

# Рациональное применение НПВП в свете клинических рекомендаций и данных новых исследований

О.А.Лесная, Е.И.Русанова, Е.Б.Прокофьева,  
Т.Фрейре да Сильва  
РУДН, Москва

В статье рассматриваются основные аспекты применения нестероидных противовоспалительных средств в современной медицинской практике, проводится обзор российских клинических рекомендаций по рациональному применению НПВП, освещаются актуальные данные проводимых в мире исследований по изучению новых, перспективных свойств препаратов данной группы.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП, нимесулид, ЦОГ, профиль безопасности, оксидативный стресс.

## Rational Use of NSAIDs According to Clinical Guidelines and Data from Recent Studies

O.A.Lesnaya, E.I.Rusanova, E.B.Prokofieva,  
T.Freire da Silva  
RUDN University, Moscow

The article discusses the main aspects of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in current medical practice, reviews Russian clinical guidelines on rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, highlights latest data from worldwide studies on new promising characteristics of this group of drugs.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID, nimesulide, COX, safety profile, oxidative stress.

Несмотря огромное разнообразие препаратов с противовоспалительным, анальгетическим, антипиретическим действием, нестероидные противовоспалительные средства остаются одной из самых востребованных лекарственных групп. Фармакоэкономический анализ российского и зарубежного фармацевтического рынка показывает, что из года в год НПВП сохраняют одну из лидирующих позиций [1], что обусловлено как широким их назначением врачами всех специальностей, так и легкой их доступностью для пациентов в связи с безрецептурным отпуском большинства препаратов этой группы в ряде стран, включая Россию. Более того, большую часть потребителей НПВП составляют люди старше 60 лет, и это количество будет возрастать в связи с неуклонным старением населения развитых стран. Это общемировая тенденция, которая затрагивает и Россию. В Указе Президента РФ №204 от 7 мая 2018 г. поставлена общенациональная цель: увеличить ожи-

даемую продолжительность жизни с 72,7 до 78 лет к 2024 г. Многофакторность этой цели определяется несколькими компонентами, среди которых уровень доходов населения, соблюдение здорового образа жизни, а также эффективность деятельности системы здравоохранения, частью чего является и система лекарственного обеспечения [2, 3].

На современном российском фармацевтическом рынке присутствует около 30 международных непатентованных наименований НПВП, и это не считая генерических препаратов. Роль НПВП в практике врача любой специальности трудно переоценить, однако именно это и создает основную сложность при персонализированном выборе адекватного терапевтического подхода. Принимая решение о назначении НПВП, врач любой специальности сталкивается с серьезной проблемой выбора «польза-риск», что особенно сложно для молодого врача. Несмотря на то, что НПВП используются в клинической практике более 30 лет (например, нимесулид впервые вышел на рынок в 1985 г.) в нашей стране отсутствовала регламентированная система назначения этих препаратов. Так, например, во многих случаях российские врачи предпочитают сразу использовать высокие дозы НПВП, в том числе парентерально, вместо ступенчатого назначения обезболивающих средств, когда в дебюте лечения назначаются безрецептурные анальгетики – низкие дозы НПВП, парацетамол или их комбинация.

Следует отметить, что и в европейских странах, не смотря на политику безопасности применения НПВП Европейского Медицинского Агентства и Клинические руководства ВОЗ по лечению боли, не всегда соблюдается рекомендованная стратегия. Так, согласно обзору 2018 г., в странах Балтии и некоторых скандинавских странах не соблюдается стратегия рационального применения НПВП, остается высоким и даже продолжает увеличиваться применение НПВП, которые Европейское Медицинское Агентство рекомендует ограничить, а применение более безопасных представителей этой группы остается низким [4].

Несомненно, что в зависимости от клинической ситуации применение НПВП имеет свои особенности. Именно лечащему врачу приходится решать вопрос о продолжительности курса лечения, используемых дозах, возможности сочетания с другими лекарственными средствами, оценивать коморбидность пациента. Однако подходы к назначению НПВП, прежде всего рациональный выбор препарата с учетом необходимости профилактики нежелательных реакций, должны базироваться на единых принципах. Необходимость стандартизации подхода к назначению НПВП и стала толчком к созданию российских клинических рекомендаций по рациональному использованию НПВП, которые впервые увидели свет в 2015 г., а в 2018 г. вышло их обновление [5].

Классификация НПВП изменений не претерпела. Можно сказать, что все нестероидные противовоспалительные средства объединены общим механизмом фармакологического действия, а именно блокадой фермента циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), которая приводит к снижению синтеза простагландинов (ПГ) в очаге воспаления или повреждения ткани, и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Табл. 1 дает представление о разнородности химических молекул НПВС, что и дает такое разнообразие лекарственных форм, каждая из которых обладает своими преимуществами (таблетки, свечи, мази, инъекции, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь, как, например, зарегистрированный в России препарат Нимесил) [6].

Химическая группа	Представители
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота, натрия салицилат
Производные пиразолона	Фенилбутазон, азапропазон, клофезон
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин, сулиндак, кеторолак, этодолак
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак, фенклофенак, алклофенак
Производные фенилпропионовой кислоты	Ибупрофен, кетопрофен, напроксен
Производные антраиловой кислоты	Ме-, флу-, мекло-, толфенамовая кислота
Оксиамы, еноловые кислоты	Пироксикам, лорноксикам, мелоксикам
Производные сульфонанилидов	Нимесулид, целекоксиб

Степень селективности к ЦОГ	Название препарата
<b>Неселективные ингибиторы ЦОГ и селективные ингибиторы ЦОГ-1 («традиционные» НПВС)</b>	
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, пироксикам, сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак, ибупрофен, напроксен
Примерно одинаковая селективность к ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
<b>Ингибиторы ЦОГ-2</b>	
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Нимесулид, мелоксикам, этодолак
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб и другие коксибы

Циклооксигеназа-1	Циклооксигеназа-2
Синтезируется в организме непрерывно	В норме клетками не продуцируется
Индукции для синтеза не требуется	Продукция стимулируется провоспалительными цитокинами и факторами роста
Может производиться практически всеми клетками	Вырабатывается только специальными клетками
Концентрация ЦОГ-1 в организме стабильна	Начинает продуцироваться после стимуляции; концентрация нарастает вместе с активностью воспаления
Продуцирует простагландины для поддержания нормальных функций организма. Например: увеличение продукции слизи стенкой желудка, регуляция кислотности желудочного сока, экскреции воды почками, гемостаз	Продуцирует простагландины, участвующие в реализации воспалительного ответа. Например: обуславливает появление боли, лихорадки, повышение сосудистой проницаемости с образованием отеков

Для клинициста очень важным является информация о селективности выбранного НПВП, что определяется способностью препарата воздействовать на циклооксигеназу (ЦОГ) (табл. 2). Представителями селективных НПВП являются два препарата – целекоксиб и эторикоксиб. Ряд российских и зарубежных экспертов выделяют НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ2 – мелоксикам, нимесулид, набуметон и этодолак. Остальные представители этой лекарственной группы относятся к неселективным НПВП [7].

В организме человека присутствует 2 подвида (изофермента) ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 присутствует практически во всех органах и обеспечивает нормальные физиологические процессы (синтез защитной слизи желудка, некоторые этапы кроветворения, фильтрации и реабсорбции в почках). Однако в условиях патологии ЦОГ-1 участвует в развитии воспаления.

ЦОГ-2 в высоких концентрациях обнаруживается в головном мозге, костях, органах женской половой системы, почках; ее синтез существенно увеличивается в условиях воспаления. Считается, что именно ЦОГ-2 принимает участие в синтезе провоспалительных простагландинов, потенцирующих активность медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина), раздражающих болевые рецепторы в очаге воспаления, участвующих в управлении активностью центра тепловой регуляции, способствующих клеточной пролиферации, мутагенезу и деструкции. Высокая активность ЦОГ-2 обнаружена в эпителиальных раковых клетках и атеросклеротических бляшках, где фермент соответственно тормозит есте-

ственные процессы апоптоза и способствует атерогенезу. В табл. 3 представлены основные свойства ЦОГ 1 и ЦОГ 2 [8].

По современным представлениям, положительные терапевтические эффекты НПВС связаны с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов и др.) — с подавлением активности ЦОГ-1. Действительно, среди наиболее широко используемых НПВС препараты, более селективные в отношении ЦОГ-2, чем ЦОГ-1, в 3–4 раза реже вызывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, чем менее селективные.

Таким образом, согласно клинических рекомендаций, применение НПВП показано при широком круге заболеваний и патологических состояний, включая и костно-мышечную боль, и травмы, и послеоперационную боль, и колику, и головные боли, и онкологические заболевания, и гинекологические заболевания.

Что касается выбора дозы, то клинические рекомендации указывают, что все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) при длительном применении имеют равный обезболивающий потенциал, хотя в целом эффективность НПВП зависит от дозы. Использование более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие. Примечательно, что использование инъекционных форм НПВП (в/в и в/м), а также быстрорастворимых препаратов для приема внутрь (в частности, препарата Нимесил) мо-

жет иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта в сравнении с пероральным приемом стандартных препаратов. Хотя однозначных данных о том, что применение НПВП в виде инъекций или быстрорастворимых форм для приема внутрь имеет преимущество перед пероральными формами по выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия при проведении лечения более 1 дня, пока нет.

Как известно, безопасных препаратов нет. Для практического врача важен не сам факт появления нежелательных реакций, а их частота, особенности и возможности профилактики. Клинические рекомендации не только дают информацию о безопасности отдельных нестероидных противовоспалительных препаратов на основании данных рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов, но и предлагают алгоритм расчета риска развития неблагоприятных реакций и меры их профилактики.

Следует согласиться с клиническими рекомендациями в том, что все НПВП могут вызывать нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (диспепсия, язва, кровотечения и перфорация верхних и нижних отделов ЖКТ, ЖДА, обострение и осложнения ВЗК), со стороны ССС (дестабилизацию АГ и сердечной недостаточности, развитие мерцательной аритмии, повышают риск сердечно-сосудистых катастроф (ИМ, ИИ) и сердечно-сосудистой смерти), оказывать негативное влияние на функцию почек и печени, повышать риск кровотечения при хирургических вмешательствах и травматичных медицинских манипуляциях, могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм. Тем не менее, в обзоре 2015 г. [9] указывается, что у 98,4% принимавших нимесулид пациентов, ранее имевших кожно-аллергические и/или бронхоспастические реакции на прием НПВП, повторных аллергических реакций на прием нимесулида отмечено не было.

Однако риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы (ССС) существенно различается при использовании различных НПВП. Так, например, целекоксиб имеет наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений, язв, диспепсии и ЖДА, в том числе у больных с факторами риска, а эторикоксиб реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы, но не желудочно-кишечные кровотечения. Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид реже вызывают диспепсию и бессимптомные язвы, чем неселективные НПВП. Риск развития желудочно-кишечных кровотечений при использовании ацеклофенака, мелоксикама и нимесулида может быть ниже, чем при использовании других неселективных НПВП. Что касается осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, их следует рассматривать как свойственные всем препаратам данной лекарственной группы, риск развития которых зависит от индивидуальных особенностей препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении ЦОГ2.

Для грамотного подбора НПВП клинические рекомендации предлагают использовать Алгоритм назначения НПВП, где учитываются факторы риска (ФР) со стороны ЖКТ и ССС. В первую очередь это язвенный анамнез, кровотечения из ЖКТ, сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови. Все другие ФР, выделяемые некоторыми авторами, ассоциируются с меньшей вероятностью развития осложнений (пожилой возраст (>65 лет), курение, прием глюкокортикоидов и наличие диспепсии в анамнезе). Для определения риска

осложнений со стороны ССС следует использовать шкалу SCORE – оценку суммарного риска смерти от заболеваний ССС в ближайшие 10 лет в зависимости от пола, возраста, курения, АД и уровня холестерина, которая была предложена в 2016 г.

К основным мерам профилактики следует отнести: учет факторов риска, выбор НПВП с более благоприятным профилем безопасности, назначение ингибиторов протонной помпы или ребамипида, диагностику инфекции *H. pylori* и решение вопроса о проведении курса антихеликобактерной терапии, отказ от антитромботических/антикоагулянтных средств для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВП, пациентам, не имеющим для этого определенных показаний.

Как уже отмечалось выше, опыт применения НПВП насчитывает более 30 лет и, казалось бы, вряд ли можно сказать что-то новое об особенностях и свойствах этих препаратов. Тем не менее, эта группа все также остается в фокусе внимания ученых, и каждый год поступают новые данные о неожиданных свойствах некоторых из ее представителей. Так, только за 2018–2019 гг. и только в базе PubMed по запросу «nonsteroidal anti-inflammatory drugs» обнаруживается 18 593 работы, из них 1295 посвящены ибупрофену, 2836 – парацетамолу, 70 – нимесулиду, 54 – диклофенаку.

Е. Caiazzo и соавт. говорят о том, что существует много доказательств того, что нимесулид имеет совершенно особенный фармакологический профиль, не похожий на профиль других с-НПВП, что выражается иными молекулярными механизмами, помимо ингибирования ЦОГ-2. А эффективность нимесулида как противовоспалительного агента зависит от широкого спектра реакций, включая воздействие на иммунные и неиммунные клетки. Последние данные говорят о роли циклического аденозинмонофосфата в противовоспалительном действии нимесулида. Дальнейшие исследования в этом направлении дадут новые терапевтические цели и подходы [10].

Работы в этом направлении ведутся, например, Z. Yang и соавт. [11]. Ученые работают над изучением эффектов нимесулида при остром легочном повреждении у мышей с тяжелым острым панкреатитом. Как известно острое легочное повреждение является одним из наиболее частых осложнений тяжелого острого панкреатита, приводящим к смерти в 30–40% случаев. Было продемонстрировано, что нимесулид способен оказывать защитный эффект на легочную ткань при остром тяжелом панкреатите за счет подавления воспалительного ответа и экспрессии ЦОГ-2, а это, в свою очередь, может повысить выживаемость при данной патологии.

Большой интерес представляют работы по изучению противовоухоловой активности НПВП. Например, в исследовании M. Chu и соавт. [12] воздействие нимесулида на пролиферацию и апоптоз клеток панкреатического рака было изучено с целью выяснения потенциальных ассоциированных с PTEN эффектов нимесулида. Было продемонстрировано, что нимесулид может вызывать апоптоз и угнетать рост клеток панкреатического рака путем активизации экспрессии PTEN, что указывает на способность нимесулида предотвращать ангиогенез опухоли.

Эти данные находят подтверждение и в работе M. Catarro и соавт. [13], где показаны противоопухолевые эффекты нимесулида на основании обзора многочисленных исследований, проводимых в данном направлении.

Также в 2019 г. было опубликовано интересное экспериментальное исследование С. Turkler и соавт. [14].



Кетамин является широко используемым в медицинской практике препаратом. Использование высоких доз кетамина может вызывать такие осложнения, как тахикардия и повышение артериального давления, что может влиять на функцию миокарда. Эти эффекты связывают со способностью кетамина вызывать гиперпродукцию катехоламинов. А чрезмерная продукция катехоламинов, в свою очередь, ведет к оксидативному повреждению тканей. В данном исследовании изучалось содержание малондиальдегида, миелопероксидазы, глутатиона и супероксид дисмутазы в тканях яичников и матки крыс. Оказалось, что после назначения кетамина в тканях яичников и матки крыс снижались уровни глутатиона и супероксид дисмутазы и увеличивались уровни малондиальдегида и миелопероксидазы. Однако при добавлении нимесулида наблюдалось снижение повышенных уровней малондиальдегида и миелопероксидазы. Кроме того, оказалось, при назначении нимесулида не страдали толщина эндометрия и миометрия. Таким образом, были продемонстрированы антиоксидантные свойства нимесулида, которые могут помочь защитить репродуктивные органы женщин, получающих по той или иной причине кетамин.

Таким образом, нестероидные противовоспалительные средства по-прежнему остаются одними из самых востребованных групп препаратов среди врачей всех специальностей. Несомненно, что столь широкое их распространение требует регламентирования и контроля, целям чего и служат выпущенные в 2015 г. и обновленные в 2018 г. Клинические рекомендации по рациональному применению нестероидных противовоспалительных средств. Знание этих клинических рекомендаций должно стать обязательным для врачей всех специальностей, что позволит снизить заболеваемость и смертность среди пациентов. Несмотря на огромный опыт и знания, накопленные о нестероидных противовоспалительных препаратах, эта группа все также остается в фокусе внимания ученых, и каждый год поступают новые данные о неожиданных свойствах некоторых из ее представителей. В частности представляются интересными и перспективными исследования в области антиоксидантной и противоопухолевой активности НПВП. Это открывает новые горизонты и перспективы применения нестероидных противовоспалительных препаратов на современном этапе развития медицины.

## Литература

1. Данные агентства IQVIA: Доступно по ссылке <https://www.iqvia.com/our-customers/pharmaceutical-manufacturers/>. / Dannye agentstva IQVIA: Dostupno po ssylke <https://www.iqvia.com/our-customers/pharmaceutical-manufacturers/>. [in Russian]
2. Улумбекова Г.Э., Калашникова А.В. Подходы к формированию концепции национальной лекарственной политики. Часть 1. Анализ рынка лекарственных препаратов в РФ. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2018. – №4. – С. 53–75. / Ulumbekova G.E., Kalashnikova A.V. Podkhody k formirovani kontseptsii natsional'noj lekarstvennoj politiki. Chast' 1. Analiz rynka lekarstvennykh preparatov v RF. ORGZDRAV: novosti, mneniya, obucheniye. Vestnik VShOUZ. 2018; 4: 53–75. [in Russian]
3. Журавлева М.В.. Актуальные вопросы применения нестероидных противовоспалительных препаратов: акцент на безопасности нимесулидов. Consilium Medicum. Неврология и ревматология. (Прил.). – 2012. – №2. – С. 95–100. / Zhuravleva M.V. Aktual'nye voprosy primeneniya nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov: aktsent na bezopasnosti nimesulidov. Consilium Medicum. Nevrologiya i revmatologiya. (Pril.). 2012; 2: 95–100. [in Russian]
4. Skaistė Kasciuškevičiūtė, Gintautas Gumbrevičius, Aušra Vendzelytė, Arunas Ščiupokas, Kęstutis Petrikonis, Edmundas Kaduševičius. Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An Observational Study. Medicina. 2018; 54: 30. doi:10.3390/medicina54020030.
5. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (прил. 1). – С. 1–29. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., Martynov A.I. Ratsional'noe ispol'zovanie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018; 56 (1): 1–29. [in Russian]
6. Стуров Н.В., Кузнецов В.И. Клинико-фармакологическая характеристика НПВС. Земский врач. – 2011. – №1. – С. 11–13. / Sturov N.V., Kuznetsov V.I. Kliniko-farmakologicheskaya kharakteristika NPVS. Zemskij vrach. – 2011. – №1. – S. 11–13.
7. Лесная О.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: 30 лет на пике актуальности. – Трудный пациент. – 2018. – Т. 16. – №11. – С. 45–49. / Lesnaya O.A. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: 30 let na pike aktual'nosti. Trudnyj patsient. 2018; 16: 11: 45–49. [in Russian]
8. Курсов С.В., Никонов В.В. Циклооксигеназа: физиологические эффекты, действие ингибиторов и перспективы дальнейшего использования парацетамола (аналитический обзор). Медицина неотложных состояний. – 2016. – №5 (76). – С. 27–35. / Kursov S.V., Nikonov V.V. Tsiklooksigenaza: fiziologicheskie efekty, dejstvie ingibitorov i perspektivy dal'nejshego ispol'zovaniya parasetamola (analiticheskij obzor). Meditsina neotlozhnykh sostoyanij. 2016; 5 (76): 27–35. [in Russian]
9. Каратеев Е.А., Журавлева М.В. Анализ спонтанных сообщений российских врачей о неблагоприятных реакциях, возникших на фоне приема нимесулида: гепатотоксические осложнения очень редки. Эффективная фармакотерапия. – 2015. – 21. – С. 4–12. / Karateev E.A., Zhuravleva M.V. Analiz spontannykh soobshchenij rossijskikh vrachej o neblagopriyatnykh reaktsiyakh, voznikshikh na fone priema nimesulida: gepatotoksicheskie oslozhneniya ochen' redki. Effektivnaya farmakoterapiya. 2015; 21: 4–12. [in Russian]
10. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? Eur J Pharmacol. 2019 Apr 5; 848: 105–111. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044. Epub 2019 Jan 25.
11. Yang Z., Ji W., Li M., Qi Z., Huang R., Qu J., Wang H., Wang H. Protective effect of nimesulide on acute lung injury in mice with severe acute pancreatitis. Am J Transl Res. 2019 Sep 15; 11 (9): 6024–6031. eCollection 2019.
12. Chu M., Wang T., Sun A., Chen Yu. Nimesulide inhibits proliferation and induces apoptosis of pancreatic cancer cells by enhancing expression of PTEN. Experimental And Therapeutic Medicine. 2018; 16: 370–376.
13. Catarro M., Serrano J.L., Ramos S.S., Silvestre S., Almeida P. Nimesulide analogues: From anti-inflammatory to antitumor agents. Bioorg Chem. 2019 Jul; 88: 102966. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.102966. Epub 2019 Apr 30.
14. Turkler C., Onat T., Yildirim E., Kaplan S., Yazici G.N., Mammadov R., Sunar M.. Can the negative effects of ketamine abuse on female genital organs be prevented by nimesulide? An experimental study. Gen. Physiol. Biophys. 2019; 38: 427–434.

## Сведения об авторах:

**Лесная Олеся Анатольевна** – ассистент кафедры общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва

**Русанова Екатерина Ивановна** – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва

**Прокофьева Екатерина Борисовна** – к.м.н., ассистент кафедры общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва

**Фрейре Да Сильва Тиаго** – ассистент кафедры общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва