первый шаг к возможности установить диагноз РА как можно раньше был сделан в 2010 г., когда были опубликованы новые классификационные критерии РА [4]. Они были ориентированы на выявление РА на ранних стадиях (табл. 1). Однако диагноз РА в соответствии с этими критериями устанавливается при наличии полиартрита в сочетании с результатами лабораторных исследований. Еще в 2002 г. были предложены упрощенные критерии раннего РА, которые вошли в национальные рекомендации по ведению больных РА [2, 5]: при наличии у больного как минимум 3 воспаленных суставов определенной локализации (мелкие суставы кистей и стоп), утренней скованности и положительного теста «поперечного сжатия» (рис. 1) больного следует сразу направлять к ревматологу. В статье, описывающей данные критерии раннего РА [5], имеется несколько рекомендаций, которые могут помочь практикующим врачам. Во-первых, применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) способно маскировать симптомы на ранней стадии заболевания, таким образом, врач может не выявить при осмотре припухлости, поэтому в сомнительных случаях возможна отмена НПВП и повторный осмотр через 2–3 дня. Конечно, больного следует предупредить, что боли могут нарастать, но задержка с установкой диагноза нанесет больному больше вреда, поскольку ведет за собой задержку с назначением необходимого лечения. Кроме того, в статье [4] четко указывается,

Таблица 1. Диагностические критерии РА ACR / EULAR 2010

Параметр	Баллы
Поражение суставов	0–5
1 средний/крупный	0
2–10 средних/крупных	1
1–3 мелких	2
4–10 мелких	3
>10 мелких	5
Серология	0–3
РФ – отр. АЦЦП – отр.	0
1 позитивный тест в низких титрах	2
Хотя бы 1 позитивный тест в высоких титрах	3
Длительность синовита	0–1
<6 нед.	0
>6 нед.	1
Острофазовые показатели	0–1
Нормальные и СОЭ, и СРБ	0
Повышение или СОЭ, или СРБ	1

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; АCR – Американский колледж ревматологов (American College of Rheumatology); EULAR – Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism).

Таблица 2. Чувствительность и специфичность оцениваемых параметров при наличии артралгий как риска РА при экспертизе клинически подозрительных артралгий [6]

Число выявленных параметров	Чувствительность, %	Специфичность, %
≥1	100	14,1
≥2	98,4	53,8
≥3	90,2	74,4
≥4	70,5	93,6
≥5	32,8	100
≥6	16,4	100
7	1,6	100



Рис. 1. Алгоритм ранней диагностики ревматоидного артрита на этапах оказания медицинской помощи [2, 4, 5]

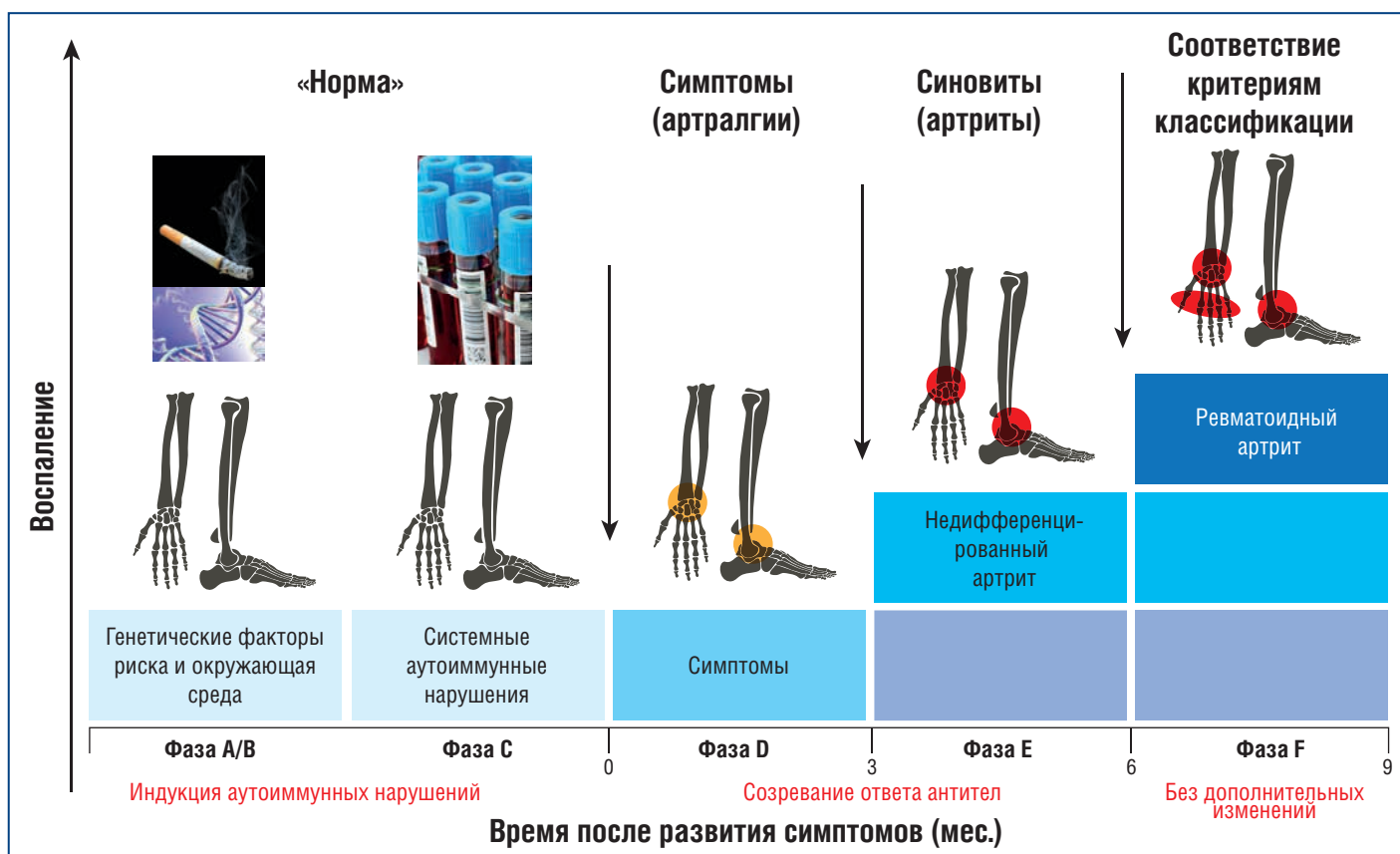


Рис. 2. Классификация и длительность ревматоидного артрита [4]

что назначение глюкокортикоидов (ГК) до установления нозологического диагноза недопустимо.

Наиболее частые варианты дебюта РА — развитие симметричного полиартрита мелких суставов кистей и/или стоп, что сопровождается наличием утренней скованности в суставах, ухудшением общего самочувствия, иногда появлением субфебрилитета. Но РА может дебютировать с развития артрита плечевого или коленного сустава. В национальных рекомендациях по ревматологии [2] четко указано, что каждому больному с ранним артритом (любой локализации) нужно назначить лабораторное обследование, которое включает клинический анализ крови, определение уровня С-реактивного белка, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) или к цитруллинированному виментину (анти-МCV) и антинуклеарного фактора, и провести рентгенографию суставов кистей и стоп (в прямой проекции).

Следует ясно представлять, что РА, как и другие хронические заболевания, проходит несколько стадий эволюции — доклиническую и клиническую (рис. 2). РА может дебютировать с развития артритов или с появления только болей в суставах (артралгий). Поэтому врач первичного звена и при отсутствии артритов должен уметь заподозрить дебют РА и без промедления направить больного к ревматологу. В 2017 г. было опубликовано определение артралгий, подозрительных на развитие РА, сформулированное экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) [6]:

- ♦ **5 параметров** врач выясняет при сборе анамнеза:
 - 1) недавнее начало симптомов (<1 года);
 - 2) локализация симптомов в мелких суставах;
 - 3) длительность утренней скованности ≥ 60 мин;

- 4) наибольшая выраженность симптомов в утренние часы;
- 5) наличие 1 (рентгенологической) стадии относительно РА.

♦ **2 параметра** выявляются при осмотре больного (это занимает менее 1 мин):

- 1) больной испытывает затруднения при сжатии кулака;
- 2) положительный тест «поперечного сжатия» суставов кисти (стоп).

Чувствительность и специфичность этих критериев приведены в таблице 2. Как следует из ее данных, выявление у пациента 4 параметров говорит о том, что у больного дебют РА (в 93,6% случаев), а 5 и более параметров — о необходимости срочного направления больного к ревматологу для верификации диагноза РА. Необходимый объем лабораторного дообследования указан выше.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Основные принципы лечения РА хорошо известны клиницистам. В соответствии с разработанной в настоящее время стратегией лечения РА [7] основной целью является достижение ремиссии (или низкой активности заболевания) у всех больных. Для достижения этой цели необходимо раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). При раннем начале лечения (первые 3–6 мес.) у большинства пациентов возможно добиться ремиссии или течения РА с низкой активностью, что и является критерием эффективного лечения РА. Задержка с назначением БПВП приводит к уменьшению эффекта лечения. Был проведен анализ данных 14 рандомизированных контролируемых исследований, в которых оцени-

валась частота развития эффекта у 1435 больных (886 получали различные БПВП и 549 — плацебо) при различной длительности РА. Учитывались демографические факторы (пол, возраст), функциональные возможности больных, клинико-лабораторные параметры активности болезни (боль, число болезненных и припухших суставов, СОЭ и др.) [8]. При любой длительности РА различие в частоте развития эффекта между активным лечением и плацебо было примерно одинаково — около 30%. Но по мере увеличения длительности РА эффективность БПВП снижалась с 52% (начало терапии при длительности РА <1 года) до 35% (при длительности РА >10 лет).

Первым БПВП, который назначается больным РА, является метотрексат (МТ), который также называют якорным препаратом. Он эффективен у большинства больных РА и обладает хорошей переносимостью доз, используемых в ревматологии [9, 10]. МТ имеет ограниченные противопоказания (острая инфекция, алкоголизм, беременность). Успех лечения зависит от ряда моментов: использование оптимальных терапевтических доз — 15–25 мг/нед.; контроль за эффективностью терапии с коррекцией дозы и формы МТ при недостаточном эффекте; клинический и лабораторный контроль переносимости МТ. Следует подчеркнуть, что с учетом антифолатного действия МТ показано его применение в комбинации с фолиевой кислотой в дозе 1–2 мг в те дни, когда МТ не принимается, что позволяет уменьшить частоту нежелательных реакций (НР) [11]. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска НР: прием алкоголя, ожирение, нарушение функции печени, почек; исследовать лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липидный профиль), выполнить тест на беременность, оценить маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С), провести рентгенографию органов грудной клетки.

При отсутствии противопоказаний к назначению МТ после установки диагноза назначается 15 мг/нед. МТ + 5 мг/нед. фолиевой кислоты. Поскольку эффект МТ развивается обычно через 8–12 нед., на этот период к лечению добавляют НПВП с учетом факторов риска развития побочных эффектов (ПЭ) (табл. 3) [12]. При назначении НПВП следует учитывать несколько правил: назначать НПВП в наименьших, но достаточных дозах; предпочитать

препараты с короткой продолжительностью жизни; при поражении ЖКТ избегать высокоселективных ингибиторов ЦОГ-1 (индометацин, пироксикам); при поражении сердечно-сосудистой системы избегать высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2; назначать ацетилсалициловую кислоту не менее чем за 2 ч до приема НПВП.

Необходимость в использовании ГК должна определяться только ревматологами; данная терапия не является рутинной в связи с большим количеством НЯ по мере нарастания кумулятивной дозы ГК. И в международных, и в национальных рекомендациях [2, 3] указывается, что используемые дозы должны быть невысокими (в дебюте лечения — обычно 7,5–10 мг/сут). В последнем систематическом обзоре с метаанализом, посвященном месту ГК и БПВП в терапии РА [13], указывается, что применение высоких доз ГК не имеет преимуществ перед низкими дозами. В настоящий момент пульс-терапия мегадозами ГК (1000 мг преднизолона в течение 3 дней внутривенно) для лечения РА практически не используется. Но и использование низких доз ГК с учетом необходимой многомесячной терапии неизбежно приводит к развитию вторичного остеопороза, профилактику которого начинают сразу после назначения ГК, к значительному увеличению частоты деструкции крупных суставов, чаще тазобедренных, что приводит к инвалидности и увеличивает частоту проведения тотального эндопротезирования, а также к развитию хорошо знакомых клиницистам осложнений стероидной терапии (сахарный диабет, катаракта, ожирение, кушингоид, нарастание частоты инфекционных заболеваний, увеличение риска развития кардиоваскулярных заболеваний и пр.) [14, 15]. ГК назначаются в начале применения БПВП и должны быть отменены так быстро, как позволяет клиническая ситуация, в идеале в течение 6 мес. Но изменение дозы ГК осуществляется только лечащим врачом, о чем необходимо предупредить больного.

Другими составляющими успешного лечения РА являются длительное контролируемое лечение, предупреждение ятрогении, обучение больных и активное вовлечение их в процесс лечения. Роль терапевта в ведении больных РА важна. Терапевт должен понимать и уметь объяснить пациенту, какова цель лечения РА, что представляют собой синтетические БПВП, цитостатики (отличие доз в ревма-

Таблица 3. Факторы риска побочных эффектов со стороны ЖКТ и ССС при использовании НПВП [12]

Риск	Риск развития ПЭ со стороны ЖКТ	Риск развития ПЭ со стороны ССС
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Язвенный анамнез • ЖКК или перфорация желудка / двенадцатиперстной кишки в анамнезе • Прием низких доз ацетилсалициловой кислоты (<250 мг/сут), иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов 	<p>Без подсчета SCORE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Инфаркт миокарда в анамнезе • Ишемический инсульт / транзиторная ишемическая атака в анамнезе • ХСН • Сахарный диабет 2 типа • ХБП <p>С подсчетом SCORE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SCORE >5%
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст >65 лет • Диспепсия • Курение • Прием глюкокортикоидов • <i>H. pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE 1–4%
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие факторов риска со стороны ЖКТ 	<ul style="list-style-type: none"> • SCORE <1% и отсутствие каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний

Примечание. ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ПЭ — побочный эффект; ССС — сердечно-сосудистая система; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; SCORE — суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет (Systemic Coronary Risk Evaluation).

Метотрексат-Эбеве

более 20 лет
клинического опыта
в ревматологии¹

Реклама



Индивидуальный подход к каждому пациенту: многообразии лекарственных форм и дозировок²

Раствор для инъекций



- Шприцы (предварительно заполненные) с автоматической системой защиты иглы
- Флаконы

Таблетки



Торговое название препарата: Метотрексат-Эбеве. **Международное непатентованное название:** метотрексат. **Лекарственная форма:** таблетки, раствор для инъекций. **Регистрационный номер:** П N015225/02, П N015225/03. **Показания к применению:** (таблетки) поддерживающая терапия острого лимфобластного лейкоза; неходжкинские лимфомы; трофобластические опухоли; грибковидный микоз (далеко зашедшие стадии); ревматоидный артрит у взрослых; ювенильный артрит в форме полиартрита, при отсутствии ответа на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП); тяжелые формы псориаза у взрослых, при отсутствии ответа на другие виды терапии, включая фототерапию, ПУВА-терапию, терапию ретиноидами; (раствор для инъекций) трофобластические опухоли; острые лейкозы (особенно лимфобластный и миелобластный варианты); нейрорлейкемия; неходжкинские лимфомы, включая лимфосаркому; рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легкого, рак кожи, рак шейки матки, рак вульвы, рак пищевода, рак почки, рак мочевого пузыря, рак яичка, рак яичников, рак полового члена, ретинобластома, медуллобластома; остеогенная саркома и саркома мягких тканей; грибковидный микоз (далеко зашедшие стадии); тяжелые формы псориаза, псориатический артрит, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит (при неэффективности стандартной терапии). **Противопоказания:** (таблетки и раствор для инъекций) повышенная чувствительность к метотрексату и/или любому другому компоненту препарата; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); выраженная печеночная недостаточность; злоупотребление алкоголем; нарушения со стороны системы кроветворения в анамнезе (в частности, гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или клинически значимая анемия); тяжелые острые и хронические инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция; сопутствующая вакцинация живыми вакцинами; язвы ротовой полости, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта в активной фазе; беременность; период кормления грудью; одновременное применение метотрексата в дозе 15 мг/нед и более с ацетилсалициловой кислотой; (таблетки) детский возраст до 3 лет. **Побочные эффекты, зарегистрированные часто и очень часто:** опоясывающий герпес; лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, агранулоцитоз; головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, парестезия; интерстициальный пневмонит/альвеолит (в том числе фатальный, вне зависимости от дозы и длительности терапии); стоматит, боль в области живота, потеря аппетита, тошнота и рвота (особенно в первые 24–48 ч. после начала лечения), диспепсия, диарея; повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина в плазме крови; развитие стеатоза, фиброза или цирроза печени, гипоальбуминемия; экзантема, эритематозная сыпь, зуд кожных покровов; снижение клиренса креатинина.

1. Метотрексат-Эбеве, таблетки 2,5 мг, зарегистрирован в Австрии в 1997 году.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Метотрексат-Эбеве, П N015225/02, П N015225/03.

RU1808877568 Материал предназначен для медицинских/фармацевтических работников.

ЗАО «Сандоз»
125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корпус 3
Тел.: +7 (495) 660-75-09
www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis
Division

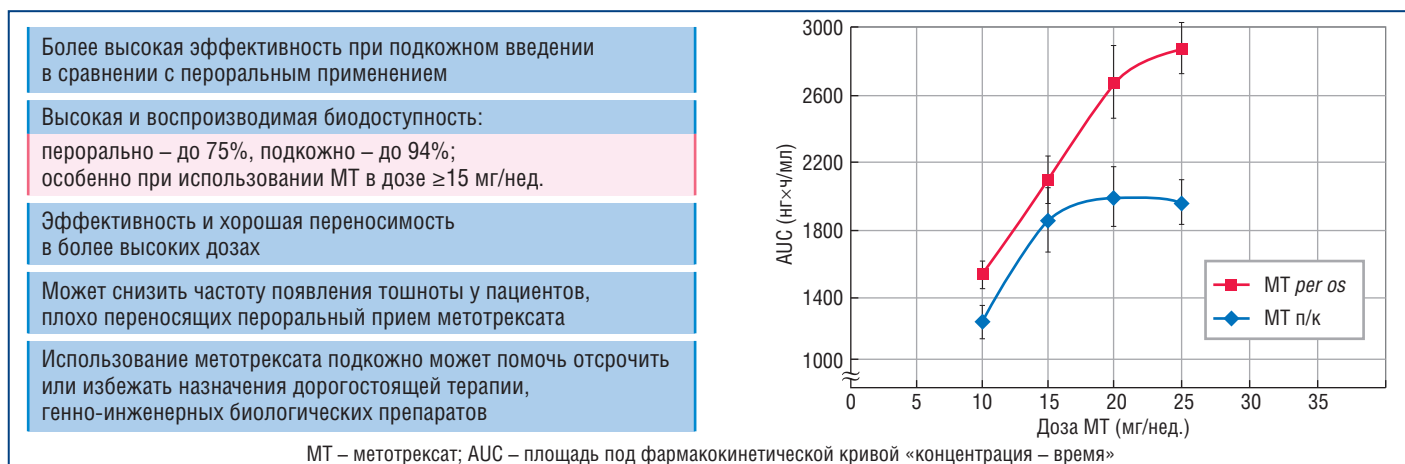


Рис. 3. Преимущества парентерального введения метотрексата [16]

тологии и онкологии), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), их достоинства и недостатки. Терапевт, как и ревматолог, контролирует переносимость терапии и течение коморбидных состояний.

Контроль эффективности терапии осуществляется каждые 3 мес., пока не будет достигнута цель лечения (ремиссия или низкая активность болезни), далее контрольное обследование проводится 1 раз в 6–12 мес. При недостаточной эффективности и переносимости (нетяжелые НР, такие как гастралгии, тошнота, диспепсия) перорального МТ целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы препарата [1, 2]. Биодоступность подкожной формы МТ выше, чем пероральной. Кроме того, концентрация МТ в сыворотке при приеме его *per os* нарастает только до недельной дозы в 15 мг, а дальнейшее увеличение дозы не приводит к значимому нарастанию концентрации препарата в сыворотке крови (рис. 3) [16].

Неоднократно приходится сталкиваться с необоснованной отменой терапии МТ, в т. ч. врачами общей практики. Отсутствие значимого эффекта в первые 3–4 мес. **не явля-**

ется основанием для отмены терапии — проводится коррекция дозы, перевод больного с оральной формы на парентеральную, возможна коррекция симптоматической терапии (нестероидной и стероидной). Вопрос о смене БПВП решается положительно только в том случае, когда, несмотря на применение МТ, активность заболевания нарастает, т. е. имеет место не недостаточный эффект, а отсутствие эффекта терапии МТ при приеме в максимальной терапевтической дозе (25 мг/нед.) в течение не менее 8–12 нед.

Наиболее часто необоснованная отмена МТ связана с неправильной трактовкой изменений в лабораторных показателях либо с развитием нетяжелых НР. Мониторинг переносимости МТ в начале лечения или при увеличении дозы МТ включает определение уровня АЛТ/АСТ, креатинина, проведение общего анализа крови, что необходимо повторять каждые 1–1,5 мес. до достижения стабильной дозы МТ, затем — каждые 3 мес.; клиническую оценку НР следует проводить во время каждого визита пациентов. Наиболее частые НР при терапии МТ и рекомендации по их купированию приведены в таблице 4.

Таблица 4. Рекомендации по профилактике и лечению нежелательных реакций, связанных с приемом метотрексата [2]

НР		Время развития	Рекомендации
Инфекции	Банальная инфекция	В любое время	Временная отмена до купирования инфекции
	Опportunистическая инфекция		Прекратить лечение
НР со стороны ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> Тошнота/рвота Язвы слизистых оболочек полости рта Анорексия Диспепсия 	В любое время	Перейти на подкожную форму МТ, снизить дозу
Гематологические НР	<ul style="list-style-type: none"> Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения Анемия 	В любое время; увеличение риска у пожилых, при почечной недостаточности и назначении других препаратов с антифолатным действием	Временная отмена до нормализации показателя, при рецидивировании — прекратить лечение. Противопоказано применение котримоксазола (сульфаметоксазола и триметоприма)
Кожная сыпь		В начале лечения: идиосинкразия	Снизить дозу, при выраженной кожной сыпи — прекратить лечение
Поражение печени		В любое время. Риск увеличен у лиц с избыточной массой тела, у пожилых, злоупотребляющих алкоголем, носителей вирусов гепатита В и С, при применении других гепатотоксичных препаратов	При увеличении концентрации АЛТ/АСТ ≥ 3 ВГН временная отмена, при увеличении концентрации ≥ 5 ВГН прекратить лечение. Рекомендуется прервать лечение: <ul style="list-style-type: none"> у пациентов, принимающих алкоголь; при гепатитах В и С
Легочная инфильтрация с гипоксемией		В начале лечения: идиосинкразия (обычно через 3–4 нед. от начала приема МТ)	Рекомендуется прервать лечение при необходимости назначить 15–20 мг преднизолона на короткое время

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; МТ – метотрексат; НР – нежелательная реакция.

Окончательная отмена МТ проводится при реакциях по типу идиосинкразии (кожные реакции, легочная инфильтрация с гипоксемией), выраженных гематологических НР или тяжелом поражении печени, что при использовании низких «ревматологических» доз МТ встречается крайне редко. Во всех остальных случаях доза МТ может корректироваться, осуществляется перерыв в лечении. Так, терапию МТ следует прервать при повышении концентрации АЛТ/АСТ >3 верхней границы нормы (ВГН) на время; возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН следует скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН после отмены МТ следует провести соответствующие диагностические процедуры. В нашей клинической практике встречались случаи необоснованной отмены МТ при выявлении каких-либо изменений в ткани печени при УЗИ, например жирового гепатоза. Врач, прерывающий лечение МТ без веских на то оснований, должен знать, что это ведет к обострению заболевания, а повторное назначение МТ может привести к ухудшению состояния больного.

Внедрение в практику клиницистов подкожной формы МТ позволило повысить эффективность терапии. По нашим данным, назначение подкожного МТ больным РА в первые 6 мес. позволяет у всех больных в течение 6–12 мес. достичь ремиссии (в ряде случаев без лекарственной ремиссии) или минимальной активности заболевания, предотвратить разрушение суставов, сохранить функциональные способности больного [17]. Также применение подкожной формы МТ позволяет в среднем на 50% уменьшить частоту развития НР со стороны ЖКТ. По данным метаанализа 7 исследований (n=1335 пациентов с РА, получавших метотрексат в дозе ≥ 15 мг/нед. перорально или подкожно), при подкожном введении данного препарата на 45% уменьшалась частота развития НР со стороны ЖКТ в целом (p=0,0005), а также частота тошноты и рвоты (на 47 и 57% соответственно, p=0,04 в обоих случаях) [18].

Актуальной проблемой как для пациентов, длительно получающих иммуносупрессивную терапию, так и для медицинского персонала, обеспечивающего инъекции МТ,

являются удобство и безопасность инъекции. По результатам финансируемого ВОЗ исследования, проведенного в 2014 г., до 1,7 млн человек были инфицированы вирусом гепатита С, а 33 800 человек были инфицированы ВИЧ в результате небезопасных инъекций. От 10 до 51% больных РА и спондилоартропатиями являются носителями гепатита В [20]. С целью снижения риска внутрибольничных заражений, а также повышения удобства самостоятельной инъекции для пациентов с деформацией суставов кисти ВОЗ рекомендует к 2020 г. полностью перейти от приготовления растворов для инъекции к предварительно наполненным шприцам с системой автоматической защиты иглы. Наличие такой системы снижает риск заражения в результате укола по неосторожности: механизм сконструирован таким образом, что игла взаимодействует с тканями непосредственно во время инъекции, а после ее проведения мгновенно закрывается защитным колпачком [21]. Таким образом, наличие МТ в предварительно наполненных шприцах для подкожной инъекции позволяет не только улучшить эффективность, переносимость терапии и удобство для пациента, но и существенно снизить риски, ассоциированные с инъекцией.

Вторым препаратом из группы БПВП является лефлуноמיד, который может использоваться у больных РА в случае неэффективности и/или непереносимости МТ, при условии отсутствия быстрого нарастания клинической и лабораторной активности РА, быстрого прогрессирования деструкции суставов, появления или увеличения выраженности внесуставных проявлений, высокого уровня иммунологических маркеров РА (РФ, АЦЦП). При наличии этих прогностически неблагоприятных факторов ревматологи переходят к лечению ГИБП или таргетными БПВП (ингибиторами янус-киназ). Это экономически затратные виды терапии, вызывающие различные НР, частично совпадающие с таковыми при приеме классических БПВП. В первую очередь это развитие инфекций, в т. ч. оппортунистических, хотя некоторые НР связаны с механизмом действия ГИБП или ингибиторов янус-киназ. Рекомендации по необходимому обследованию перед назначением этой терапии представлены в таблице 5. Пациенты с РА могут обращаться к те-

Таблица 5. Рекомендации по дополнительному обследованию при назначении ГИБП и ингибиторов янус-киназ

Тип обследования	Препарат				
	иФНО α	АБЦ	РТМ	иИЛ-6	Ингибиторы янус-киназ
Клиническое					
ЗСН	+	—	—	—	—
Исключение дивертикулита	—	—	—	+	+
Лабораторное					
Скрининг на ТБС	+	+	+	+	+
Скрининг на вирусные гепатиты	+	+	+	+	+
Скрининг на нейродегенеративные заболевания	+	—	—	+	+
Уровень иммуноглобулинов	—	—	+	—	—
Печеночные пробы	+	—	—	+	+
Уровень нейтрофилов	—	—	—	+	+
Уровень липидов	—	—	—	+	+
Уровень креатинина	—	—	—	—	+

Примечание. ЗСН – застойная сердечная недостаточность; иФНО α – ингибиторы фактора некроза опухоли α ; АБЦ – абатацепт; РТМ – ритуксимаб; иИЛ6 – ингибиторы рецепторов интерлейкина 6; ТБС – туберкулез.

рапевту со своими «неревматологическими» проблемами, например, в связи с появлением признаков застойной сердечной недостаточности или с банальной инфекцией и пр. Поэтому терапевт должен быть иметь в виду, что это может быть связано с проводимой по поводу РА терапией, и решать вопрос о ее коррекции совместно с ревматологом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что ведение больных РА должно осуществляться ревматологами, роль терапевта в улучшении непосредственных и отдаленных исходов этого тяжелого, потенциально инвалидизирующего заболевания очевидна. Больные с ранней клинической, а подчас и доклинической стадией РА в первую очередь обращаются к врачам общей практики. Поэтому терапевт должен быть информирован об основных симптомах ранней стадии РА для своевременного направления больного к ревматологу. Терапевт должен уметь заподозрить развитие системного воспалительного заболевания суставов, назначить адекватное обследование. Следует избегать назначения излишних лабораторных исследований, что происходит примерно в 20% случаев. Излишнее обследование не только увеличивает материальную нагрузку на систему здравоохранения и на пациента, но и может затянуть время до назначения адекватной терапии. Кроме того, возможно получение ложнопозитивных или ложнонегативных данных, что также увеличивает продолжительность диагностического поиска. Высокая частота ложноположительных результатов (гипердиагностика) обуславливает неоправданную психологическую нагрузку на пациента и назначение неадекватного лечения [19]. Терапевт должен как можно раньше направить пациента к ревматологу, даже если не удается сразу установить нозологический диагноз.

Терапевт должен быть ориентирован в стратегических целях лечения РА, в арсенале терапевтических средств, особенно тех, которые используются в первую очередь, — синтетических классических БПВП. Более сложная терапия с применением ГИБП или так называемых таргетных синтетических БПВП (ингибиторы янус-киназы, прерывающие внутриклеточный путь проведения воспалительного сигнала) применяется на втором этапе лечения РА, когда исчерпаны возможности классических БПВП. Как правило, на этом этапе больные уже находятся под наблюдением ревматологов в специализированных учреждениях. Поскольку это дорогостоящая терапия, то значение раннего выявления больных РА и раннего начала лечения МТ (или другим БПВП) трудно переоценить, т. к. это позволяет избежать применения дорогих препаратов или отсрочить его.

RU2006832024

Литература

1. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (часть 1). Научно-практ. ревматология. 2014;54(5):477–493. [Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E. et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization "Association of Rheumatologist of Russia" — 2014 (part 1). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):477–494 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-474-494.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Russian Clinical Recommendations. Ed. Nasonov E.L. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
3. Smolen J.S., Landeve R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying

- anti-rheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960–977. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
4. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580–1588. DOI: 10.1136/ard.2010.138461.
5. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis. 2002;61(4):290–297. DOI: 10.1136/ard.61.4.290.
6. Steenbergen H.W., Aletaha D., Beart-van de Voorde L.J.J. et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(3):491–496. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209846.
7. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69:631–637.
8. Anderson J.J., Wells G., Verhoeven A.C., Felson D.T. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. Arthritis Rheum. 2000;43(1):22–29. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<22::AID-ANR4>3.0.CO;2-9.
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практ. ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):8–26 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-8-26.
10. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практ. ревматология. 2015;53(5s):421–434. [Nasonov E.L. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: new facts and ideas. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5s):64–76 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-64-76.
11. Shea B., Swinden M.V., Tanjong Ghogomi E. et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;5:CD000951. DOI: 1002/14651858.CD000951.pub2.
12. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практ. ревматология. 2018;56(Приложение 1):1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl 1):1–29 (in Russ.)].
13. Chatzidionysiou K., Emamikia S., Nam J. et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of The EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):1102–1107. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210711.
14. Panoulas V.F., Douglas K.M., Stavropoulos-Kalinoglou A. et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol (Oxford). 2008;47:72–75.
15. Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Имамединова Г.Р. и др. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии. Научно-практ. ревматология. 2010;48(2):30–36. [Chichasova N.V., Vladimirov S.A., Imamedinova G.R. et al. Functional outcomes of rheumatoid arthritis during various procedures of anti-inflammatory therapy. Rheumatology Science and Practice. 2010;48(2):30–36 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1413.
16. Schiff M.H., Jaffe J.S., Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis. 2014;73(8):1549–1551. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205228.
17. Чичасова Н.В. Возможности достижения максимального эффекта при контролируемом лечении ревматоидного артрита в реальной практике. Лечащий врач. 2015;7:29–33. [Chichasova N.V. Possibilities of effect maximization in controlled RA treatment in real practice. Lechashij vrach. 2015;7:29–33 (in Russ.)].
18. Li D., Yang Z., Kang P., Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: a systemic review and meta-analysis. Sem Arthr Rheumat. 2016;45(6):656–662. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.004.
19. Chow S.L., Thorne J.C., Bell M.J. et al. Choosing Wisley: the Canadian Rheumatology Association's list of 5 items physician and patients should question. J Rheumatology. 2015;42(4):682–689. DOI: 10.3899/jrheum.141140.
20. Белов Б.С., Лопаткина Т.Н., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит и хронические вирусные гепатиты: проблемы и перспективы. PMJ. 2012;30:1493. [Belov B.S., Lopatkina T.N., Nasonov E.L. Rheumatoid arthritis and chronic viral hepatitis: problems and prospects. RMJ. 2012;30:1493 (in Russ.)].
21. Регистрационное удостоверение П N015225/03 (дата регистрации 07.10.2008, дата переоформления 10.08.2018) лекарственного препарата Метотрексат-Эбеве (метотрексат), раствор для инъекций, 10 мг/мл, Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфр. КГ (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2be95be2-47ff-4943-bd6d-92ade80430a7&t= (дата обращения: 20.04.2020). [Marketing authorization P N015225 / 03 (registration date 07.10.2008, renewal date 08/10/2018) of the drug Methotrexat-Ebeve (methotrexate), injection, 10 mg / ml, Ebeve Pharma Ges.m.b.X. Nfg. KG (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2be95be2-47ff-4943-bd6d-92ade80430a7&t= (access date: 20.04.2020) (in Russ.)].

Терапия железодефицитной анемии в гериатрической практике

К.м.н. О.Е. Кропова¹, к.м.н. Т.С. Шиндина¹, профессор М.Л. Максимов^{2,3}, профессор А.С. Галевич⁴, д.м.н. Е.Б. Александрова¹

¹ФГБУ «Поликлиника № 5», Москва

²Казанский филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

⁴ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматриваются причины, механизмы развития, а также вопросы диагностики и коррекции железодефицитной анемии (ЖДА) в геронтологической практике. У пациентов пожилого и старческого возраста ЖДА может иметь полиэтиологический характер. Системная гипоксия, обусловленная анемией, усугубляет течение сопутствующих заболеваний и влияет на продолжительность жизни. Анемия является независимым фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), при этом до 70% случаев анемии у пациентов с ХСН относится к железодефицитным состояниям. При диагностике ЖДА необходимо ориентироваться на концентрацию гемоглобина, показатели состояния эритроцитов и обмена железа в организме. В статье описаны подходы к лечению ЖДА у лиц пожилого и старческого возраста с учетом особенностей фармакокинетики и фармакодинамики двух- и трехвалентных пероральных препаратов железа, а также препаратов железа для парентерального введения. Для минимизации частоты побочных эффектов стоит отдавать предпочтение препаратам на основе гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа с энтеральным путем введения. При отсутствии ответа на терапию пероральными препаратами, при необходимости быстрой коррекции ЖДА или дефицита железа перед оперативным вмешательством показано внутривенное введение современных недекстрановых препаратов железа.

Ключевые слова: обмен железа, железодефицитная анемия, двухвалентное железо, трехвалентное железо, геронтология, лечение анемии, рациональная фармакотерапия, полипрагмазия, хроническая сердечная недостаточность, безопасность фармакотерапии.

Для цитирования: Кропова О.Е., Шиндина Т.С., Максимов М.Л. и др. Терапия железодефицитной анемии в гериатрической практике. РМЖ. 2020;9:59–64.

ABSTRACT

Therapy of iron-deficiency anemia in geriatric practice

O.E. Kropova¹, T.S. Shindina¹, M.L. Maximov^{2,3}, A.S. Galyavich⁴, E.B. Alexandrova¹

¹Outpatient Clinic No. 5, Moscow

²Kazan State Medical University, the branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁴Kazan State Medical University, Kazan

The review examines the causes, pathogenesis, as well as issues of diagnosis and correction of iron-deficiency anemia (IDA) in gerontological practice. IDA may have the pluricausal origin in patients of elderly and senile age. Systemic hypoxia caused by anemia worsens the course of concomitant diseases and affects life expectancy. Anemia is an independent factor of adverse prognosis in patients with chronic heart failure (CHF), while up to 70% of anemia cases in patients with CHF are iron-deficient. When diagnosing IDA, it is necessary to focus on the hemoglobin concentration, state indicators of red blood cells and iron metabolism in the body. The article describes methods to the IDA treatment in elderly and senile patients, taking into account the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bivalent and trivalent iron medications for oral and parenteral administration. It is necessary to give preference to medications based on the trivalent iron(III)-hydroxide polymaltose complex for enteral administration to minimize the frequency of adverse reactions. If there is no response to therapy with oral medications, it is indicated to use modern non-dextran intravenous iron medications in case of rapid correlation of IDA or iron deficiency before surgery.

Keywords: iron metabolism, iron-deficiency anemia, bivalent iron, trivalent iron, gerontology, anemia treatment, rational pharmacotherapy, polypragmasia, chronic heart failure, pharmacotherapy safety.

For citation: Kropova O.E., Shindina T.S., Maximov M.L. et al. Therapy of iron-deficiency anemia in geriatric practice. RMJ. 2020;9:59–64.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Организации объединенных наций, на 2019 г. в мире проживает более 703 млн человек в возрасте 65 лет и старше. К 2050 г. этот показатель увеличится до 1,5 млрд [1]. Лица пожилого и старческого возраста (по классификации возраста Всемирной организации здраво-

охранения — лица в возрасте от 60 до 75 и от 75 до 90 лет соответственно) составляют большую часть амбулаторных и стационарных пациентов. Для снижения расходов на здравоохранение, уменьшения числа визитов к врачу и наблюдений на дому, а также плановых и экстренных госпитализаций у лиц пожилого и старческого возраста не-

обходимо определение оптимального подхода к лечению хронических заболеваний. Однако качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста, а также прогноз для жизни и здоровья определяются не столько наличием хронических заболеваний, сколько наличием и тяжестью гериатрических синдромов. Гериатрический синдром — это многофакторное возраст-ассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни, повышающее риск неблагоприятных исходов и функциональных нарушений. Гериатрический синдром рассматривается не как проявление патологии одного органа или системы организма, а как отражение комплекса изменений в нескольких системах организма [2].

Одной из причин ухудшения течения заболеваний у геронтологических пациентов является анемия. Пациенты пожилого и старческого возраста, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, чувствительны к малейшим снижениям уровня гемоглобина (Hb) и нарушениям обмена железа. Возникающая при анемии циркуляторная гипоксия приводит к усилению симпатической активности и повышению сердечного выброса, которые вызывают гипертрофию левого желудочка. Дефицит железа способствует развитию сердечной недостаточности и фиброза миокарда, кроме того, он ассоциирован с тромбоцитозом, что ведет к прогрессированию тромбообразования [3].

Анемии у лиц пожилого и старческого возраста Этиология и патогенез

Частота анемий в популяции у лиц старше 65 лет превышает 10%, старше 85 лет — 20%, в стационарах достигает 40%, у пациентов домов престарелых — 50–65% [4, 5]. Основными видами анемий у лиц пожилого возраста являются железодефицитная анемия (ЖДА) и анемия хронических заболеваний, обусловленная ингибированием эритропоэза [3]. Результаты многих международных исследований свидетельствуют о высокой распространенности ЖДА среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которая достигает 37–70% [6]. В данном обзоре мы рассмотрим один из преобладающих видов анемий у пожилых людей — ЖДА, являющуюся гипохромной микроцитарной анемией, которая возникает вследствие снижения содержания железа в организме. ЖДА представляет собой самостоятельную нозологическую форму (код D50 по МКБ-10). Классификация ЖДА представлена в таблице 1 [7].

Таблица 1. Классификация железодефицитных состояний

Железодефицитное состояние	Рубрика по МКБ-10
Железодефицитная анемия вторичная вследствие потери крови (хроническая) Постгеморрагическая (хроническая) анемия Исключены: • острая постгеморрагическая анемия (D62) • врожденная анемия вследствие кровопотери у плода	D50.9
Сидеропеническая дисфагия • Синдром Келли — Патерсона • Синдром Пламмера — Винсона	D50.1
Другие железодефицитные анемии	D50.8
Железодефицитная анемия неуточненная	D50.9
Латентный дефицит железа	E61.1

Для определения подхода к диагностике и лечению ЖДА необходимо понимать основы метаболизма железа. Железо в организме представлено в следующих видах [8]:

- гемовое (входящее в состав гема — Hb);
- транспортное (связанное с белками плазмы: сывороточное железо [СЖ], общая железосвязывающая способность [ОЖСС], коэффициент насыщения трансферрина железом [КНТЖ]);
- запасное (ферритин);
- тканевое или клеточное (железо миоглобина и железосодержащих ферментов).

Железо в пище содержится в форме Fe⁺³ (трехвалентное железо), но лучше всасывается в двухвалентной форме Fe⁺² (двухвалентное железо). В желудке железо высвобождается из пищи под действием HCl желудочного сока и превращается из Fe⁺³ в Fe⁺². Всасывание железа происходит в тонкой кишке и усиливается в присутствии аскорбиновой кислоты и ионов меди. Транспортировка железа из просвета кишки в эритроциты осуществляется с участием специфических белков (мобилферрин, интегрин и ферроредуктаза). Поступление железа в эритроциты происходит с помощью специфического переносчика двухвалентных катионов (divalent cation transporter 1, DCT-1), связывающего Fe²⁺. DCT-1 также участвует в транспорте других двухвалентных металлов (кальция, магния и цинка). В эритроцитах содержатся трансферрин и ферритин с динамическим равновесием, которые регулируют абсорбцию железа. Трансферрин связывает железо и транспортирует его к мембранному переносчику. Регуляция активности мембранного переносчика осуществляется апоферритином (белковая часть ферритина). В случае, когда организму не требуется железо, происходит избыточный синтез апоферритина для связывания железа в эритроцитах и их слущивания, и наоборот — сниженный синтез при дефиците железа. Таким образом, транспортная система эритроцитов кишечника способна поддерживать оптимальный уровень абсорбции железа, поступающего с пищей. Среди белков — регуляторов обмена железа наиболее хорошо изучен гепсидин, содержание которого повышается в крови на фоне воспалительных процессов и бактериальных инфекций под действием провоспалительных цитокинов (интерлейкины [ИЛ], например, ИЛ-6, ИЛ-1α, фактор некроза опухолей α). Избыток гепсидина блокирует выход железа из макрофагов, гепатоцитов и эритроцитов, вызывая тем самым гипоферремию. Недостаток железа в крови приводит к снижению эритропоэза — развивается «анемия воспаления» («анемия хронических заболеваний»). При железодефиците в организме мобилизация резервов происходит в следующем порядке: в первую очередь используется железо из депо (ферритин), затем в клетках (кроме эритроидных) снижается количество гемопroteинов до жизнеспособного минимума, далее истощаются запасы сывороточного железа (холотрансферрин), в последнюю очередь страдает синтез Hb и развивается ЖДА [8].

Основная причина ЖДА у пожилых больных — кровопотери из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие опухолевых и неопухолевых заболеваний (язвенная болезнь, геморрой, сосудистые мальформации, дивертикулез, воспалительные заболевания кишечника, целиакии, мальабсорбции), хирургических вмешательств и приема медикаментов (ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты). Физиологическим ответом на кровопотерю служит увеличение абсорбции железа в 2–3 раза, однако ежедневная потеря более 5 мл крови, не спрово-

ждающаяся изменениями окраски кала, приводит к постепенному развитию анемии [9]. Нередко ЖДА развивается при снижении поступления железа вследствие дефицита питания [10].

Клиника и диагностика анемий у лиц пожилого и старческого возраста

Клинические проявления анемии у пожилых могут восприниматься и врачом, и пациентами как проявления старения и особенностей образа жизни в пожилом возрасте. Проявления любой анемии (такие как слабость, головокружение, головная боль, сердцебиение, одышка) обусловлены гипоксией тканей [11]. Развитие анемии у больных с ХСН приводит к гипоксии тканей и дополнительному утяжелению одышки, повышенной утомляемости, снижению переносимости физических нагрузок и качества жизни [6].

Поскольку основными причинами анемий у лиц пожилого и старческого возраста служат дефицит железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (до 1/3 всех случаев) и хроническая болезнь почек (до 1/3 всех случаев), тогда как в остальных случаях этиология остается неясной [4, 12], дифференциальную диагностику ЖДА следует проводить с другими анемиями из группы дефицитных анемий: В₁₂-дефицитной анемией (D51) и фолиеводефицитной анемией (D52), т. е. мегалобластными анемиями; анемией хронических болезней (АХБ) (D63.8).

Хроническая ЖДА — следствие длительного отрицательного баланса железа в организме. При проведении диагностического поиска клиницисту необходимо ориентироваться на ключевые лабораторные данные, свидетельствующие о ЖДА [3, 8, 10, 13]:

- снижение уровня Hb (<130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин);
- низкий цветовой показатель (<0,85);
- гипохромия эритроцитов, микроцитоз (среднее содержание Hb в отдельном эритроците [mean corpuscular hemoglobin, MCH] <26 пг, средняя концентрация Hb в эритроците [mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC] <30 г/дл и средний объем одного эритроцита [mean corpuscular volume, MCV] <80 фл);
- снижение уровня СЖ <12,5 мкмоль/л;
- повышение ОЖСС >69 мкмоль/л;
- снижение КНТЖ <17%;
- снижение уровня сывороточного ферритина (СФ) <30 нг/мл или мкг/л.

При трактовке результатов анализа крови следует обязательно обращать внимание на морфологическую характеристику эритроцитов (гипохромия эритроцитов и ее выраженность, микроцитоз), однако во многих случаях этих данных недостаточно для диагностики ЖДА, поскольку гипохромными микроцитарными являются и другие формы анемии, в т. ч. анемия хронических заболеваний, сидероахрестическая, гемолитическая анемия, талассемия и др. Определение концентрации СФ признано «золотым стандартом» оценки запасов железа в депо организма. Данный метод широко внедрен в повседневную лабораторную практику [13]. Необходимо отметить, что исследование этих показателей следует выполнять только до назначения больным препаратов железа или после перерыва в приеме, а оценку уровня СЖ обязательно проводить с учетом циркадного ритма — образцы крови следует отбирать с 07:00 до 10:00 [10].

Наличие анемии — это предиктор неблагоприятного прогноза сопутствующих заболеваний в пожилом возрасте. Частым видом коморбидности при ЖДА является кардиоренальный анемический синдром: сочетание ЖДА с ХСН (более чем у 50% пациентов) и хронической болезнью почек. Анемия является независимым фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН [6]. Каждый из факторов (анемия, сердечная и почечная недостаточность) увеличивает риск летального исхода на 100%, их сочетание — на 300% [14]. В метаанализе, объединившем результаты исследований с участием 153 180 больных с ХСН, продемонстрировано увеличение риска смерти, связанного с анемией (стандартизованное ОР 1,46 при 95% ДИ от 1,26 до 1,69) без различий по влиянию на прогноз между больными со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка [15]. Дефицит железа вне связи с развитием анемии является неблагоприятным прогностическим фактором, определяющим высокую смертность, частые повторные госпитализации, снижение функциональной способности у пациентов с ХСН. Дефицит железа при ХСН диагностируется при снижении уровня СФ <100 мкг/л или при уровне СФ 100–299 мкг/л, при условии, что КНТЖ <20% [15].

По данным А.Л. Верткина, развивающаяся при анемии системная гипоксия утяжеляет течение ИБС. Среди поступивших 2473 больных с острым коронарным синдромом без подъема ST у 1595 (64,5%) была выявлена анемия, в т. ч. у 1482 (92,9%) — гипохромная. У пациентов с ЖДА тяжелой (Hb <70 г/л) и средней степени (Hb 70–90 г/л) риск развития инфаркта миокарда был статистически значимо выше, чем у больных с анемией легкой степени (уровень Hb 90–120 г/л) или нормальным уровнем Hb (97,3% и 93,7% против 84,2% и 78,4% соответственно; $p < 0,05$) [3].

КОРРЕКЦИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА — ФОКУС НА БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

При лечении анемии необходимо устранить причины, вызвавшие ее развитие, в т. ч. дефицит железа [13]. Необходимо подчеркнуть, что мнение о возможности коррекции дефицита железа с помощью пищевых продуктов с высоким содержанием железа ошибочно. Об этом должны быть осведомлены больные, что следует считать важным образовательным компонентом ведения данной категории пациентов [16].

Основными принципами лечения ЖДА являются [13]:

- назначение лекарственных железосодержащих препаратов;
- использование препаратов железа для перорального приема (при отсутствии специальных показаний);
- назначение препаратов железа в адекватных дозах, которые рассчитывают для каждого конкретного больного с учетом массы его тела и терапевтического плана лечения;
- преодоление тканевой сидеропении и пополнение запасов железа в депо, что определяется по нормализации концентрации сывороточного ферритина.

Расчет суточного количества препарата (СКП) для пероральных препаратов железа выполняют по следующей формуле [17]:

$$\text{СКП} = \frac{\text{НСД}}{\text{СЖП}},$$

где НСД — необходимая суточная доза двух- или трехвалентного (неэлементарного) железа, составляющая для взрослых 200 мг/сут, СЖП — содержание двух- или трехвалентного (неэлементарного) железа в единице препарата (таблетке, капсуле, капле раствора, миллилитре сиропа или раствора) [17].

Достаточная длительность курса лечения пероральными препаратами железа составляет при анемии легкой степени 3 мес., при анемии средней степени — 4,5 мес., при тяжелой анемии — 6 мес. [17].

Внутривенное введение препаратов железа высокоэффективно для пополнения запасов железа и повышения уровня Hb при ЖДА с воспалением или без него. При отсутствии ответа на прием перорального железа внутрь (повышение уровня Hb менее чем на 10 г/л через 14 дней лечения) также предпочтителен переход на парентеральные препараты. Расчет ориентировочной курсовой дозы препарата железа (в мг), назначаемого парентерально, может быть проведен по приведенной ниже формуле с учетом массы тела больного и уровня Hb, отражающего степень дефицита железа [17]:

$$A = M \times (Hb1 - Hb2) \times 0,24 + D,$$

где M — масса тела, кг; Hb1 — целевой уровень гемоглобина (для массы тела менее 35 кг — 130 г/л, более 35 кг — 150 г/л); Hb2 — уровень гемоглобина у пациента, г/л; D — расчетное значение депо железа (для массы тела менее 35 кг — 15 мг/кг, для массы тела более 35 кг — 500 мг).

Особенностью данной формулы является учет железа в депо, составляющего значимую (более 30%) часть общего количества железа. Снижение запасов железа в депо может быть доказано по снижению концентрации СФ. На практике доза 1000–1500 мг является достаточной для большинства пациентов; препарат может вводиться путем медленной инфузии в течение менее чем 1 ч на одну процедуру или двумя отдельными дозами, в зависимости от используемого препарата.

Важным аспектом коррекции ЖДА является терапевтическая безопасность используемых препаратов железа. В практике используются препараты для перорального приема, которые могут быть условно разделены на ионные солевые (двухвалентные) и препараты на основе полимальтозного комплекса гидроксида Fe³⁺. Наиболее часто используются двухвалентные солевые препараты железа, обладающие хорошей растворимостью, высокой способностью к диссоциации. Солевые препараты железа в просвете кишечника взаимодействуют с компонентами пищи, лекарственными средствами, что затрудняет абсорбцию железа. Их рекомендуют назначать за 1 ч до приема пищи, однако это может усиливать повреждающее действие соединений двухвалентного железа на слизистую кишечника и образование свободных радикалов. Частота развития побочных эффектов зависит от дозы элементарного железа. Чаще всего наблюдаются побочные эффекты со стороны ЖКТ различной степени тяжести, металлический привкус во рту, потемнение зубной эмали и десен [18]. Высокий риск развития побочных эффектов снижает в ряде случаев приверженность пациента лечению.

Более благоприятным профилем безопасности обладают неионные соединения железа на основе полимальтозного комплекса гидроксида Fe³⁺. Структура комплекса состоит из многоядерных центров гидроксида Fe³⁺, окруженных нековалентно связанными молекулами полималь-

тозы. Комплекс имеет большой молекулярный вес, что затрудняет его диффузию через мембрану слизистой кишечника. Химическая структура комплекса максимально приближена к структуре естественных соединений железа с ферритином. Путем активного всасывания железо переносится через щеточную каемку мембраны на белке-переносчике и высвобождается для связывания с трансферрином и ферритином, в блоке с которыми депонируется и используется организмом по мере необходимости. Неионная структура комплекса предотвращает в организме свободную диффузию ионов железа, т. е. прооксидантные реакции. В клинической практике наблюдается более низкая частота развития побочных эффектов по сравнению с таковой при применении солевых препаратов железа [18].

Стоит сказать и о группе специализированных продуктов для лечебно-профилактического питания — препаратах липосомального железа, которые всасываются в кишечнике, обладают низкой токсичностью и могут использоваться при противопоказаниях к приему других препаратов железа. Тем не менее многие пациенты не отвечают на терапию пероральными препаратами железа, особенно пожилые люди с функциональным дефицитом железа и хроническими заболеваниями и/или инфекциями, а также пациенты с постоянной кровопотерей. Препараты железа для парентерального введения назначают при тяжелой ЖДА, непереносимости пероральных препаратов или резистентности к ним, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, после операций на ЖКТ, при хронических болезнях кишечника, хронической болезни почек (ХБП), противопоказаниях к проведению гемотрансфузии и при необходимости быстрого насыщения организма железом. Например, если операция планируется менее чем за 6 нед., внутривенное введение препаратов железа является наиболее эффективным вариантом терапии [15]. Использование пероральных форм препаратов, несмотря на удобство применения, при ХСН имеет ограничения, обусловленные нарушенной всасываемостью железа, а также низкой приверженностью больных терапии из-за побочных эффектов, связанных с влиянием на ЖКТ, что было отмечено в ходе выполнения исследования II фазы IRONOUT [17].

При назначении препаратов железа (в особенности для парентерального введения) могут развиваться аллергические реакции. Особенно они характерны для парентеральных препаратов железа, содержащих декстран, что диктует необходимость наблюдения больного, применения тест-дозы перед началом лечения, точного расчета количества железа, которое следует ввести, во избежание повреждающего действия его повышенной концентрации в крови. При внутримышечном введении препаратов железа возможны местные побочные эффекты (потемнение кожи в местах инъекций, инфильтраты, абсцессы, флебиты). Если препараты железа для парентерального введения назначают больным гипохромной анемией, не связанной с дефицитом железа, имеется повышенный риск возникновения тяжелых нарушений из-за перегрузки железом с развитием гемосидероза [16].

В настоящее время применение внутривенного высокодозового железа карбоксимальтозата (ЖКМ) является одним из наиболее эффективных терапевтических подходов, позволяющих в кратчайшие сроки получить максимальный эффект и достичь быстрой коррекции дефицита железа при ЖДА. ЖКМ представляет собой недекстрановый комплекс, не вызывающий развития реакций гиперчувствительности, содержащий трехвалентное железо в стабильной

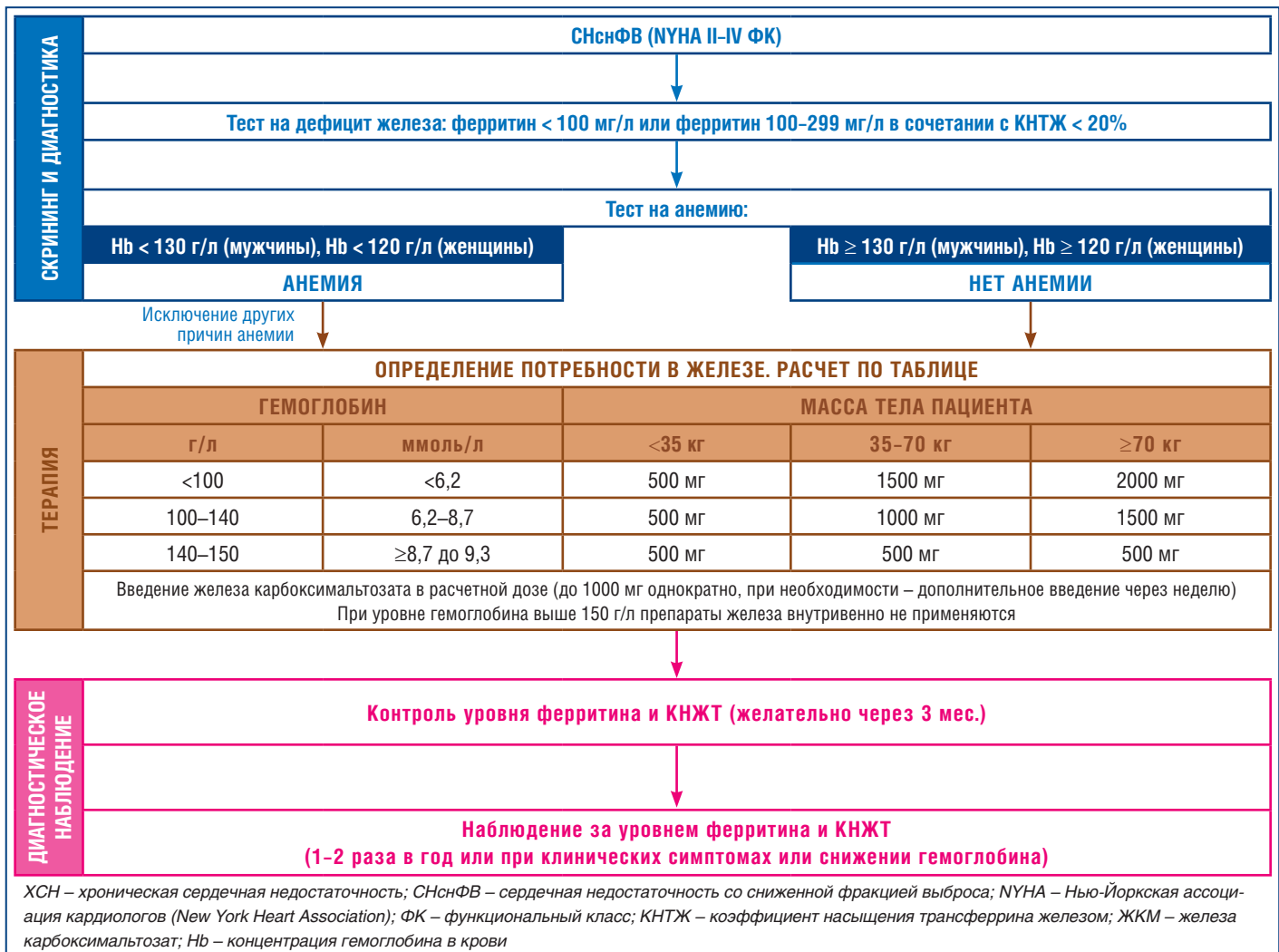


Рис. 1. Алгоритм принятия клинического решения о компенсации дефицита железа у пациентов с ХСН [30]

форме, состоящей из многоядерного железо-гидроксидно-гидроксида с углеводным лигандом. Данный комплекс позволяет обеспечить контролируемый источник утилизируемого железа для транспортирующих и депонирующих железобелков организма (трансферрин и ферритин соответственно). Из-за высокой стабильности комплекса существует только очень небольшое количество слабосвязанного железа (также называемого лабильным или свободным). S. Beshara et al. (2003) было показано, что ^{59}Fe и ^{52}Fe из ЖКМ быстро выводились из крови и перемещались в костный мозг, а также депонировались в печени и селезенке. Утилизация эритроцитами ^{59}Fe и ^{52}Fe из ЖКМ возрастала в течение первых 6–9 сут после введения и варьировалась от 61% до 99% [19]. Использование ЖКМ позволяет быстро (в течение 15 мин) ввести в 1 инъекции высокую дозу железа (до 1000 мг) 1 раз в неделю [20].

ЖКМ быстро повышает уровень НЬ и пополняет истощенные запасы железа в различных популяциях пациентов с ЖДА за более короткий срок, чем препараты для приема внутрь. Накоплен опыт применения ЖКМ в разных терапевтических областях для коррекции ЖДА [21], анемии при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) [22, 23], ХБП [21], анемии, вызванной химиотерапией [24], анемии при ХСН [15]. По данным S. Gómez-Ramírez et al. (2019), именно ЖКМ является препаратом выбора терапии ЖДА в предоперационном пери-

оде [25]. В абдоминальной хирургии внутривенное введение ЖКМ (1000 мг) за 2–4 нед. или 8–10 дней до операции снижало вероятность переливания эритроцитарной массы и продолжительность госпитализации. Терапия внутривенными препаратами железа за <2 нед. до операции также приводила к снижению потребности в переливании эритроцитарной массы, частоты развития острого повреждения почек и инфекционных осложнений, а также к сокращению времени пребывания в стационаре при проведении ортопедических и кардиохирургических операций. ЖКМ обеспечивает и более быстрое восстановление НЬ в послеоперационном периоде [26].

При ХСН наибольшую эффективность в лечении дефицита железа и сочетания дефицита железа с ЖДА показал ЖКМ для внутривенного введения. В крупных исследованиях CONFIRM-HF [27] и FAIR-HF [28] были продемонстрированы уменьшение явлений анемии и улучшение клинического состояния у пациентов с ХСН. В наиболее крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) FAIR-HF с участием и российских центров использовался ЖКМ для внутривенного введения. Во всех исследованиях оценивали показатели СФ и КНТЖ. Несмотря на определенные различия в дизайне по терапии и ведению, по результатам исследований внутривенное введение препаратов железа приводило к улучшению ФК по классификации NYHA (New York Heart Association), переносимости

физических нагрузок и качества жизни при непродолжительном периоде наблюдения. Результаты РКИ EFFECT-HF продемонстрировали увеличение максимального потребления кислорода в группе внутривенного введения ЖКМ по сравнению с таковым в группе контроля без терапии [29].

Российские эксперты Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности (ОССН) разработали алгоритм принятия клинического решения о компенсации дефицита железа у пациентов с ХСН (рис. 1) [30].

Ведение больных с ЖДА включает насыщающую и поддерживающую терапию препаратами железа. Продолжительность насыщающей терапии определяется темпами прироста и сроками нормализации уровней Hb, в среднем ее длительность составляет 3–4 нед. В клинической практике необходимо контролировать эффективность терапии.

В первые дни лечения проводится оценка субъективных ощущений, на 5–8-й день обязательно определение ретикулоцитарного криза (2–10-кратное увеличение числа ретикулоцитов по сравнению с исходным значением). Большинство пациентов чувствуют себя лучше через 3 дня с быстрым ответом в виде повышения уровня Hb (50% через 5 дней, 75% через 10–14 дней). На 3-й нед. оценивают максимальный прирост Hb и числа эритроцитов. Сывороточный ферритин, заполняемость железа в депо оценивают не ранее чем через 4 нед. Отсутствие ретикулоцитарного криза свидетельствует либо об ошибочном назначении препарата, либо о назначении неадекватно малой дозы. Специальные требования к режиму труда, отдыха, лечения, реабилитации отсутствуют, но в период выраженного обострения болезни пожилым лицам следует воздерживаться от тяжелых физических нагрузок, которые потенциально могут вызывать сердцебиение (уровень убедительности доказательства С).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов пожилого и старческого возраста ЖДА может иметь полиэтиологический характер. При назначении препаратов железа необходимо рассчитывать адекватную дозу и длительность курса. Следует избегать полипрагмазии и учитывать, что некоторые лекарственные средства могут снижать степень всасывания железа. Для минимизации частоты побочных эффектов стоит отдавать предпочтение препаратам на основе гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа с энтеральным путем введения. В некоторых клинических ситуациях (отсутствие ответа на терапию пероральными препаратами, их плохая переносимость, низкий уровень приверженности терапии, наличие заболеваний с нарушением всасывания железа из ЖКТ, необходимость быстрой коррекции ЖДА или ДЖ перед оперативным вмешательством) показано внутривенное введение современных недокстрановых препаратов железа. Наиболее обоснованным подходом к терапии, с учетом имеющейся доказательной информации по эффективности и безопасности, следует считать внутривенное применение ЖКМ. ▲

Литература

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430). (Электронный ресурс). URL: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf> (дата обращения: 15.03.2020).
2. Старческая астения. Клинические рекомендации. 2018. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». URL: http://rgnkc.ru/images/pdf_documets/Asteniya_final_2018.pdf (дата обра-

- 20.04.2020). [Senile asthenia. Clinical recommendations. 2018. All-Russian public organization "Russian Association of Gerontologists and Geriatrics". URL: http://rgnkc.ru/images/pdf_documets/Asteniya_final_2018.pdf (access date: 20.04.2020) (in Russ.).
3. Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Ларюшкина Е.Д., Шамаева К.И. Анемия. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо-Пресс; 2014. [Vertkin A.L., Khovasova N.O., Laryushkina E.D., Shamaeva K.I. Anemia. Guide for practitioners. M.: Eksmo-Press; 2014 (in Russ.).]
4. Богданов А.Н., Щербак С.Г., Павлович Д. Анемия в пожилом и старческом возрасте. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018;10(2):19–26. [Bogdanov A.N., Shcherbak S.G., Pavlovich D. Anemia in old and old. Bulletin of the North-West State Medical University. I.I. Mechnikov. 2018;10(2):19–26 (in Russ.).]
5. Goodnough L.T., Schrier S.L. Evaluation and management of anemia in elderly. Am J Hematol. 2014;89(1):88–96.
6. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017;18(1):3–40 [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. and other clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF). Journal of Heart Failure. 2017;18(1):3–40 (in Russ.).]
7. Цветкова О.А. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии. РМЖ. 2009;5:387 [Tsvetkova O.A. Medical and social aspects of iron deficiency anemia. RMJ. 2009;5:387 (in Russ.).]
8. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии. Клиническая медицина. 2013;12:61–67 [Stuklov N.I., Semenova E.N. Iron-deficiency anemia. Modern tactics of diagnosis and treatment, criteria for the effectiveness of therapy. Clinical medicine. 2013;12:61–67 (in Russ.).]
9. Шептулин А.А. Кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. РМЖ. 2000;2:36. [Sheptulin A.A. Bleeding from the lower gastrointestinal tract. RMJ. 2000;2:36 (in Russ.).]
10. Струтынский А.В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий. РМЖ. 2014;11:839 [Strutynsky A.V. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia. RMJ. 2014;11:839 (in Russ.).]
11. Торшин И.Ю., Громова О.А., Хаджидис А.К. Клинические и молекулярные аспекты терапии анемии у лиц пожилого и старческого возраста. (Электронный ресурс). URL: <https://medi.ru/docplus/g300113.pdf> (дата обращения: 13.04.2020). [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Hadzhidis A.K. Clinical and molecular aspects of the treatment of anemia in the elderly. (Electronic resource). URL: <https://medi.ru/docplus/g300113.pdf> (accessed date: 13.04.2020). (in Russ.).]
12. Merchant A.A., Roy C.N. Not so benign haematology: anaemia of the elderly. Br J Haematol. 2012;156(2):173–185. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08920.x.
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. М.: Стандартинформ; 2014 [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia. M.: Standartinform; 2014 (in Russ.).]
14. Копылов Ф.Ю., Шекочихин Д.Ю. Анемии при хронической сердечной недостаточности. РМЖ. 2011;7:440 [Kopylov F.Yu., Shchekochikhin D.Yu. Anemia in chronic heart failure. RMJ. 2011;7:440 (in Russ.).]
15. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6):8–158 [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical recommendations of OSSH — RKO — RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ODSN). diagnosis, prevention and treatment. Cardiology. 2018;58(6):8–158 (in Russ.).] DOI: 10.18087/cardio.2475.
16. Дворецкий Л.И., Заспа Е.А., Вокалюк Р.М. Стратегия и тактика ведения больных железодефицитной анемией. РМЖ. 2007;4:445. [Dvoretzkiy L.I., Zaspas E.A., Vokalyuk R.M. The strategy and tactics of managing patients with iron deficiency anemia. RMJ. 2007;4:445 (in Russ.).]
17. Национальный стандарт Российской Федерации. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия. (Электронный ресурс). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200068753> (дата обращения: 14.04.2020). [National standard of the Russian Federation. Management Protocol. Iron-deficiency anemia. (Electronic resource). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200068753> (accessed date: 04/14/2020) (in Russ.).]
18. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. Выбор препаратов железа для ферротерапии железодефицитной анемии у детей. РМЖ. 2003;1:38. [Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Malova N.E. The choice of iron preparations for ferrotherapy of iron deficiency anemia in children. RMJ. 2003;1:38 (in Russ.).]
19. Beshara S., Sörensen J., Lubberink M. et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of ⁵²Fe/⁵⁹Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. Br J Haematol. 2003;120(5):853–859. DOI:10.1046/j.1365-2141.2003.03590.x
20. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Феринжект (ампулы, раствор для внутривенного введения 50 мг/мл). РУ ЛСР-008848/10-040718 [Instructions for the medical use of the drug Ferinject (ampoules, solution for intravenous administration of 50 mg/ml). RU LSR-008848/10-040718 (in Russ.).]
21. Friedrich J.R., Cançado R.D. Intravenous ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015;37(6):400–405.
22. Sobrado C.W., Cançado R.D., Sobrado L.F. et al. Treatment of anemia and improvement of quality of life among patients with Crohn's disease: experience using ferric carboxymaltose. Arq Gastroenterol. 2015;52(4):255–259.
23. Koduru P., Abraham B.P. The role of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in patients with gastrointestinal disease. Therap Adv Gastroenterol. 2016;9(1):76–85.

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

Современные подходы к лечению острых и хронических болей у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата: фокус на безопасность фармакотерапии

Профессор Н.В. Чичасова^{1,2}, профессор А.М. Лиля^{1,2}

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Все заболевания опорно-двигательного аппарата характеризуются развитием хронического болевого синдрома, наиболее частой причиной которого является наличие хронического воспаления синовиальной оболочки. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее часто назначаемыми средствами в лечении хронической патологии суставов, а также применяются для купирования острого болевого синдрома. Нимесулид является единственным НПВП, относящимся к классу арилсульфонамидов. В данном обзоре обсуждаются возможности применения нимесулида для лечения хронических и острых болей у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Авторы анализируют результаты зарубежных и отечественных рандомизированных и открытых сравнительных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения нимесулида при острых и хронических болях у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. На основании представленных данных исследователи пришли к выводу, что нимесулид обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, высокой скоростью развития обезболивающего эффекта и хорошей переносимостью, в т. ч. у больных с НПВП-гастропатией, метаболическим синдромом, артериальной гипертензией. Применение нимесулида в лекарственной форме «гель для наружного применения» позволяет при комбинации с таблетированной формой достичь большего эффекта, однако не ухудшает переносимость терапии, что особенно актуально для коморбидных пациентов.

Ключевые слова: болезни опорно-двигательного аппарата, нимесулид, Найз, фармакодинамика, эффективность, переносимость, коморбидность.

Для цитирования: Чичасова Н.В., Лиля А.М. Современные подходы к лечению острых и хронических болей у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата: фокус на безопасность фармакотерапии. РМЖ. 2020;9:65–70.

ABSTRACT

Modern methods to the treatment of acute and chronic pain in patients with musculoskeletal disorders: the focus on the pharmacotherapy safety

N.V. Chichasova^{1,2}, A.M. Lila^{1,2}

¹Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

All disorders of the musculoskeletal system are characterized by the development of chronic pain syndrome. The most common cause is the presence of chronic inflammation of the synovial membrane. The first-line means for the treatment of chronic joint pathology are commonly non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). They are also used to relieve acute pain. Nimesulide is the only NSAID belonging to the class of arylsulfonamides. This review discusses the possibility of using nimesulide in the treatment of chronic and acute pain in patients with musculoskeletal disorders. The authors analyze the results of foreign and national randomized and open comparative studies on the efficacy and safety of nimesulide in acute and chronic pain in patients with musculoskeletal disorders. Based on the presented data, the researchers conclude that nimesulide has a pronounced anti-inflammatory and analgesic effect with the high rate of its action, and good tolerability, including in patients with NSAID gastropathy, metabolic syndrome and hypertension. The use of nimesulide in the dosage form of gel for external use allows to reach a greater effect when combined with the tablet form. It does not worsen the therapy tolerability, which is especially important for comorbid patients.

Keywords: musculoskeletal disorders, nimesulide, Nise, pharmacodynamics, efficacy, tolerance, comorbidity.

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M. Modern methods to the treatment of acute and chronic pain in patients with musculoskeletal disorders: the focus on the pharmacotherapy safety. RMJ. 2020;9:65–70.

ВВЕДЕНИЕ

Скелетно-мышечные боли — одна из самых частых причин обращения к врачам различных специальностей. В различные периоды жизни боль в связи с поражением компонентов опорно-двигательного аппарата встреча-

ется у 20–45% населения, чаще у женщин, чем у мужчин, и в старших возрастных группах [1].

Все заболевания опорно-двигательного аппарата характеризуются развитием хронической боли, наиболее частая причина которой — наличие хронического воспаления

синовиальной оболочки. Поэтому нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее часто назначаемыми средствами для лечения хронической патологии суставов. Для лечения острой боли НПВП используются реже, хотя их анальгетический потенциал хорошо известен клиницистам. Применение НПВП, которые мы теперь относим к классу неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), сопровождалось развитием нежелательных явлений (НЯ). Изотипы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) были открыты в конце XX в. [1].

В настоящее время имеется большой выбор НПВП, как неселективно ингибирующих ЦОГ-1 и ЦОГ-2, так и преимущественно влияющих на ЦОГ-2, определяющую действие провоспалительных простагландинов (ПГ). Появление селективных в отношении ЦОГ-2 НПВП позволило в значительной мере уменьшить частоту НЯ, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Тем не менее в каждом конкретном случае необходимо оценивать факторы риска развития НЯ при приеме НПВП [2]. Назначая НПВП, необходимо выбирать препараты с более благоприятным профилем желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой безопасности [2]. Таким образом, ценность того или иного НПВП определяется выраженностью его противовоспалительного и анальгетического действия, скоростью развития эффекта и хорошей переносимостью, особенно при необходимости длительного лечения. В данной статье обсуждаются возможности применения нимесулида при заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НИМЕСУЛИДА

Особенности структуры нимесулида определяют его возможности в лечении как хронической, так и острой боли, а также его хорошую переносимость. Нимесулид является единственным НПВП, относящимся к классу арилсульфонамидов, и обладает практически нейтральным уровнем кислотности (6,5), что препятствует его удерживанию в слизистой оболочке и захвату митохондриями ее клеток, способствуя меньшей частоте развития повреждения слизистой [3, 4]. Преимущественное ингибирование ЦОГ-2 нимесулидом давно доказано [5]. В терапевтических концентрациях нимесулид оказывает сбалансированное воздействие и на ЦОГ-2, ингибируя в терапевтических дозах 88% ее активности, и на ЦОГ-1, ингибируя 45% ее активности [6]. Однако нимесулид по механизму действия отличается не только от неселективных НПВП, но и от других селективных ингибиторов ЦОГ-2. Отличает его многофакторный механизм действия: помимо подавления синтеза провоспалительных ПГ путем ингибирования ЦОГ-2, нимесулид способен редуцировать освобождение ряда цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6 (ИЛ-6), а также уменьшать продукцию оксигенных радикалов и других компонентов активации нейтрофилов, высвобождение гистамина и энзимов, участвующих в деградации хряща (матриксных металлопротеаз) [5–8]. За счет разнообразия механизмов действия нимесулид не только, как и другие селективные НПВП, реже вызывает НЯ со стороны ЖКТ, но и обладает гастропротективным эффектом, предупреждая развитие НПВП-гастропатии, а сбалансированное ингибирование обеих изоформ ЦОГ определяет низкую частоту НЯ и со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [9]. В экспериментальном исследовании было

показано, что нимесулид, в отличие от напроксена, в терапевтической концентрации индуцирует внутриклеточное фосфорилирование и активацию глюкокортикоидных рецепторов, активировать их связывание с целевыми генами [10], что усиливает противовоспалительный потенциал препарата.

Отличает нимесулид скорость развития и выраженность анальгетического эффекта, что связывают с наличием у этого препарата, помимо периферического, центрального механизма действия [11, 12]. Скорость развития анальгетического эффекта зависит от скорости высвобождения лекарственного вещества из таблетки, т. е. распада (дизинтеграции) таблетки. Добиться быстрого высвобождения действующего вещества возможно при помощи специального вещества — дезинтегранта, поэтому постоянно ведется поиск веществ с улучшенными дезинтеграционными свойствами [13]. Дизинтеграция таблетки может осуществляться при помощи 2 основных механизмов: капиллярного эффекта и набухания [14]. Комбинирование различных дезинтегрантов позволяет достичь еще более выраженного эффекта дезинтеграции, что реализовано в препарате Найз® (нимесулид) в лекарственной форме «таблетка». При ее создании использовались различные дезинтегранты: крахмал, который обеспечивает хороший капиллярный эффект и быстрое проникновение жидкости внутрь таблетки, и натрия крахмал гликолят, который усиливает набухание и ведет к стремительному увеличению объема (в эксперименте его объем увеличивается в 100 раз) [14]. Таким образом, быстро абсорбируется большой объем жидкости, таблетка буквально «взрывается» изнутри и расширяется во всех направлениях, что названо 3D-эффектом [13, 15]. Анальгетический эффект препарата реализуется через 15 мин, что практически в 2 раза быстрее, чем у ибупрофена [16] и у эторикоксиба [17]. Более быстрое анальгетическое действие данного препарата по сравнению с другим воспроизведенным препаратом нимесулида или с диклофенаком натрия доказано в клиническом исследовании с участием пациентов, страдавших подагрическим артритом (рис. 1) [18]. Особенности фармакокинетики нимесулида и описанной выше структуры препарата объясняют преимущества, полученные за многие годы применения его у больных с различными заболеваниями структур опорно-двигательного аппарата.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ НИМЕСУЛИДА И ДРУГИХ НПВП В ОТНОШЕНИИ ЖКТ

По данным контролируемых рандомизированных исследований [19, 20], отмечена хорошая переносимость нимесулида в отношении ЖКТ. Это подтверждено данными когортного исследования по оценке риска развития поражения ЖКТ на фоне применения нимесулида и других НПВП, включившего 588 827 больных [21]. Авторы отметили, что риск повреждения верхних отделов ЖКТ в пересчете на 1000 пациенто-лет с 2001 по 2008 г. снизился с 4,45 до 2,21. Относительный риск повреждения слизистой ЖКТ для таких НПВП, как рофекоксиб, целекоксиб и нимесулид, был <2 (1,03, 1,57 и 1,41 соответственно), для напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба и мелоксикама — <5 (2,97, 3,11, 3,26 и 2,98 соответственно), а для кетопрофена, пироксикама и кеторолака — ≥ 5 . Стоит отметить, что смена НПВП (что происходит в реальной

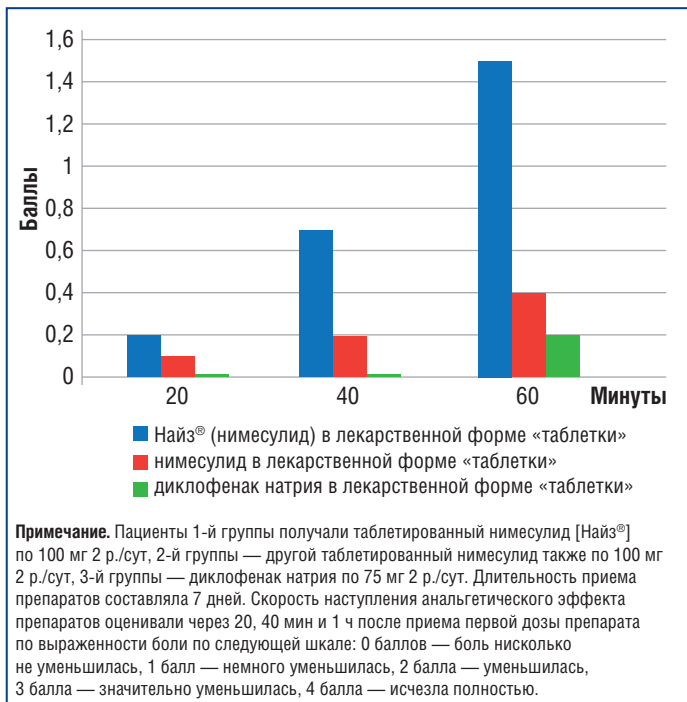


Рис. 1. Выраженность анальгетического эффекта в течение первого часа после приема различных НПВП

клинической практике) увеличивала относительный риск осложнений до 4,92 [21]. Безопасность нимесулида в отношении ЖКТ была сопоставима с безопасностью других коксибов, не не эторикоксиба.

Хорошая переносимость нимесулида отмечена в многочисленных отечественных исследованиях. При анализе его переносимости в различных центрах РФ было отмечено, что отмена препарата из-за НЯ со стороны ЖКТ происходила в 0,2% случаев [22]. Проводилось детальное обследование 30 больных с патологией периферических суставов и позвоночника и сопутствующей патологией ЖКТ (в одном случае у больного имелось обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки), включавшее, помимо клинического и лабораторного обследования, проведение ЭГДС в динамике 30-дневного применения нимесулида в суточной дозе 200 мг. Автором не было отмечено ухудшения эндоскопической картины в динамике. У больного с язвой двенадцатиперстной кишки отмечали рубцевание язвенного дефекта [20].

В настоящее время обсуждается вопрос о гепатотоксичности нимесулида. Известно, что многие НПВП, особенно диклофенак, вызывают НЯ со стороны печени. По статистическим данным, при кратковременном использовании нимесулида повышение уровня АСТ и АЛТ отмечается у 0,4% больных, при использовании его более 6 мес. — у 1,5% больных [23], напомним, что прием диклофенака вызывает повышение уровня АСТ и АЛТ примерно у каждого 5-го больного. С 1985 по 2002 г. во всем мире было зарегистрировано лишь 195 случаев непереносимости нимесулида со стороны печени. В Индии при регистрации нимесулида для использования в педиатрической практике 600 педиатров провели исследование его безопасности, при этом не было ни одного сообщения о тяжелых гепатотоксических реакциях [24]. В крупном популяционном исследовании гепатотоксичности нимесулида [25] представлен анализ частоты лекарственного поражения печени у 400 тыс. больных, по-

лучавших различные НПВП за период 1997–2001 гг. Было показано, что нимесулид вызывал гепатопатии в 35,3 случая на 100 тыс. пациенто-лет. Это значительно реже, чем диклофенак (39,2 случая на 100 тыс. пациенто-лет) и ибупрофен (44,6 случая на 100 тыс. пациенто-лет). Тяжелое поражение печени (цитоллиз, холестатический синдром) при использовании НПВП — редкое осложнение (1 случай на 10 тыс. больных). По данным ВОЗ, из 185 253 сообщений о НЯ при приеме НПВП в 2,7% случаев были отмечены осложнения со стороны печени: при приеме диклофенака — 990 случаев, ибупрофена — 590, нимесулида — 152; при этом потенциально жизнеугрожающая печеночная недостаточность была зафиксирована у 21 больного, получавшего диклофенак, у 32 больных, получавших ибупрофен, и только у 4 пациентов, получавших нимесулид [26].

Нимесулид используется в Российской Федерации более 20 лет, при этом отечественные авторы свидетельствуют о благоприятной переносимости данного препарата в отношении функции печени [27], в т. ч. и при лечении больных подагрой, заболеванием с частым коморбидным поражением печени [28]. А.Е. Каратеевым и М.В. Журавлевой [27] был проведен анализ спонтанных сообщений о гепатотоксичности нимесулида (препаратов линейки Найз®), по данным Росздравнадзора, полученных с января 2009 г. по октябрь 2014 г. [29, 30]. За оцениваемый период Росздравнадзор получил 138 спонтанных сообщений о НЯ при использовании препаратов линейки Найз®. Средний возраст больных составил $50,3 \pm 16,5$ года, 69,3% были женщины. В 128 случаях (92,8%) НЯ возникли во время приема таблеток, в остальных случаях — при использовании геля для наружного применения. Часто отмечались кожно-аллергические реакции (50,7% от общего числа НЯ), в 43 из 70 случаев — по типу крапивницы. На втором месте по частоте были реакции со стороны ЖКТ — 42 случая (30,4%), 6 случаев кровотечения из верхних отделов ЖКТ, 2 случая мелены при неустановленном источнике кровотечения и 1 ректальное кровотечение. Эрозивно-язвенное повреждение слизистой ЖКТ зарегистрировано в 13 случаях (9,4%), в 7% случаев регистрировались гастралгии, еще в 7,1% случаев — тошнота, рвота, диарея и НЯ, о котором сообщили как о гастрите. НЯ со стороны других органов и систем регистрировались реже: бронхоспазм — в 8 случаях (5,8%), со стороны ССС по 1 случаю стенокардии, сердечной недостаточности и АГ. В 9 случаях отмечены НЯ со стороны почек (острая почечная недостаточность — 2 случая, интерстициальный нефрит — 2 случая и периферические отеки — 5 случаев). В 5 случаях (3,6%) сообщения касались НЯ со стороны печени: острая печеночная недостаточность в 1 случае у 41-летнего мужчины, причем в графе «Лекарственная терапия НЯ» было проставлено «самолечение», в 2 случаях сообщалось о лекарственном гепатите без уточнения, определялись ли изменения лабораторных показателей или была и клиническая картина повреждения печени, в 4 случаях сообщалось о повышении уровня трансаминаз.

В большинстве случаев связь с приемом нимесулида врачи оценили как вероятную (51,4%), в 3 раза реже — как определенную (14,5%), в 2 раза реже — как возможную (26,1%). Условную и сомнительную связь регистрировали редко — в 5,8% и 2,2% случаев соответственно. В каждом 5-м случае (21,7%) указывался прием и других препаратов, способных вызвать НЯ. Так, в 4 из 5 сооб-

щений о гепатотоксичности указывался одновременный прием других гепатотоксичных препаратов (аторвастатина, парацетамола, диклофенака, азитромицина и цефтриаксона). Несмотря на серьезность этих НЯ, подавляющее большинство из них разрешились благополучно: в 59,1% случаев отмечали выздоровление без последствий, улучшение регистрировали в 17,4% случаев; выздоровление с последствиями — в 0,7% случаев; изменения отсутствовали в 6,5% случаев (исходы НЯ были оценены как «неизвестно» или «неприменимо» в 7,9 и 7,2% случаев соответственно). Исключение составляет только смерть одной пациентки (0,7%), в возрасте 60 лет, умершей от желудочно-кишечного кровотечения вследствие одновременного приема нимесулида, ибупрофена и метилпреднизолона.

Авторы этого сообщения [29] экстраполировали данные спонтанных сообщений о НЯ на число больных, получающих нимесулид, что косвенно можно сделать с учетом продаж препарата. С 2011 г. осуществляется продажа около 250 млн упаковок препарата Найз® (таблетки) в год. При условии приема данного препарата по 100 мг 2 р./сут и нередкого назначения его больным остеоартритом (а их большинство) короткими курсами ориентировочное число больных, использующих его, составляет 3–4 млн, следовательно, примерно на 150 тыс. пациентов, получивших нимесулид, приходится одно спонтанное сообщение о НЯ и на несколько миллионов больных в год — одно спонтанное сообщение в отношении НЯ со стороны печени.

Примечательно, что применение нимесулида у 81 больного подагрой [28], т. е. у пациентов, имеющих немало факторов риска лекарственного повреждения печени (употребление алкоголя, жировой гепатоз печени, частое развитие желчнокаменной болезни и др.), не зарегистрировали изменения биохимических параметров, отражающих функциональную способность печени: уровень АСТ до лечения — 25,4 МЕ/л, после лечения — 22,0 МЕ/л соответственно, уровень АЛТ — 37,3 и 33,6 МЕ/л соответственно, уровень щелочной фосфатазы — 169,6 и 177,4 МЕ/л соответственно.

Следует напомнить, что НПВП-индуцированная гепатопатия носит характер метаболической или иммунологической идиосинкразии. Факторами риска ее развития являются: пожилой возраст, женский пол, патология гепатобилиарной системы, тяжелые сопутствующие заболевания, сочетанный прием препаратов, влияющих на метаболизм НПВП, генетические аномалии, гипоальбуминемия, гепатотоксические реакции в анамнезе. Таким образом, тщательно собранный анамнез, исключение сочетанного приема потенциально гепатотоксических препаратов и лабораторный контроль переносимости нимесулида позволят еще уменьшить риск развития гепатотоксической реакции. Анализ исходов гепатотоксических реакций, развившихся при использовании нимесулида, по данным спонтанных сообщений врачей [29], не подтвердил мнение о том, что хотя повреждение печени на фоне приема нимесулида встречается нечасто, но всегда представляет собой тяжелые реакции, потенциально жизнеопасные. Хотя в сообщениях врачей указана острая печеночная недостаточность, однако лечебно-диагностические мероприятия не проводились, пациент занимался «самолечением», что ставит под сомнение тяжесть такой нежелательной реакции. Как уже упоминалось выше, большинство НЯ в данном сообщении разрешились благополучно.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ НИМЕСУЛИДА И ДРУГИХ НПВП В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ПОЧЕК

В настоящее время, в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями, считается, что все НПВП, независимо от механизма их действия, могут негативно влиять на ССС. По данным метаанализа 51 рандомизированного клинического исследования ($n=130\,451$) [30], прием селективных НПВП приводит к существенному увеличению риска развития артериальной гипертензии (АГ) по сравнению с таковым при использовании плацебо (отношение шансов [ОШ] 1,49; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,18–1,88; $p=0,04$). При этом не выявлено существенных различий между неселективными и селективными НПВП ($p=0,23$). Тромбоэмболические осложнения также характерны и для селективных, и для неселективных НПВП [31]. По данным масштабного исследования [32], включившего анализ риска возникновения инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, получавших 29 различных НПВП (данные 100 баз данных европейских стран, 79 553 пациента, получавшие НПВП, и 7 448 603 пациента, не получавшие НПВП), наиболее высокий риск развития ИМ был отмечен при использовании кеторолака, но не коксибов и нимесулида. Особенно возрастает риск осложнений со стороны ССС у больных, перенесших ИМ и операции на сердце и сосудах: он составляет для целекоксиба, диклофенака и ибупрофена 2,57, 2,40 и 1,50 соответственно [33].

Наиболее частым коморбидным состоянием у больных с патологией суставов является АГ. Оценка течения АГ при использовании нимесулида проводилась в нескольких отечественных исследованиях [27, 34]. В открытое исследование [27] было включено 40 больных ОА и РА, имеющих АГ не менее 5 лет и получающих стабильную дозу антигипертензивных препаратов в течение не менее 6 мес., без явных проявлений застойной сердечной недостаточности. Всем больным после 3-дневного периода перерыва в приеме НПВП (ибупрофен, мелоксикам, кетопрофен, диклофенак) назначали рандомизированно либо диклофенак в дозе 100–150 мг/сут, либо нимесулид в дозе 200–400 мг/сут на 20 дней. Артериальное давление (АД) в первую и последнюю недели приема НПВП регистрировали 6 р./сут; в остальное время исследования АД регистрировалось 4 р./сут — каждые 3 ч с момента пробуждения. Пациенты в течение периода исследования вели дневник с указанием АД, приема антигипертензивных препаратов и нежелательных реакций. После отмывочного периода, когда АД несколько повышалось у пациентов из обеих групп, в течение 1-й нед. лечения различия в среднем систолическом и диастолическом АД были статистически значимо выше в группе диклофенака ($p<0,001$), а в группе нимесулида практически не отличались от исходного. У 16 из 20 больных, получавших диклофенак, отмечалось негативное влияние препарата на течение АГ: повышение систолического и/или диастолического АД, сопровождавшаяся неприятными субъективными ощущениями, головная боль, кардиалгии ($n=16$), развитие гипертонического криза ($n=2$), которое привело к отмене диклофенака через 6–14 дней приема, увеличение потребности в приеме антигипертензивных препаратов ($n=6$). Среди больных, получавших нимесулид, не отмечено случаев увеличения потребности в антигипертензивной терапии и значимого изменения уровня АД, так что все 20 больных закончили

ПРОГРАММА
ЗДОРОВЬЯ

Найз®

НАЙЗ – СИЛА ЗД-ЭФФЕКТА

- УСКОРЕННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА¹
- ПОМОЩЬ В ОБЕЗБОЛИВАНИИ ЧЕРЕЗ 20 МИНУТ²
- ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ ПРИ ПРИЕМЕ 2 ТАБЛЕТОК³



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА НАЙЗ ТАБЛЕТКИ 100 МГ № 20. РЕГИСТРАЦИОННЫЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ П №012874/02 ОТ 20.03.2012; П №012874/03 ОТ 14.01.2019. ЗД-ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТА НАЙЗ КАК ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПОМОГАЮТ СБРАВЛЯТЬСЯ С ОСТРОЙ БОЛЬЮ. ДОКТОР РУССКОГО ПСИХИАТРИЯ № 6 (161), 2019. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ВОЛЛМЕР Р. БЫСТРАЯ ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ — ОДНА ИЗ КЛЮЧЕВЫХ ЗАДАЧ ПРИ РАЗРАБОТКЕ РЕЦЕПТУР ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ И УПАКОВОК. ВОЛЛМЕР Р. RAPID DISINTEGRATION: ONE OF THE MAIN TASKS IN THE DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY AND PACKAGING. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY AND PACKAGING, 2018, 12(1), 1-4. (IN RUSS.) 2. БИАНСКИ И СОУБРАТНИКОВИ. ANALGESIC EFFECTS OF NIMESULIDE: STUDIES IN RATS AND HUMANS. INT J CLIN PHARMACOL THER, 2008, 37(1), 1-6. ДАВА Ф. М., БАРСКОВА В. Г., НАСОНОВА В. А. СРАВНЕНИЕ СКОРОСТИ ПОЯВЛЕНИЯ УСТОЙЧИВОГО И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ТАБЛЕТКОВАНИЙ НАЙЗ ПРИ ПОДАГРИЧЕСКОМ АРТРИТЕ. РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. ВЕСТИ РУССКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ. 2008, 46(1), 55-59. 3. ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА НАЙЗ ТАБЛЕТКИ 100 МГ № 20. (100 МГ ДВА РАЗА В ДЕНЬ)

найзпро.рф

РАБОТАЕТ
НА ЗДОРОВЬЕ!

3-недельный период лечения. Диклофенак был отменен 8 больным в связи с изменением течения АГ, гастралгией, диареей и головной болью. Увеличение среднесуточного САД у больных, закончивших лечение диклофенаком, было статистически значимым и составило $15,74 \pm 11,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), тогда как к концу лечения нимесулидом данный показатель равнялся $1,71 \pm 5,22$ мм рт. ст. ($p > 0,05$).

В другом исследовании [34] сравнили влияние нимесулида и диклофенака на гемодинамические показатели у больных ОА с или без АГ, для чего пациентов разделили на 2 группы: в первую группу (А) включили пациентов с ОА и АГ, получавших диклофенак в дозе 100 мг/сут (подгруппа 1А) или нимесулид в дозе 200 мг/сут (подгруппа 1Б). Всем больным группы А был назначен эналаприл по 5–10 мг 2 р./сут утром и вечером. В группе Б пациентов с ОА и без АГ разделили на 2 подгруппы (в подгруппе 2А пациенты получали диклофенак 100 мг/сут, в подгруппе 2Б — нимесулид 200 мг/сут). В подгруппе 1Б пациентов с ОА с АГ, получавших нимесулид и гипотензивную терапию, существенного увеличения САД не выявили, напротив, при лечении диклофенаком в подгруппе 1А отмечалось статистически значимое повышение уровня САД ($p < 0,05$). У лиц с исходно нормальным уровнем АД на фоне применения диклофенака, но не нимесулида, также отмечали статистически значимое повышение САД ($p < 0,05$). Таким образом, установили, что нимесулид в сравнении с диклофенаком обладает менее выраженной способностью повышать АД у больных ОА с исходно нормальным его уровнем и с АГ. Кроме того, прием диклофенака у больных с ОА и эссенциальной АГ приводил к существенному ухудшению показателей функции сосудистого эндотелия, снижению эффективности проводимой антигипертензивной терапии [34].

Эффективность нимесулида при подборе индивидуальной дозы показана для всех заболеваний суставов. Как уже упоминалось выше, сНПВП в отличие от нсНПВП не оказывают отрицательного влияния на суставной хрящ. Показано, что спектр механизма действия нимесулида включает ингибирование IL-1b [35], ингибирование апоптоза хондроцитов [36] и подавление активности металлопротеаз [8], что свидетельствует об отсутствии у него отрицательного влияния на суставной хрящ.

При анализе сообщений о побочных реакциях со стороны почек за 10 лет применения нимесулида у 100 000 больных (с 1988 по 1997 гг.) было выявлено 11 сообщений, из которых только в 4 случаях проводилась монотерапия нимесулидом [37].

Нимесулид с успехом применяется и для купирования острой послеоперационной боли, превышая по эффективности неселективный НПВП ибупрофен [16, 38]. При острой боли в плече нимесулид (200 мг/сут) был так же эффективен, как диклофенак (150 мг/сут), при лучшей переносимости [39]. Следует еще раз подчеркнуть чрезвычайно быстрое купирование боли при остром приступе подагрического артрита [18, 40].

Нимесулид выпускается также в лекарственной форме для топического применения, что создает дополнительные возможности для максимально безопасного лечения больных с патологией суставов и периартикулярных тканей, в первую очередь страдающих ОА (пожилой контингент, имеющий высокую мультиморбидность). Последние рекомендации 2019 г. Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остео-

пороза и остеоартрита (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCO) [41], Международного общества по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) [42] строго рекомендуют использовать топические НПВП до назначения пероральных форм при лечении ОА коленного сустава, а Американский колледж ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) в рекомендациях 2019 г. предлагает использовать топические формы до назначения пероральных форм при ОА коленных суставов и суставов кистей [43]. Для достижения терапевтического эффекта гель рекомендуется наносить не менее чем 3 р./сут в достаточном количестве: на крупный сустав — 5–10 см полоски, на мелкий сустав — 1–2 см полоски.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по данным зарубежных и отечественных рандомизированных и открытых сравнительных исследований можно заключить, что нимесулид обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, высокой скоростью развития обезболивания и хорошей переносимостью, в т. ч. у больных с НПВП-гастропатией, метаболическим синдромом (больные подагрой), артериальной гипертензией. Применение нимесулида в лекарственной форме «гель для наружного применения» позволяет при комбинации с таблетированной формой достичь большего эффекта без ущерба для переносимости.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ООО «Др. Редди'с Лабораторис» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

1. Vane J.R., Botting R.M. New insights into the mode of action anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res.* 1995;44(1):1–10. DOI:10.1007/BF01630479.
2. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:1–29 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
3. Reinsford K.D. Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1161–1170. DOI:10.1185/030079906X104849.
4. Кнорринг Г.Ю., Верткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. *Доктор РУ.* 2019;10(165):38–42. [Knorrning G.Y., Vertkin A.L. «Correct» nimesulide: a pharmacologist's view. *Doctor RU.* 2019;10(165):38–42 (in Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42.
5. Caiazza E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? *Eur J Pharmacol.* 2019;848:105–111. DOI:10.1016/j.ejphar.2019.01.044.
6. Dallegri F., Ottonello L. Are there differences among non-steroidal anti-inflammatory drugs? Focus on Nimesulide. *Clin Drug Investig.* 2007;27(Suppl 1):15–22. DOI:10.2165/00044011-200727001-00004.
7. Reinsford K.D. Relationship of nimesulide safety to its pharmacocnetics: assessment of adverse reactions. *Rheumatol (Oxford).* 1999;38(Suppl 1):4–10. DOI: 10.1093/rheumatology/38.suppl_1.4.
8. Bennett A., Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. *Expert Opin Pharmacother.* 2000;1(2):277–286. DOI: 10.1517/14656566.1.2.277.
9. Suleyman H., Cadrici E., Albayrak A., Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitor, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug. *Curr Med Chem.* 2008;15(3):278–283. DOI: 10.2174/092986708783497247.

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

Фармакотерапия, проверенная временем: от механизмов к клинической эффективности

Д.м.н. М.Л. Максимов¹, к.м.н. А.И. Малыхина², А.А. Шикалева¹

¹Казанский филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

²АО «ЦЭЛТ», Москва

РЕЗЮМЕ

В данной обзорной статье на материале значительного количества источников описан полный круг фармакологического действия, механизм и аспекты клинического применения оригинального отечественного препарата Димефосфон® (международное непатентованное наименование: диметилоксобутилфосфонилдиметилат). Рассмотрены вазоактивный и антигипоксический, нейропротекторный и церебропротекторный, а также антиоксидантные эффекты данного препарата. Отмечена способность данного неантихолинэстеразного фосфорорганического соединения нормализовать цереброваскулярную реактивность, снижать сосудистый тонус, улучшать эластичность артерий, нормализовать регионарный кровоток и кислородзависимый энергетический метаболизм в структурах центральной нервной системы. Подчеркнута способность данного препарата оптимизировать внутриклеточный метаболизм головного мозга, предотвращать реакцию перекисного окисления липидов и реализовать антицидотический эффект за счет интенсификации почечного и легочного механизмов регуляции кислотно-основного состояния организма как одного из важнейших и наиболее строго стабилизируемых параметров гомеостаза. Димефосфон® усиливает органный кровоток и тканевой метаболизм, а также приводит к уменьшению содержания молочной и пировиноградной кислот в тканях головного мозга. В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения диметилоксобутилфосфонилдиметилата при острых нарушениях мозгового кровообращения, послеоперационных и посттравматических церебральных нарушениях, болезни Меньера и вегетативной дисфункции, а также при спинномозговой травме.

Ключевые слова: димефосфон, нейропротектор, церебропротектор, антиоксидант, антигипоксант, вазопротектор, кровоток, сосудистый тонус, метаболизм, кислотно-основное состояние.

Для цитирования: Максимов М.Л., Малыхина А.И., Шикалева А.А. Фармакотерапия, проверенная временем: от механизмов к клинической эффективности. РМЖ. 2020;9:71–76.

ABSTRACT

Time-proved pharmacotherapy: from mechanisms to clinical efficacy

M.L. Maximov¹, A.I. Malykhina², A.A. Shikaleva¹

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

²Center of Endosurgery and Lithotripsy (CELT) JSC, Moscow

This review article, based on the significant number of sources, describes the full range of pharmacological effects, the mechanism and aspects of the clinical use of the original national Dimephosphon® (INN: dimethyloxobuthylphosphonilmethylate). Vasoactive and antihypoxic, neuroprotective and cerebroprotective, as well as antioxidant effects of this drug are considered. The article also notes the ability of this non-anticholinesterase organophosphorus compound to normalize cerebrovascular reactivity, reduce vascular tone, improve arterial elasticity, normalize regional blood flow and oxygen-dependent energy metabolism in the structures of the central nervous system. Adding that, this drug can optimize intracellular metabolism of the brain, prevent the reaction of lipid peroxidation and implement the antacidotic effect by virtue of the intensification of the renal and pulmonary regulation mechanisms of the acid-base state body condition (as one of the most important and strictly stabilized parameters of homeostasis). Dimephosphon® increases organ blood flow and tissue metabolism, and also leads to a decrease in the content of lactic and pyruvic acids in brain tissues. At present, there is a large clinical use of dimethyloxobuthylphosphonilmethylate in acute disorders of cerebral blood flow, postoperative and posttraumatic cerebral disorders, Meniere's disease and autonomic dysfunction, as well as in cerebrospinal injury.

Keywords: dimephosphone, neuroprotector, cerebroprotector, antioxidant, antihypoxant, vasoprotector, blood flow, vascular tone, metabolism, acid-base condition.

For citation: Maximov M.L., Malykhina A.I., Shikaleva A.A. Time-proved pharmacotherapy: from mechanisms to clinical efficacy. RMJ. 2020;9:71–76.

ВВЕДЕНИЕ

Диметилоксобутилфосфонилдиметилат (диметилловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты, молекулярная масса — 208,20 г/моль, брутто-формула C₈H₁₇O₄P) относится к группе синтетических малотоксичных неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений. Впервые был синтезирован в 1952 г. в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского филиала

АН СССР [1] и на кафедре фармакологии Казанского государственного медицинского университета [2].

В 1983 г. диметилоксобутилфосфонилдиметилат был разрешен для клинического использования в лекарственной форме 15% водного раствора для приема внутрь и наружного применения, а с 1993 г. одобрен для парентерального введения [3]. Как было показано многими исследователями, диметилоксобутилфосфонилдиметилат обладает

низкой токсичностью: его LD₅₀ (доза, вызывающая гибель 50% животных) для мышей при внутрибрюшинном способе введения составила 2500±150 мг/кг, для крыс и морских свинок — 2200–2500 мг/кг [4–7].

В настоящее время диметилкобобутилфосфонилдиметилат (Димефосфон®) зарегистрирован для медицинского применения; он принадлежит к фармакотерапевтической группе «антиацидотическое средство». Препарат имеет высокую биодоступность и проникает через гистогематические барьеры; наибольшая его концентрация создается в головном мозге, селезенке и эритроцитах [8]. Диметилкобобутилфосфонилдиметилат оказывает антиацидотическое, мембраностабилизирующее, противовоспалительное и антиоксидантное действие, нормализует кровоток и метаболизм мозга, улучшает регуляцию кровообращения, в т. ч. мозгового, что подтверждается результатами многочисленных клинических исследований [9–19].

Механизмы действия ДИМЕТИЛКОБОБУТИЛФОСФОНИЛДИМЕТИЛАТА

Гипотермическое действие при введении больших доз диметилкобобутилфосфонилдиметилата выявлено на мышах, крысах и кроликах. Температура тела животных в эксперименте понижалась в течение 1 ч после введения дозы 2000 мг/кг (максимально переносимая доза), эффект сохранялся до 9 ч [20]. Важно отметить, что данный эффект был получен на животных при использовании доз значительно более высоких, чем терапевтическая (для терапевтических доз данный эффект не отмечался), но экспериментальные данные подчеркивают безопасность диметилкобобутилфосфонилдиметилата. Параллельно со снижением температуры тела данное лекарственное средство снижает потребление кислорода, но не повышает устойчивость организма к гипоксии. Препарат подавляет метаболические процессы в печени, о чем свидетельствует его способность продлевать наркотическое действие гексенала [20]. После введения диметилкобобутилфосфонилдиметилата выявлено усиление потребления кислорода митохондриями печени подопытных крыс во всех метаболических состояниях. При этом индекс дыхательного контроля по Чансу и Ларди и коэффициент фосфорилирования не изменялись, таким образом, усиление скоростей дыхания митохондрий печени подопытных крыс не обусловлено нарушением сопряженности дыхания и фосфорилирования митохондрий [21].

Противосудорожное действие диметилкобобутилфосфонилдиметилата было изучено при отравлении мышей стимуляторами центральной нервной системы (ЦНС): коразолом, стрихнином и камфорой. Для каждого судорожного агента были определены параметры токсичности на интактных животных и на животных, получивших диметилкобобутилфосфонилдиметилат в дозе 1000 мг/кг. Оценивали также способность уменьшать судороги и длительность латентного периода [22]. Результаты исследований показали, что наиболее сильный противосудорожный и антидотный эффект диметилкобобутилфосфонилдиметилата был проявлен в отношении коразола (антагонист ГАМК-рецепторов). Токсичность камфоры и стрихнина на фоне диметилкобобутилфосфонилдиметилата, наоборот, повышалась при одновременном снижении судорожной активности. Мишенью воздействия стрихнина являются глициновые рецепторы спинного мозга. Таким образом, исследователи

делают вывод о том, что данное лекарственное средство, по-видимому, оказывает основное действие на головной мозг, и действие это носит мозаичный характер [22].

Диметилкобобутилфосфонилдиметилат является антидотом обратимых (прозерин, эзерин) и необратимых ингибиторов (октаметил и фосфакол) холинэстеразы [4]. Терапевтические эффекты диметилкобобутилфосфонилдиметилата у некоторых исследователей вызывают скептическое отношение, поскольку принято считать, что большинство синтетических фосфорорганических соединений угнетают ацетилхолинэстеразу (АХЭ) с последующим ингибированием ацетилхолина, что приводит к нарушению нейрогуморальной регуляции. Для изучения механизма антидотного действия диметилкобобутилфосфонилдиметилата проводились исследования по влиянию на активность холинэстеразы *in vitro* и *in vivo*. Было установлено, что *in vitro* диметилкобобутилфосфонилдиметилат не оказывал ни защитного, ни реактивирующего действия на холинэстеразу, в то время как *in vivo* повышал активность ингибированной холинэстеразы (ХЭ) мозга мышей [23]. Эти факты подтверждены нейрогистологическими и гистохимическими исследованиями. Установлено, что препарат не только не угнетает АХЭ, но даже повышает активность этого фермента [24]. При отравлении нибуфином наряду с повышением активности ХЭ в мозге, кишечнике и сыворотке, печени наблюдается снижение уровня указанного фермента [25]. Доказан антидотный эффект диметилкобобутилфосфонилдиметилата в отношении антихолинэстеразного хлорофоса. Диметилкобобутилфосфонилдиметилат также предупреждает развитие судорог, фасцикуляций и снижает токсичность при отравлении животных этим ингибитором ХЭ [26].

В работах А.У. Зиганшина и Р.С. Гараева изучена кинетика гидролиза ацетилхолина на фоне диметилкобобутилфосфонилдиметилата. Результаты экспериментов позволили предположить, что препарат взаимодействует с холинэстеразой (скорее по типу неспецифической сорбции), меняя конформационные свойства энзима [27].

Антиацидотическое действие диметилкобобутилфосфонилдиметилата реализуется за счет легочного и почечного механизмов регуляции кислотно-щелочного состояния; препарат ускоряет реабсорбцию бикарбонатов и активизирует процессы ацидо- и аммионогенеза в почках, а также усиливает вентиляцию легких, повышает сниженные показатели рН, уменьшает дефицит оснований, понижает парциальное давление углекислоты и увеличивает количество стандартных и истинных бикарбонатов крови [3, 28, 29]. Кроме этого, диметилкобобутилфосфонилдиметилат повышает содержание цитохромов с, с1, а, а3 в митохондриальной мембране и активизирует адаптогенный внешний путь свободного окисления НАДН*Н в митохондриях печени. В отличие от гидрокарбоната натрия, действие которого связано с химической нейтрализацией кислых продуктов крови, диметилкобобутилфосфонилдиметилат оказывает антиацидотическое действие, участвуя в метаболических процессах, в частности, нормализуя углеводный обмен в цикле Кребса и интенсифицируя распад глюкозы по пентозному циклу [28].

Вазоактивные свойства диметилкобобутилфосфонилдиметилата обусловлены влиянием на эндотелий микрососудов, что приводит к повышению синтеза NO и проявлению вазодилатирующего действия. На активацию и высвобождение NO из эндотелия сосудов также оказывают изменения концентрации Ca²⁺ [30].

Вазодилатирующие свойства диметилкобобутилфосфонилдиметилата также обусловлены предупреждением высвобождения норадреналина из симпатических терминалей при ишемии [31] и блокированием сосудистых адренергических реакций [32].

Е. Н. Чуя и соавт. показали, что диметилкобобутилфосфонилдиметилат влияет на осцилляции концентрации внутриклеточного свободного Ca^{2+} через мембраны гладкомышечных клеток (увеличение амплитуды пиогенных ритмов), что отражает активность локальных пейсмекеров внутри этих клеток сосудистой стенки [30].

Мембраностабилизирующий эффект диметилкобобутилфосфонилдиметилата, по всей видимости, также обусловлен Ca^{2+} -зависимой вазодилатацией и сопровождается снижением уровня внутриклеточного Ca^{2+} [19]. Л.Е. Зиганшина (1988) изучала влияние препарата на стабильность мембран эритроцитов в гипотоничной среде в сравнении с эталонными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота и диклофенак). По результатам проведенного исследования было показано, что диметилкобобутилфосфонилдиметилат ослабляет осмотический гемолиз эритроцитов в более широком диапазоне концентраций, чем препараты сравнения [33].

Антигипоксическое действие. В основе любого типа гипоксии лежит дефицит АТФ, приводящий к однотипным метаболическим и структурным сдвигам в органах и тканях. Низкое содержание АТФ в клетках ингибирует ключевой фермент гликолиза — фосфофруктокиназу, тем самым способствуя активации анаэробного гликолиза и частично компенсируя дефицит АТФ, но приводит к повышению концентрации лактата и развитию ацидоза. Последний нарушает течение многих биохимических реакций и вместе с тем повышает активность некоторых фосфолипаз и протеаз, что в свою очередь ведет к увеличению распада фосфолипидов и белков, разрушению клеточных структур. Распад фосфолипидов и ингибирование их ресинтеза приводят к увеличению концентрации ненасыщенных жирных кислот и активизации их перекисного окисления. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) в итоге приводит к подавлению и истощению антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, каталаза и др.) вследствие активации распада и ингибирования ресинтеза белковых составляющих данной системы. Продукты ПОЛ, в свою очередь, усугубляют нарушение как структуры, так и функции мембран. Антигипоксический эффект диметилкобобутилфосфонилдиметилата связан с уменьшением продукции лактата в структурах головного мозга одновременно с повышением активности ключевых ферментов энергообеспечения клеток: НАДФ (диафороза, сукцинатдегидрогеназа и глицеро-6-фосфат-дегидрогеназа), что сопровождается увеличением АТФ и креатинфосфата [3].

Антиоксидантные свойства. Супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КТ), так же как и ферменты системы глутатиона, служат основными высокоспецифичными ферментами, оказывающими антиоксидантное действие и нейтрализующими такие активные формы кислорода, как супероксидный анион-радикал и перекиси водорода. Система глутатиона нейтрализует перекиси липидов и, поддерживая в восстановленном состоянии SH-группу белков, обеспечивает их функциональную активность. Глутатионпероксидаза (ГП) — фермент, восстанавливающий перекись водорода и липоперекиси с одновременным окислением глутатиона (GSH). Антиоксидантные свойства

диметилкобобутилфосфонилдиметилата связаны с повышением активности СОД, ГП и КТ, что приводит к блокированию ПОЛ, уменьшению степени повреждения тканей и ускорению процессов репарации [34].

Антиишемическое действие диметилкобобутилфосфонилдиметилата обусловлено его антигипоксическими и антиоксидантными свойствами [35].

Антиагрегантное действие связано с частичной блокадой трансмембранного транспорта кальция, что приводит к понижению скорости экспрессии высокоаффинных рецепторов к фибриногену [36, 37].

Диметилкобобутилфосфонилдиметилат подавляет спонтанную, АДФ- и адреналин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, а также ингибирует ПОЛ [26, 38–40].

Противовоспалительные свойства диметилкобобутилфосфонилдиметилата при резорбтивном действии обусловлены снижением уровня гистамина в крови и тканях, стимулированием гистаминопексии сыворотки и повышением активности гистидазы кожи. На моделях воспаления с экссудативным компонентом диметилкобобутилфосфонилдиметилат проявляет антигистаминное и антисеротониновое действие, превосходящее по силе таковое диметидрола [41].

В работах Е.Н. Шуваловой с соавт. (2003), Л.И. Анчиковой с соавт. [12, 13, 36, 42], В.Г. Малышева с соавт. [3] безопасность диметилкобобутилфосфонилдиметилата в опытах на животных доказана и к настоящему времени подтверждена на практике. В ходе исследований влияния диметилкобобутилфосфонилдиметилата на морфологию большинства органов и систем (сердца, печени, легких, гонад, почек, нервной и эндокринной систем, селезенки, лимфатических узлов) было установлено, что единственными органами с выявленными структурными изменениями были щитовидная железа, тимус и тимусзависимые зоны селезенки и лимфатических узлов, а также надпочечники. При анализе микропрепаратов в тканях щитовидной железы выявлены вакуолизация клеток фолликулярного эпителия, что характерно для гиперфункции щитовидной железы. Из биохимических показателей установлено достоверное снижение уровня пировиноградной кислоты (на 20%) и аскорбиновой кислоты в гомогенате надпочечников. Однако при длительном применении диметилкобобутилфосфонилдиметилата признаков атипичного роста клеток в этих органах выявлено не было, и при отмене препарата гистологическая структура возвращалась к исходным показателям.

В доклинических исследованиях на животных моделях Р.Ф. Тумакаевым было показано, что диметилкобобутилфосфонилдиметилат способствует репарации и восстановлению функций поврежденных отделов спинного мозга, действуя на сосудистое русло и нейрональную активность спинного мозга. Применение данного лекарственного средства облегчает восстановление нейронов в зоне контузии, приводит к уменьшению пула реагирующих мотонейронов и подпороговой каймы [43].

Согласно исследованиям, проведенным Д.В. Бурнашевой с соавт. [32, 44], диметилкобобутилфосфонилдиметилат не вызывает структурных изменений в нервных волокнах, нейронах внутри- и внеорганных ганглиев пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем. В работе Р.Х. Хафизьяновой [8], выполненной на беременных крысах, было установлено, что диметилкобобутилфосфонилдиметилат не обладает эмбриотоксическим эффектом



Рис. 1. Клиническое применение препарата Димефосфон® [31]

(не вызывает аномалий закладки, роста костной системы, органогенеза внутренних органов, не влияет на дифференцировку гладкомышечных клеток в ходе пренатального онтогенеза).

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИМЕТИЛОКСОБУТИЛФОСФОНИЛДИМЕТИЛАТА

Разнообразие фармакологических эффектов диметилкоксутилфосфонилдиметилата и низкая токсичность препарата являются основой его широкого применения в клинической практике.

Диметилкоксутилфосфонилдиметилат известен в России [1, 36, 45], Великобритании [46, 47], Германии [48], Швейцарии [49], Японии [50]; подтверждены его оригинальность и высокая клиническая эффективность.

Р.Х. Хафизьяновой (1991) изучено действие диметилкоксутилфосфонилдиметилата на энергетический обмен в тканях мозга при ишемическом и геморрагическом инсультах [18]. Л.Е. Зиганшиной (1988) изучены противовоспалительные свойства диметилкоксутилфосфонилдиметилата. На основании полученных данных препарат стали широко использовать в качестве противовоспалительного средства с антисептической активностью для местного применения [16, 17, 33, 51, 52].

В исследованиях К.А. Святкиной, В.П. Булатова, С.В. Мальцевой, Т.П. Варгиной, М.П. Флоринских, Т.М. Егоровой и др. было показано, что диметилкоксутилфосфонилдиметилат участвует в обмене фосфатов и кальция, снижает уровни пировиноградной кислоты и щелочной фосфатазы, что лежит в основе его противорахитного действия [53–56]. Л.Е. Зиганшина и соавт. изучали антиостеопоретический эффект диметилкоксутилфосфонилдиметилата, который обусловлен снижением экскреции оксипролина, кальция и неорганического фосфата с мочой на фоне экспериментального остеопороза, вызванного введением преднизолона [57].

В исследованиях, проведенных группой ученых в НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР (г. Москва), было показано иммуномодулирующее свойство диметилкоксутилфосфонилдиметилата [56]. На основании этих данных диметилкоксутилфосфонилдиметилат был рекомендован для нормализации иммунного гомеостаза [58].

В.П. Панковой (1978) впервые выявлена церебральная вазоактивность диметилкоксутилфосфонилдиметилата [59]. В.И. Даниловым и соавт. было изучено сравнительное влияние диметилкоксутилфосфонилдиметилата, ницерголина и пираретама на реактивность мозговых сосудов и локальный мозговой кровоток у пациентов, оперированных по поводу опухолей (глиомы и менингиомы) больших полушарий головного мозга. Доказано преимущество диметилкоксутилфосфонилдиметилата как по продолжительности действия (по сравнению с ницерголином), так и по продолжительности и силе эффекта (по сравнению с пираретамом). В других работах автора показаны уникальная церебральная вазоактивность и эффективность диметилкоксутилфосфонилдиметилата в комплексном лечении пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой [13, 14].

Также проведена оценка диметилкоксутилфосфонилдиметилата как средства коррекции нарушенной реактивности церебральных сосудов у пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести. Диметилкоксутилфосфонилдиметилат наряду с другими церебропротективными эффектами обладает выраженной способностью восстанавливать реактивность мозговых сосудов после травмы мозга, объективизированной с помощью рентгеновской компьютерной томографии. У пациентов, получавших диметилкоксутилфосфонилдиметилат в составе комплексной терапии в дозе 15 мл 15% раствора 3 р./сут, существенно быстрее купировались симптомы общемозгового синдрома — показатели реактивности мозговых сосудов (индекс вазомоторной реактивности, коэффициент овершута) восстанавливались достоверно быстрее [60].

В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения диметилкоксутилфосфонилдиметилата при острых нарушениях мозгового кровообращения, послеоперационных и посттравматических церебральных нарушениях, болезни Меньера и вегетативной дисфункции, а также при спинномозговой травме (рис. 1) [16, 23, 43, 61].

Нейропротективные эффекты диметилкоксутилфосфонилдиметилата при хронической ишемии головного мозга представлены в наблюдениях Д.Р. Закировой с соавт. (2018). Отмечено влияние диметилкоксутилфосфонилдиметилата на степень выраженности краниалгического синдрома, координаторных нарушений, астенических и когнитивных расстройств при включении



ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ

Заряжаем жизненной
энергией

ЭФФЕКТИВНОЕ
АНТИАЦИДОТИЧЕСКОЕ И
МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЕ
СРЕДСТВО С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ
ПРИМЕНЕНИЯ

www.tatpharm.ru



препарата в комплексную терапию пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 2–3-й степени. Было обследовано 87 пациентов в возрасте от 47 до 73 лет с дисциркуляторной энцефалопатией 2–3-й степени с ведущими краниалгическим и вестибулоатактическим синдромами и МР-верифицированными многоочаговыми дисциркуляторными изменениями головного мозга. Показано, что включение в схему комплексной стационарной терапии диметилкобутилфосфонилдиметилата по 2 мл в/в капельно на 200 мл 0,9%-ного раствора NaCl 2 р./сут в течение 10 дней повышает эффективность терапии пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 2–3-й степени в части полного регресса головной боли, нормализации сна, коррекции координаторных функций, степени тревожности, депрессии и когнитивных нарушений. Весь комплекс полученных в настоящем исследовании положительных эффектов терапии с включением диметилкобутилфосфонилдиметилата указывает на значимость такого комбинированного воздействия на качество жизни пациентов. Кроме того, полученные эффекты стимулирования активности когнитивных процессов и регуляторно-компенсаторных механизмов функции ходьбы и стояния у больных с данными коморбидными взаимопотенцирующими заболеваниями имеют большое прогностическое значение для активизации механизмов нейропластичности и повышения нейрореабилитационного потенциала, это можно объяснить выраженными антиоксидантными свойствами диметилкобутилфосфонилдиметилата, которые в сочетании с адекватной энергетической поддержкой нейронов обеспечивают выраженный нейропротективный и нейрогенный эффект. Максимально выраженная эффективность в отношении краниалгического синдрома, безусловно, подтверждает вазоактивные свойства диметилкобутилфосфонилдиметилата, обеспечивающие нормализацию реактивности церебральных сосудов, активизацию мозгового кровообращения и улучшение венозного оттока из полости черепа, что имеет особое значение для пациентов с извитостью сосудов вертебрально-базиллярного бассейна и развитием хронической ишемии головного мозга [62].

Диметилкобутилфосфонилдиметилат также нашел широкое применение в пульмонологии и фтизиатрии. Препарат рекомендован в комплексной терапии у больных ОРВИ с бронхообструктивным синдромом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, а также пневмонии у новорожденных [59, 63, 64].

В результате проведенных клинических исследований у диметилкобутилфосфонилдиметилата были обнаружены антиаритмический эффект [65] и способность предупреждать развитие склеротизации миокарда [66].

Перспективным остается применение диметилкобутилфосфонилдиметилата в кардиологии и онкологии. В настоящее время диметилкобутилфосфонилдиметилат используется в онкологии как корректор иммуносупрессивных свойств противоопухолевых средств [67] и в качестве радиопротектора [68].

го препарата Димефосфон®. Рассмотрены вазоактивный и антигипоксический, нейропротекторный и церебропротекторный, а также антиоксидантный эффекты указанного препарата. Отмечена способность данного неантолинэстеразного фосфорорганического соединения нормализовать цереброваскулярную реактивность, оптимизировать сосудистый тонус, нормализовать регионарный кровоток и кислородзависимый энергетический метаболизм в структурах ЦНС. Подчеркнута способность диметилкобутилфосфонилдиметилата оптимизировать внутриклеточный метаболизм и нормализовывать обменно-энергетические процессы головного мозга, предотвращать ПОЛ и реализовывать антиацидотический эффект за счет интенсификации почечного и легочного механизмов регуляции кислотно-основного состояния организма как одного из важнейших и наиболее строго стабилизируемых параметров гомеостаза. Многолетние клинические исследования в практической медицине показали высокую терапевтическую эффективность и безопасность использования диметилкобутилфосфонилдиметилата в нейрохирургии и неврологии, эндокринологии, кардиологии, хирургии, нефрологии, педиатрии, дерматологии, пульмонологии и других областях медицины.

Благодарность

Редакция благодарит компанию АО «Татхимфармпрепараты» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Литература

- Арбузов Б.А., Муслинкин А.А., Визель А.О. и др. Способ получения кетоалкилфосфонатов (непрерывный). Бюлл. изобр. 1986. № 42 (Авт. свид. №510923 (08.01.1974). [Arbuzov B.A., Muslinkin A.A., Vizel A.O. and others. Method of obtaining ketoalkyl phosphonates (Continuous). Bull. isobr. 1986. No. 42 (Aut. date No. 510923 (08.01.1974) (in Russ.)].
- Заиконникова И.В., Студенцова И.А., Гараев Р.С. Мат-лы I-го Болгарского национального конгресса по фармакологии. София. 1978:133–134. [Zaikonnikova I.V., Studentsova I.A., Garayev R.S. Bulgarian National Congress on Pharmacology, 1st: Materials. Sofia. 1978:133–134 (in Russ.)].
- Малышев В.Г., Федосейкин И.В. Применение димефосфона в медицине (фармакологические, патогенетические и клинические аспекты). М.: Наука; 2008. [Malyshev V.G., Fedoseikin I.V. Application of dimephosphon in medicine (pharmacological, pathogenetic and clinical aspects). Moscow: Science; 2008 (in Russ.)].
- Арбузов Б.А., Визель А.О. и др. Синтез и новые биологические эффекты фосфорорганических соединений с низкой токсичностью. Докл. АН СССР. 1968;182(1):101–104. [Arbuzov B.A., Vizel A.O. etc. Synthesis and new biological effects of organophosphorus compounds with low toxicity. Dokl. of the USSR Academy of Sciences. 1968;182(1):101–104 (in Russ.)].
- Гараев Р.С. Биологическая активность оксафосфаленов и продуктов их превращений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань; 1970. [Garayev R.S. Biological activity of oxaphosphalenes and products of their transformation: thesis. Kazan; 1970 (in Russ.)].
- Студенцова И.А., Зиганшин А.У., Валева И.Х. Механизм действия димефосфона. Экспер. и клин. фармакология. 1992;53(2):43–45. [Studentsova I.A., Ziganshin A.U., Valeeva I.H. Mechanism of a dimephosphon action. Expert and clinical pharmacology. 1992;53(2):43–45 (in Russ.)].
- Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Галимуллин Э.Р. и др. Функциональное состояние центральной и вегетативной нервной системы крысят, рожденных после пренатального воздействия димефосфона. Вопросы современной педиатрии: Материалы IX конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». 2004;3(1):438–439. [Hafizyanova R.H., Burykin I.M., Galimullin E.R. and others. Functional state of the central and autonomic nervous system of rats born after prenatal exposure to dimephosphon. Questions of modern pediatrics: Proceedings of the IX Congress of Pediatricians of Russia "Actual problems of pediatrics". 2004;3(1):438–439 (in Russ.)].
- Студенцова И.А. Экспериментальное обоснование внедрения неантолинэстеразных фосфорорганических соединений в клиническую практику: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Казань; 1974. [Studentsova I.A. Experimental substantiation of the introduction of non-antholinesterase organophosphorus compounds in clinical practice: thesis. Kazan; 1974 (in Russ.)].

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном обзоре показан полный круг фармакологического действия, механизмы и аспекты клинического применения оригинального отечественно-

Разработка состава, методики получения и стандартизация лекарственного растительного препарата «Марены красильной сироп»

М.В. Рыбалко, профессор В.А. Куркин, д. фарм. н. А.А. Шмыгарева, к.м.н. А.Н. Саньков

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилась разработка состава, подбор методики получения и стандартизация лекарственного растительного препарата «Марены красильной сироп». Объектом исследования служили корневища и корни марены красильной. Электронные спектры измерялись на УФ-спектрофотометре UNICO 2800, с использованием ультразвуковой ванны «Вилитек VBS». В ходе исследования сравнивались 4 метода экстрагирования: мацерация, перколяция, реперколяция и дробная мацерация с использованием ультразвука. Наиболее эффективным способом экстрагирования для сырья марены красильной оказался метод дробной мацерации с ультразвуком. Для изготовления сиропа использовали густой экстракт марены красильной, который получали упариванием водного извлечения, и сахарный сироп, изготовленный по фармакопейной методике. Разработан следующий состав сиропа марены красильной: густой экстракт марены красильной — 3,5 г, 96,6% спирт — 7,0 г, сахарный сироп — 32,25 г. В результате проведенных исследований были разработаны методики количественного анализа суммы антраценпроизводных в пересчете на руберитриновую кислоту в густом экстракте и сиропе марены красильной методом спектрофотометрии. Содержание суммы антраценпроизводных в густом экстракте марены красильной составило $8,7\% \pm 0,002\%$, а в сиропе марены красильной — $0,75 \pm 0,002\%$. Авторами была подобрана методика получения экстракта для изготовления лекарственного препарата «Марены красильной сироп» методом дробной мацерации с ультразвуком. Был обоснован состав изготовления лекарственного препарата «Марены красильной сироп» и разработаны методики количественного анализа суммы антраценпроизводных в густом экстракте и лекарственном препарате «Марены красильной сироп» в пересчете на руберитриновую кислоту с использованием спектрофотометрии.

Ключевые слова: марена красильная, *Rubia tinctorum L.*, корневища и корни, антраценпроизводные, руберитриновая кислота, спектрофотометрия, густой экстракт, сироп.

Для цитирования: Рыбалко М.В., Куркин В.А., Шмыгарева А.А., Саньков А.Н. Разработка состава, методики получения и стандартизация лекарственного растительного препарата «Марены красильной сироп». РМЖ. 2020;9:77–80.

ABSTRACT

Rubia tinctorum L. syrup — composition development, techniques and standardization of medicinal plant preparation

M.V. Rybalko, V.A. Kurkin, A.A. Shmygareva, A.N. Sankov

Orenburg State Medical University, Orenburg

The aim of the study was to develop composition, techniques and standardization of medicinal plant preparation — *Rubia tinctorum L. syrup*. The study objects were rhizomes and roots of *Rubia tinctorum L.* Electronic spectra were measured using Unico 2800 UV spectrophotometer and Vilitek VBS ultrasonic bath. The study compared four extraction methods: maceration, percolation, repercolation, and fractional maceration using ultrasound. The method of fractional maceration with ultrasound proved to be the most effective extraction method for *Rubia tinctorum L.* raw materials. For syrup preparation, a spissum extract of *Rubia tinctorum L.* was used. It was obtained by evaporation of water extraction and sugar syrup (made according to the compendial procedure). The following composition of *Rubia tinctorum L. syrup* has been developed: spissum extract of *Rubia tinctorum L.* — 3.5 g; 96.6% alcohol — 7.0 g; sugar syrup — 32.25 g. The result of the study was the development of methods for the assay of the anthracene derivatives content on the basis of ruberitrinic acid in the *Rubia tinctorum L. spissum* extract and syrup by spectrophotometry. The content of anthracene derivatives in the spissum extract of *Rubia tinctorum L.* was $8.7\% \pm 0.002\%$, in the syrup — $0.75 \pm 0.002\%$. During the study, the authors selected a method aimed at obtaining an extract for the manufacturing of *Rubia tinctorum L. syrup* by fractional maceration with ultrasound. The composition of *Rubia tinctorum L. syrup* was justified and methods for assay of anthracene derivatives content in the *Rubia tinctorum L. spissum* extract and syrup on the basis of ruberitrinic acid using spectrophotometry were developed.

Keywords: *Rubia tinctorum L.*, *Rubia tinctorum L.*, rhizomes and roots, anthracene derivatives, ruberitrinic acid, spectrophotometry, spissum extract, syrup.

For citation: Rybalko M.V., Kurkin V.A., Shmygareva A.A., Sankov A.N. *Rubia tinctorum L. syrup* — composition development, techniques and standardization of medicinal plant preparation. RMJ. 2020;9:77–80.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее распространенных нарушений минерального обмена является мочекамен-

ная болезнь (МКБ). Она характеризуется образованием в различных участках мочевыводящих путей различных по составу патологических конкрементов, которые со-

стоят из нерастворимых солей (в основном это кальций-оксалатные и кальций-фосфатные камни [1, 2]). Конкременты образуются вследствие разных причин, чаще при нарушениях водно-солевого обмена и нарушениях в питании. Заболевание длительное время проходит бессимптомно, однако при движении конкрементов возникает болевой синдром. Один из способов профилактики и лекарственной терапии данной патологии — использование препаратов для профилактики образования и растворения камней в почках. Фитотерапия наряду с медикаментозным лечением способствует устранению данной проблемы. Фитопрепараты применяются в урологии [3], но на сегодняшний день препаратов для лечения МКБ, зарегистрированных в Государственном реестре Российской Федерации, немного [4].

В настоящей работе обсуждаются актуальные вопросы, связанные с разработкой нового метода получения экстракта из лекарственного растительного сырья марены красильной (*Rubia tinctorum L.*) и его последующим использованием для изготовления сиропа. Разработка такой лекарственной формы, как сироп, позволяет расширить номенклатуру профилактических препаратов для лечения МКБ у детей дошкольного и школьного возраста. Марена красильная содержит антраценпроизводные ализаринового ряда, а именно руберитриновую кислоту, которая обладает спазмолитическим, мочегонным, антимикробным действием и применяется для лечения МКБ. Руберитриновая кислота способствует подкислению мочи, используется для растворения фосфатных камней. Также она снимает спазм мочеточников и почечных лоханок, что облегчает отхождение мелких камней, кроме того, имеет мочегонный эффект, что тоже способствует выведению камней из почек. Благодаря свойству снижать тонус гладкой мускулатуры с последующим усилением ее перистальтики марена способствует безболезненному изгнанию мелких конкрементов и песка у больных с МКБ. Применение данного препарата приводит к уменьшению болевого синдрома, улучшению общего состояния больных. Таким образом, препараты марены красильной можно рекомендовать как профилактическое и лечебное средство для лечения МКБ [5].

Жидкие лекарственные формы составляют более 60% от общего числа всех лекарственных препаратов в аптечном ассортименте. Нами был разработан способ получения лекарственного растительного препарата «Марены красильной сироп» из густого экстракта. Лекарственная форма «сироп» используется для внутреннего применения и является концентрированным сахарным раствором с основными действующими и вспомогательными веществами. По физическим свойствам сироп — прозрачная, вязкая жидкость со сладким вкусом [6, 7]. Критерии, влияющие на выбор сиропа в качестве лекарственной формы, могут быть различными:

- эффективность — высокая скорость всасывания;
- безопасность — мягкое, пролонгированное действие, в связи с этим риск осложнений и побочных реакций снижается;
- низкая себестоимость — стоимость препаратов на основе лекарственного растительного сырья гораздо ниже стоимости синтетических препаратов;
- приятный вкус — за счет присутствия сахара, а также различных подсластителей и вкусовых добавок;
- хорошая переносимость организмом [8–10].

Сиропы производят при нагревании до температуры кипения, с помощью растворения сахаров или других сиропообразующих веществ (таких как полиспирты) в воде. Концентрация сахара или других сиропообразующих веществ в готовом сиропе должна быть не менее 45% (м/м). После фильтрации сиропа и охлаждения его до температуры 55 ± 5 °С добавляют различные действующие вещества, экстракты, настойки, консерванты. Спирт этиловый, сорбиновую кислоту, метилпарагидроксибензоат, калия сорбат, пропилпарагидроксибензоат и натрия бензоат вводят в состав сиропов в качестве антимикробных консервантов [11, 12]. В Государственном реестре лекарственных средств, а также в Государственной фармакопее РФ XIV издания отсутствует упоминание о лекарственной форме марены красильной в виде сиропа [6, 7]. Таким образом, перспективной является разработка способа получения экстракта марены красильной с его последующим использованием для изготовления сиропа.

Целью нашего исследования являлась разработка состава, подбор методики получения и стандартизация лекарственного растительного препарата «Марены красильной сироп». Объектом исследования служили корневища и корни марены красильной. Электронные спектры измерялись на УФ-спектрофотометре UNICO 2800, с использованием ультразвуковой ванны «Вилитек VBS».

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Получение водного экстракта марены для изготовления сиропа возможно несколькими путями: методом мацерации или перколяции (от лат. *percolatio* — процеживание), т. е. пропусканием экстрагента через сырье; для повышения выхода конечного продукта используется многократная повторная перколяция сырья (реперколяция). Наиболее эффективным способом получения экстракта оказался метод дробной мацерации с ультразвуком, который заключается в экстракции корневищ и корней марены красильной в соотношении сырья и экстрагента (вода) 1:10. Экстрагент делили на 4 части и последовательно настаивали сырье в каждой части, общее время настаивания составило 2 сут. Последовательная смена экстрагента позволила максимально истощить сырье. Далее проводили экстракцию в течение 30 мин на водяной бане, 15 мин с использованием ультразвука и фильтровали извлечение. Данный метод показал наибольший выход антраценпроизводных по сравнению с другими способами получения экстракта, что было подтверждено при изучении УФ-спектров водного извлечения сырья марены красильной в щелочно-аммиачной среде (рис. 1).

Содержание суммы антраценпроизводных в густом экстракте марены красильной, полученном методом дробной мацерации с ультразвуком, в пересчете на руберитриновую кислоту составило 8,7%. Результаты количественного содержания антраценпроизводных в густом экстракте представлены в таблице 1.

Полученное водное извлечение из корневищ и корней марены красильной упаривалось до густого экстракта с содержанием влаги не более 25%. Далее готовили простой сахарный сироп, для этого отвешивали 64 г сахара-рафинада, отмеривали цилиндром воду 18 мл, заливали в сахар и оставляли на 15–20 мин. После распада сахара добавляли еще 18 мл воды, осторожно нагревали

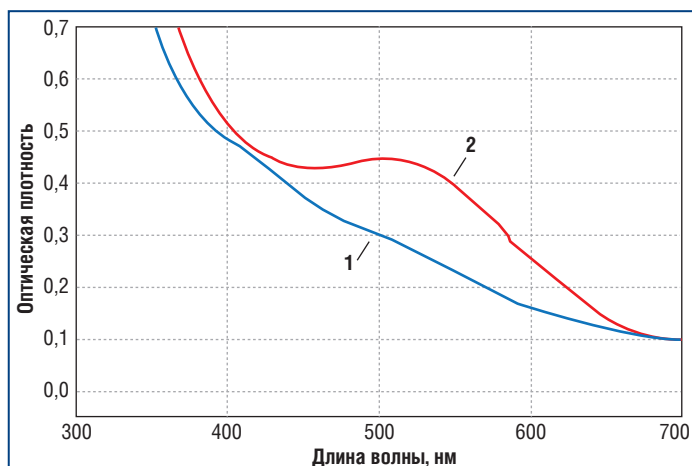


Рис. 1. Электронные спектры исходного раствора (1) и щелочно-аммиачного раствора (2) сиропа из корневищ и корней марены красильной

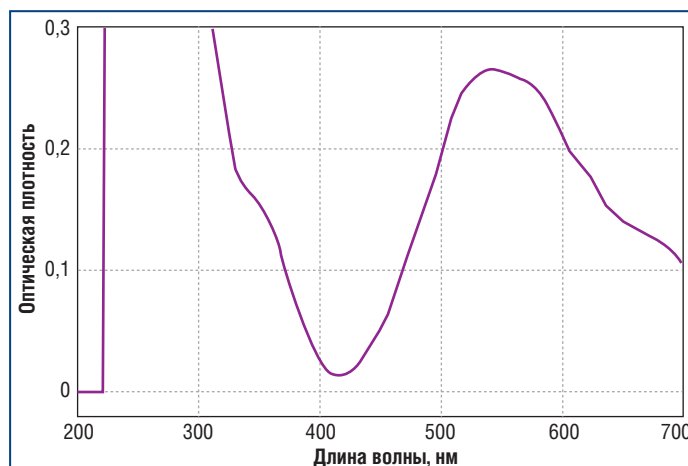


Рис. 2. Электронный спектр щелочно-аммиачного раствора сиропа марены красильной в условиях дифференциальной спектрофотометрии

Таблица 1. Результаты количественного содержания суммы антраценпроизводных в густом экстракте корней с корневищами марены красильной (экстрагент — вода) (1:10) в зависимости от способа получения

№	Метод экстрагирования	Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на руберитриновую кислоту, %
1	Мацерация	7,30±0,02
2	Дробная мацерация с ультразвуком	8,70±0,01
3	Перколяция	7,55±0,02
4	Реперколяция	8,06±0,02

на водяной бане до кипения и кипятили 3–5 мин. Горячий сироп процеживали через тройной слой марли в сухой флакон. Густой экстракт марены красильной (3,5 г) растворяли в 90% этаноле (7,0 г), фильтровали, добавляли сахарный сироп, нагревали и доводили до кипения.

Исследование показало, что электронные спектры сиропа марены совпадают со спектрами извлечения из корневищ и корней марены, а максимум поглощения отмечается при 510 ± 2 нм, что характерно и для щелочно-аммиачного раствора водно-спиртового извлечения из сырья марены (рис. 2).

В длинноволновой области электронного спектра щелочно-аммиачного раствора руберитриновой кислоты наблюдался максимум поглощения при 510 ± 2 нм (рис. 3).

Следовательно, в качестве аналитической длины волны может быть использовано значение 510 нм, а стандартным образцом может служить доминирующий антрагликозид — руберитриновая кислота, причем в случае отсутствия стандарта в расчетной формуле может быть использовано теоретическое значение удельного показателя поглощения ($E_{1\text{ см}}^{1\%} = 520$).

Методика количественного анализа антраценпроизводных в густом экстракте марены красильной была следующей: точную навеску густого экстракта (0,2000 г) вводили в мерную колбу объемом 100 мл, добавляли 50 мл 80% этилового спирта. 1,0 мл изготовленного раствора вводили

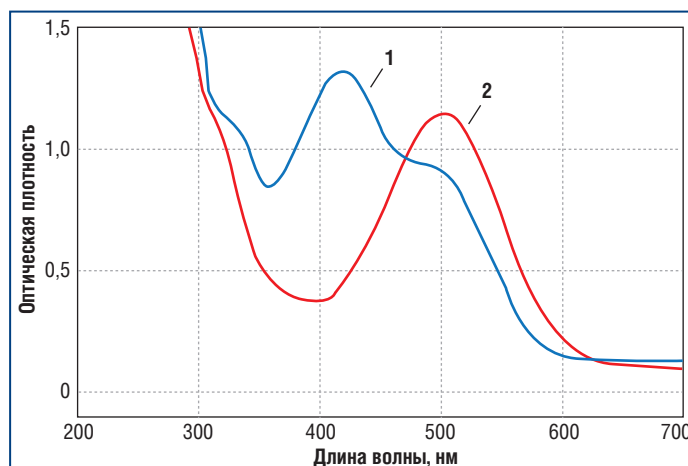


Рис. 3. Электронные спектры исходного раствора руберитриновой кислоты (1) и щелочно-аммиачного раствора руберитриновой кислоты (2)

в мерную колбу объемом 50 мл и доводили до метки щелочно-аммиачным раствором, изготовленным в соответствии с Государственной фармакопеей РФ XIV издания, далее в течение 15 мин нагревали на водяной бане. После охлаждения определяли оптическую плотность анализируемого раствора на спектрофотометре при 510 нм. Раствором сравнения служила вода очищенная [13]. Методика количественного анализа антраценпроизводных в лекарственном препарате «Марены красильной сироп»: 2 г сиропа вводили в мерную колбу объемом 25 мл и доводили до метки водой очищенной, 2 мл изготовленного раствора вводили в мерную колбу объемом 25 мл и добавляли до метки щелочно-аммиачный раствор, изготовленный в соответствии с Государственной фармакопеей РФ XIV издания, далее в течение 15 мин нагревали на водяной бане. После охлаждения определяли оптическую плотность анализируемого раствора на спектрофотометре при 510 нм. Раствором сравнения служила вода очищенная [13].

Содержание суммы антраценпроизводных в густом экстракте марены красильной (X) в пересчете на руберитриновую кислоту в процентах вычисляли по формуле:

$$X = \frac{E \times 50 \times 50}{m \times 520 \times 1},$$

Таблица 2. Метрологические характеристики методики количественного анализа суммы антраценпроизводных в густом экстракте марены красильной и в лекарственном препарате «Марены красильной сироп»

Исследуемый препарат	f	\bar{X}	S	P, %	t (P,f)	ΔX	E, %
Густой экстракт марены красильной	10	8,70	0,267	95	2,23	±0,59	±6,85
Лекарственный препарат «Марены красильной сироп»	10	0,75	0,022	95	2,23	±0,050	±6,70

Примечание. f – число степеней свободы; \bar{X} – средние выборки; S – стандартное отклонение; P, % – доверительная вероятность; t (P,f) – критерий Стьюдента; ΔX – полуширина доверительного интервала величины; E, % – относительная ошибка среднего результата.

где E – оптическая плотность анализируемого раствора; m – масса навески сиропа, г; 520 – удельный показатель поглощения ($E_{1\text{ см}}^{1\%}$) щелочно-аммиачного раствора стандартного образца руберитриновой кислоты А при 510 нм.

Содержание суммы антраценпроизводных в лекарственном препарате «Марены красильной сироп» (X) в пересчете на руберитриновую кислоту в процентах вычисляются по формуле:

$$X = \frac{E \times 25 \times 25}{m \times 520 \times 2}$$

Содержание суммы антраценпроизводных в густом экстракте марены красильной, полученном методом дробной мацерации с ультразвуком, в пересчете на руберитриновую кислоту составило 8,70±0,02%.

Метрологические характеристики методики количественного анализа суммы антраценпроизводных в экстракте марены красильной, полученном методом дробной мацерации с ультразвуком, представлены в таблице 2.

Содержание суммы антраценпроизводных в лекарственном препарате «Марены красильной сироп», полученном методом дробной мацерации с ультразвуком, в пересчете на руберитриновую кислоту составило 0,75±0,002%.

Результаты статистической обработки проведенных опытов показывают, что ошибка единичного определения суммы антраценпроизводных в лекарственном препарате «Марены красильной сироп» с доверительной вероятностью 95% составляет ±6,70%.

Метрологические характеристики методики количественного анализа суммы антраценпроизводных в лекарственном препарате «Марены красильной сироп» представлены в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авторами была подобрана методика получения экстракта для изготовления лекарственного препарата «Марены красильной сироп» методом дробной мацерации с ультразвуком. Был обоснован состав лекарственного препарата «Марены красильной сироп» и разработаны методики количественного анализа суммы антраценпроизводных в густом экстракте и лекарственном препарате «Марены красильной сироп» в пересчете на руберитриновую кис-

лоту с использованием спектрофотометрии. Появление лекарственного препарата «Марены красильной сироп» повысит доступность лечения для пациентов с МКБ.

Литература

- Bowen I.H., Corrigan D., Cubbin I.J. et al. Adverse Effects of Herbal Drugs. Springer Science & Business Media; 2012.
- Акопян В.Б., Ершов Ю.А. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана; 2005. [Акопян В.Б., Ершов Ю.А. The basics of the interaction of ultrasound with biological objects. М.: MSTU im. N.E. Bauman; 2005 (in Russ.).]
- Кульчавеня Е.В. Возможности фитотерапии заболеваний предстательной железы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;2(1):30–35. [Kulchavenya E.V. Possibilities of herbal medicine for prostate diseases. RMJ. Medical Review. 2018;2(1):30–35 (in Russ.).]
- Государственный реестр лекарственных средств (Электронный ресурс). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 09.02.2020). [State Register of Medicines (Electronic resource). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (access date: 09.02.2020) (in Russ.).]
- Куркин В.А. Фармакогнозия. Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). 3-е изд., перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт», ФБГОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 2016. [Kurkin V.A. Pharmacognosy. Textbook for students of pharmaceutical universities (faculties). 3rd ed., Revised. and add. Samara: Ofort LLC, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education, Samara State Medical University; 2016 (in Russ.).]
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание, том II. М.: Медицина; 2018. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV Edition, Volume II. М.: Medicine; 2018 (in Russ.).]
- Государственная фармакопея Российской Федерации: Том IV. М.: Медицина; 2018. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation: Volume IV. М.: Medicine; 2018 (in Russ.).]
- Куркин В.А. Основы фитотерапии. Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава»; 2009. [Kurkin V.A. The basics of herbal medicine. Textbook for students of pharmaceutical universities. Samara: Ofort LLC GOU VPO SamGMU of Roszdrav; 2009 (in Russ.).]
- Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. М.: Медицина; 2002. [Muravyova D.A., Samylina I.A., Yakovlev G.P. Pharmacognosy. М.: Medicine; 2002 (in Russ.).]
- Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. М.: Медицина, 1976. [Ponomarev V.D. Extraction of medicinal raw materials. М.: Medicine; 1976 (in Russ.).]
- Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. Промышленная технология лекарств: Учебник для студентов высших учебных заведений. Харьков: НФАУ МТК «Книга»; 1999. [Chueshov V.I., Chernov M.Yu., Khokhlova L.M. Industrial Technology of Drugs: A Textbook for University Students. Kharkov: NFAA MTK Book; 1999 (in Russ.).]
- Брук М.М. Получение лекарственных препаратов из животного и растительного сырья под действием ультразвука. Ультразвук в физиологии и медицине: сборник статей. Ростов-на-Дону; 1972. [Brooke M.M. Obtaining drugs from animal and vegetable raw materials under the influence of ultrasound. Ultrasound in physiology and medicine: a collection of articles. Rostov-on-Don; 1972 (in Russ.).]
- Правдивцева О.Е., Куркин В.А., Авдеева Е.В. и др. Актуальные вопросы стандартизации антраценсодержащих видов лекарственного растительного сырья, включенных в Государственную фармакопею Российской Федерации. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;12(2):272–276. [Pravdivtseva O.E., Kurkin V.A., Avdeeva E.V. and others. Actual issues of standardization of anthracene-containing types of medicinal plant materials included in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. International Journal of Applied and Basic Research. 2016;12(2):272–276 (in Russ.).]

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 ФГАОУ 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

Мишушкин 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 ФГАОУ 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 ФГАОУ 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

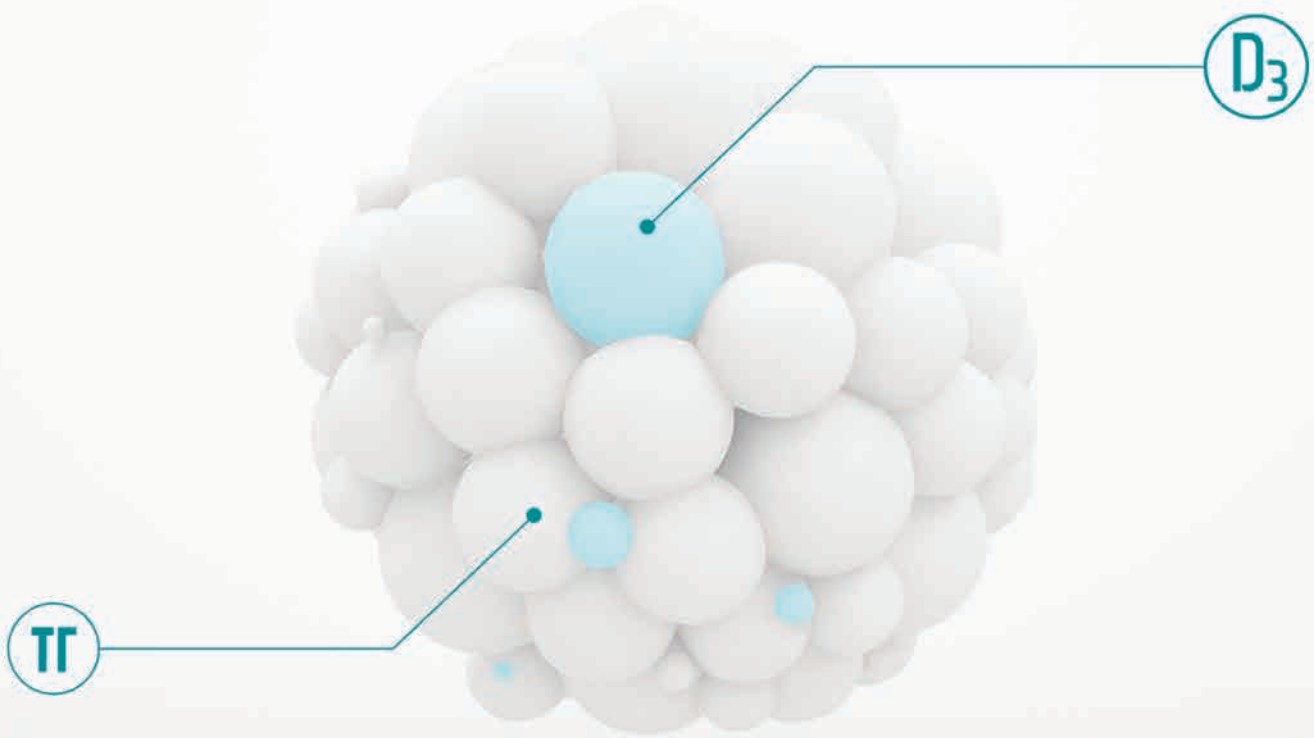
Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

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

НОВИНКА! ДЕТРИМАКС® АКТИВ



ЧИСТЫЙ* масляный раствор
витамина D₃ во флаконе
с удобным дозатором!



* не содержит бензиловый спирт, арахисовое масло, ароматизаторы, красители, подсластители.
D₃ - холекальциферол, ТГ - среднецепочечные триглицериды

UNIPHARM

ООО «Юнифарм», 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, Россия, тел.: +7 (495) 995-77-67
Свидетельство о государственной регистрации: № АМ.01.48.01.003.Р.000113.07.19 от 29.07.2019 г.

UNIPHARM

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ