

Лечащий Врач

The Lechaschi Vrach Journal

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 26 № 4 2023



АЛЛЕРГОЛОГИЯ



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Преимущества эбастина с позиций клинической фармакологии
- Когнитивные дисфункции у пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию с дыхательной недостаточностью • Гуморальная регуляция пищевого поведения: устоявшиеся и новые концепции

Актуальная тема

- Эффективность современной хондропротективной терапии
- Терапия пациентов с поствирусным синдромом и синдромом хронической усталости • Препараты урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета • Обзор визуализирующих методов исследования в диагностике стабильной ишемической болезни сердца • Дифференциальная диагностика острых респираторных инфекций в условиях смешанной циркуляции

Издается с 1998 года

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

ISSN 1560 5175



Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

Урсодезоксихолевая кислота

Урсофальк®

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**



**Референтный препарат УДХК
в Европе, США и России¹**



Капсулы 250 мг



Таблетки 500 мг



Суспензия 250 мг/5 мл

- Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени
- Три лекарственных формы для оптимального подбора режима терапии
- Производится только на европейских заводах из высококачественной итальянской субстанции



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии



¹ Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Первичный билиарный холангит. – М., 2017. – С. 39.

Medical Journal Лечащий Врач

16+

Научно-практический журнал «Лечащий Врач» — профессиональное медицинское издание, в котором публикуются научно-практические статьи ведущих специалистов России и стран СНГ. Цель журнала как центра общения ученых из бывших советских республик: информировать профессиональное сообщество — практикующих врачей, медицинских работников, студентов медицинских ВУЗов и руководителей медицинских учреждений — о достижениях медицинской науки на территориях, входивших в состав бывшего СССР, способствовать формированию новых перспективных исследований, образованию и становлению научных работников и практикующих специалистов как в России, так и в странах СНГ.

Издается с 1998 года

ТОМ 26 № 4 2023

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремоухов,

д. м. н., профессор

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гируцкая, Lvrach@osp.ru

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР Марина Чиркова

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Ирина Ковалёва

КОРРЕКТОР Наталья Данилова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА Татьяна Кыртикова

Телефон: (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

<https://journal.lvrach.ru/>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ Галина Блохина

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА Денис Самсонов

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, комн. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© ООО «Издательство «Открытые Системы», 2023

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

ISSN печатной версии — 1560 5175

ISSN электронной версии — 2687 1181

Дата выхода в свет — 12.04.2023 г.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Каталог «Подписные издания», официальный каталог Почты России — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, тел.: (499) 703-18-54 (доб. 341), lana@osp.ru

Юлия Патронова, тел.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

МАРКЕТИНГ

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано по заказу ООО «НЬЮ ПРИНТ» в типографии ОАО «Альянс

«Югполиграфиздат» 400001, г. Волгоград, ул. КИМ, 6. Тел.: (8442) 26-60-10

Заказ № 3295/2576нп

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение статей журнала «Лечащий врач» допускается в соответствии

с условиями лицензии Creative Commons BY-NC-ND 4.0.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

Has been published since 1998

VOL. 26 № 4 2023

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov,

Dr. of Sci (Med), Professor

EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru

COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova

SCIENTIFIC EDITOR Irina Kovaleva

CORRECTOR Nataliya Danilova

COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrtikova

Tel.: +7 (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

<https://journal.lvrach.ru/>

PROMOTION DEPARTMENT Galina Blokhina

HEAD OF PROJECT Denis Samsonov

FOUNDER AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC

Address of the founder and editorial office: 3, of. 13, Dobrolyubovapr-d, Build. 3

Moscow, 127254, Russia

Correspondence address: Russia, 123056, Moscow, PO Box 82

© 2023 Open Systems Publishing House LLC

All rights reserved.

The journal was registered with Roskomnadzor on 06/05/2015.

Certificate of Registration of Print Media № ФС77-62007

ISSN (print) — 1560 5175

ISSN (online) — 2687 1181

Release date — 12.04.2023

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended the Higher Certification Committee

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI), has an impact factor.

Subscription indices:

Catalog «Subscription editions», the official catalog of the Russian Post — П1642

DEPARTMENT OF ADVERTISING

Svetlana Ivanova, Tel.: (499) 703-18-54 (ext. 341), lana@osp.ru

Julia Patronova, Tel.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printed by order of LLC «N'YU PRINT» in the printing house of JSC «Al'yans

«Yugpoligrafizdat» 6 KIM st., Volgograd, 400001, Russia. Tel.: (8442) 26-60-10

Order No. 3295/2576нп

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

The opinion of the editorial board may not coincide with the opinion of the authors.

The editors reserve the right to proofreading, editing and shortening of texts.

The editors are not responsible for the content of advertising materials.

Reproduction of articles from the Lechaschi Vrach journal is permitted under the terms of the Creative Commons BY-NC-ND 4.0 license.

PRESIDENT MICHAEL Borisov

DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina

COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

Лечащий Врач

ТОМ 26 № 4 2023

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Аллергология

Allergology



Психоневрология

Psychoneurology



6 Достижения, события, факты

6 Achievements, developments, facts

7 Преимущества эбастина с позиций клинической фармакологии/

Д. Ю. Ивкин, А. Ю. Гришина, А. Г. Петрова, Е. В. Москалева,

Н. О. Селизарова

7 Benefits of ebastine from the position of clinical pharmacology/

D. Yu. Ivkin, A. Yu. Grishina, A. G. Petrova, E. V. Moskaleva,

N. O. Selizarova

17 Когнитивные дисфункции у пациентов, перенесших коронавирусную

пневмонию с дыхательной недостаточностью/ А. О. Михайлов,

С. А. Сокотун, Е. С. Мачтарева, Н. Г. Плехова, С. Н. Бениова,

А. И. Симакова, А. С. Бедарева

17 Cognitive dysfunctions in patients after coronavirus pneumonia

with respiratory insufficiency/ A. O. Mikhailov, S. A. Sokotun,

E. S. Machtareva, N. G. Plekhova, S. N. Beniova, A. I. Simakova,

A. S. Bedareva

23 Гуморальная регуляция пищевого поведения: устоявшиеся и новые

концепции/ Е. А. Лялюкова, З. А. Беслангурова, А. Я. Чамокова,

А. А. Халаште, Ю. Ю. Мигунова

23 Humoral regulation of eating behavior: established and new concepts/

E. A. Ljaljukova, Z. A. Beslangurova, A. Ya. Chamokova, A. A. Halashte,

Yu. Yu. Migunova

Актуальная тема

Topical theme

- 29 Эффективность современной хондропротективной терапии у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ассоциированными с болевым синдромом в нижней части спины/ Н. В. Яковлева**
-
- 29 The effectiveness of modern chondroprotective therapy in patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine associated with pain in the lower back/ N. V. Yakovleva**
-
- 36 Комплексная терапия пациентов с поствирусным синдромом и синдромом хронической усталости/ А. С. Карабаева**
-
- 36 Complex therapy of patients with postviral syndrome and chronic fatigue syndrome/ A. S. Karabayeva**
-
- 40 Препараты урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета/ У. А. Халилова, В. В. Скворцов**
-
- 40 Ursodeoxycholic acid preparations in the complex treatment of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus/ U. A. Khalilova, V. V. Skvortsov**
-
- 48 Обзор визуализирующих методов исследования, применяемых в диагностике стабильной ишемической болезни сердца/ И. В. Тарасова, А. Л. Вёрткин, В. А. Кожушков, И. А. Кожушков, Н. Е. Чеботарь, Э. М. Гейдарова**
-
- 48 Overview of imaging methods used in the diagnosis of stable coronary artery disease/ I. V. Tarasova, A. L. Vertkin, V. A. Kozhushkov, I. A. Kozhushkov, N. E. Chebotar, E. M. Geidarova**
-
- 57 Дифференциальная диагностика острых респираторных инфекций в условиях смешанной циркуляции/ Ж. Б. Понежева, А. Н. Турапова, А. Р. Маржохова, С. Б. Яцышина, Ю. Н. Хлыповка, А. А. Плоскирева**
-
- 57 Differential diagnosis of acute respiratory infections in mixed circulation/ Zh. B. Ponezheva, A. N. Turapova, A. R. Marzhokhova, S. B. Yatsyshina, Yu. N. Khlypovka, A. A. Ploskireva**
-
- 64 Последипломное образование**
-
- 64 Postgraduate education**
-

Alma-mater

РОССИЯ

М. Б. Анциферов, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный врач ГБУЗ Эндокринологический диспансер ДЗМ (Москва, Россия)
О. И. Аполихин, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина (Москва, Россия)
Н. Г. Астафьева, д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
В. А. Ахмедов, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
Д. Р. Ахмедов, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней им. академика Г. П. Руднева ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России (Махачкала, Россия)
Е. Б. Башнина, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии им. акад. В. Г. Баранова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
С. В. Бельмер, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. А. Бокова, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)
Н. В. Болотова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детского эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России (Саратов, Россия)
Н. И. Брикко, д. м. н., профессор, академик РАН, академик РАМТН, академик МАИ, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Ю. Я. Венгеров, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
А. Л. Вёрткин, д. м. н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, ННПО скорой медицинской помощи (Москва, Россия)
Г. В. Волгина, д. м. н., профессор кафедры нефрологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Ю. А. Галимова, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета ФБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
Н. А. Гелпе, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
И. В. Друк, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
М. И. Дубровская, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В. А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. М. Желтикова, д. б. н., заведующая лабораторией экологической биотехнологии ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова (Москва, Россия)
Н. В. Зильберберг, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИД-ВНИ (Екатеринбург, Россия)
И. В. Зорин, д. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (Оренбург, Россия)
С. Н. Зоркин, д. м. н., профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, заведующий урологическим отделением с группами репродуктологии и трансплантации, главный научный сотрудник ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России (Москва, Россия)
С. Ю. Калинин, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
А. В. Караулов, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Г. Н. Кареткина, к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Е. П. Карпова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии им. проф. Б. В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
Е. А. Климова, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Н. Г. Колосова, к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
П. В. Кохир, д. м. н., заведующий лабораторией иммунозависимых дерматозов ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Е. И. Краснова, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск, Россия)
В. Н. Кузьмин, д. м. н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)
М. Л. Кукушкин, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИ ОП (Москва, Россия)
О. С. Левин, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
О. М. Лесняк, д. м. н., профессор кафедры семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
М. А. Ливзан, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней, ректор ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
И. В. Маев, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Е. Ю. Майчук, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Г. А. Мельниченко, д. м. н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (Москва, Россия)
А. А. Мамедов, д. м. н., профессор кафедры стоматологии детского возраста ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Д. Ш. Мачарадзе, д. м. н., профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

З. Ш. Ашуров, д. м. н., профессор, директор РСНПМЦ наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ТМА, главный нарколог Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
В. З. Жалалова, доцент кафедры Фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института (Ташкент, Узбекистан)
Ч. Р. Рагимов, д. м. н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов

С. Н. Мехтиев, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
О. Н. Минущкин, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)
А. М. Мкртумян, д. м. н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Т. Е. Морозова, д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ, заведующая кафедрой общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Ч. Н. Мустафин, к. м. н., доцент кафедры радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
Ю. Г. Мухина, д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. ак. В. А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
Л. С. Намазова-Баранова, д. м. н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России (Москва, Россия)
Е. Л. Насонов, д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель НИИР им. В. А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
С. В. Недогода, д. м. н., профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (Волгоград, Россия)
Г. И. Нецаева, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО ОмГМУ Минздрава России (Омск, Россия)
А. А. Новик, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)
И. И. Овчаренко, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
А. Ю. Овчинников, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
В. Н. Прилепская, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России (Москва, Россия)
В. А. Ревякина, д. м. н., профессор, заведующая отделением аллергологии ФГБНУ ФИЦ ПБ (Москва, Россия)
Е. Б. Рудикова, д. м. н., профессор кафедры АГиП ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России (Москва, Россия), научный консультант отделения ВРТ ГБУЗ МО МОПЦ (Балашиха, Россия)
В. М. Свистушкин, д. м. н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
А. И. Синоплинников, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия)
В. И. Скорцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель ФМБА России (Москва, Россия)
А. С. Скотников, к. м. н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
В. В. Смирнов, д. м. н., профессор кафедры педиатрии им. ак. М. Я. Студеникина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
В. М. Студеникин, д. м. н., профессор, академик РАН и МАЕ, ООО НПЦМЦ «Дрим Клиник» (Москва, Россия)
Ю. Л. Солдатский (Москва), д. м. н., профессор кафедры оториноларингологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, заведующий отделением оториноларингологии ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ (Москва, Россия)
Л. Г. Турбина, д. м. н., профессор кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)
Н. В. Торопцова, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Минздрава России на базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)
Е. Г. Филатова, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)
Н. В. Чичасова, д. м. н., профессор кафедры ревматологии НИИР им. В. А. Насоновой (Москва, Россия)
А. Г. Чучалин, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)
М. Н. Шаров, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней СФ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
В. Ю. Шило, к. м. н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
Л. Д. Школьников, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)
П. Л. Шербаков, д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России (Москва, Россия)
Л. А. Щеплягина, д. м. н., профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ (Москва, Россия)
П. А. Щеплев, д. м. н., профессор кафедры урологии ФК МР ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия), главный уролог Московской области
Н. Д. Ющук, д. м. н., профессор, академик РАН, Президент ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (Москва, Россия)

полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
А. Ш. Иноятов, д. м. н., профессор, заместитель министра здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)
Н. Фатулина, д.м.н., профессор, директор института наук здоровья Медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)
В. Феигина, д. м. н., доцент кафедры педиатрии Раттерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

Editorial board

RUSSIA

M. B. Antsiferov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)

O. I. Apolikhin, Dr. of Sci (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)

N. G. Astafieva, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Clinical Immunology and Allergology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

V. A. Akhmedov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

D. R. Akhmedov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases named after Academician G.P. Rudnev, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Russia)

E. B. Bashnina, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

S. V. Belmer, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. A. Bokova, Dr. of Sci (Med), Prof., Department of Pediatrics Faculty of Improvement of Doctors, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Bolotova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

N. I. Briko, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Yu. Ya. Vengerov, Dr. of Sci (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

A. L. Vertkin, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. V. Volgina, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Yu. A. Gallyamova, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

N. A. Geppe, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

I. V. Druk, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

M. I. Dubrovskaya, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics, acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. M. Zhetikova, Dr. of Sci (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)

N. V. Zilberberg, Dr. of Sci (Med), Prof., Deputy Director for Research, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)

I. V. Zorin, Dr. of Sci (Med), Prof., Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

S. N. Zorkin, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, Head of the Urology Department with Reproductology and Transplantation Groups, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)

S. Yu. Kalinchenko, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

A. V. Karaulov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

G. N. Karetkina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. P. Karpova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. Shervygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

E. A. Klimova, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

N. G. Kolosova, MD., Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

P. V. Kolkhir, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Laboratory of Immuno-Dependent Dermatoses, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

E. I. Krasnova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

V. N. Kuzmin, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

M. L. Kukushkin, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Laboratory for Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow, Russia)

O. S. Levin, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with a course of reflexology and manual therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

O. M. Lesnyak, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)

M. A. Livzan, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

I. V. Maev, Dr. of Sci (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. Yu. Maichuk, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. A. Melnichenko, Dr. of Sci (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)

A. A. Mamedov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

D. Sh. Macharadze, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

S. N. Mekhtiev, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

O. N. Minushkin, Dr. of Sci (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

FOREIGN COUNTRIES

Z. Sh. Ashurov, Dr. of Sci (Med), Prof., Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy, Chief Narcologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

V. Z. Jalalova, the docent of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department in the Bukhara State Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)

A. M. Mkrtumyan, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Endocrinology and Diabetology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

T. E. Morozova, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases of the Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of General Medical Practice Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Ch. N. Mustafin, MD, Associate Professor at the Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Yu. G. Mukhina, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Hospital Pediatrics, ac. V. A. Tabolina, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

L. S. Namazova-Baranova, Dr. of Sci (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Freelance Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

E. L. Nasonov, Dr. of Sci (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific director of the Research Institute V. A. Nasonova, Head of the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

S. V. Nedogoda, Dr. of Sci (Med), Prof., Vice-rector for the development of regional health care and clinical work, head of the Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

G. I. Nechaeva, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

G. A. Novik, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Pediatrics named after prof. I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy (St. Petersburg, Russia)

S. I. Ovcharenko, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Faculty Therapy No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. Yu. Ovchinnikov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

V. N. Prilepskaya, Dr. of Sci (Med), Prof., Deputy Director for Research Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

V. A. Revyakina, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Allergology at the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

E. B. Rudakova, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia), scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies MO Moscow Regional Perinatal Center (Moscow, Russia)

V. M. Svishtshkin, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. I. Sinopalnikov, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Department of Pulmonology at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

V. I. Skvortsova, Dr. of Sci (Med), Head of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

A. S. Skotnikov, C. M. Sc., Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

V. V. Smirnov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Pediatrics named after Academician M. Ya. Studenikin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

V. M. Studenikin, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Dream Clinic (Moscow, Russia)

Yu. L. Soldatsky, D. M. Sc., Prof. of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Otorhinolaryngology, The Morozov Children's hospital (Moscow, Russia)

L. G. Turbina, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Neurology, Faculty of Advanced Training for Doctors, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Toroptsova, Dr. of Sci (Med), Prof., Head of the Laboratory of Osteoporosis of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for the Prevention of Osteoporosis of the Ministry of Health of Russia on the basis of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

E. G. Filatova, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

N. V. Chichasova, Dr. of Sci (Med), Professor at the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. G. Chuchalin, Dr. of Sci (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

M. N. Sharov, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

V. Yu. Shilo, MD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

L. D. Shkolnik, Dr. of Sci (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

P. L. Scherbakov, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

L. A. Scheplyagina, Dr. of Sci (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

P. A. Scheplev, Dr. of Sci (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region.

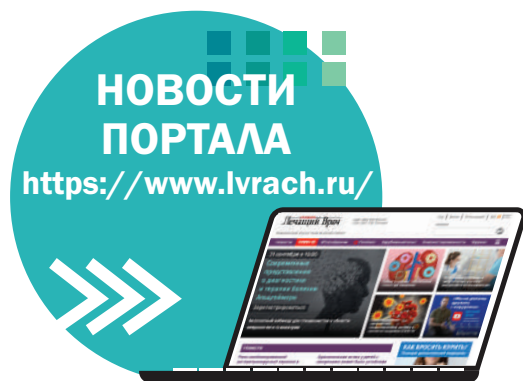
D. Yuschuk, Dr. of Sci (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Ch. R. Ragimov, Dr. of Sci (Med), Prof., President of the Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

A. Sh. Inoyatov, Dr. of Sci (Med), Prof., Deputy Minister of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

N. Fatkulina, Dr. of Sci (Med), Director of Institute of Health Sciences Medical Faculty of Vilnius University (Vilnius, Lithuania)

V. Feigina, Dr. of Sci (Med), Associate Professor, Department of Pediatrics, Rutgers University, Robert Wood Johnson School of Medicine, Member of the International Association of Pediatric



И вновь про COVID-19.

При всем желании врачей и пациентов забыть пандемию коронавирусной инфекции ее последствия не предоставляют такой возможности.

• Считается, что иммунная и воспалительная реакции после инфекции могут изменять метаболизм липопротеинов печени и приводить к снижению их уровня с последующим компенсаторным увеличением после выздоровления. Результаты исследования на эту тему опубликованы в журнале *The Lancet*, резюме — в новостном разделе нашего портала. Результаты другого исследования из реальной клинической практики показали, что нелеченый синдром обструктивного апноэ сна связан с повышением риска заражения коронавирусной инфекцией и развитием осложнений, в особенности

у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями дыхательных путей. Кроме того, у пациентов с этим синдромом отмечается высокая экспрессия рецептора АПФ-2, который является молекулярной мишенью для вируса SARS-CoV-2. Полученные данные позволяют расценивать таких пациентов как группу высокого риска.

• Глобальный анализ контролируемых исследований от *The Lancet* показал, что люди с гибридным иммунитетом характеризуются самым высоким уровнем защиты от инфекции. Гибридный иммунитет возникает в том случае, если пациент перенес инфекцию и при этом был вакцинирован (или в обратном порядке). Одним из наиболее распространенных вопросов во время пандемии стала неопределенность по поводу необходимости повторной вакцинации после перенесенного заболевания. Полученные данные еще раз подчеркивают важность своевременной вакцинации против COVID.

• Усилиями ученых вирусы не всегда представляются исключительным злом и могут быть использованы в благих целях. В силу высокой контагиозности герпесвирусы, а именно вирусные векторы, применяются для доставки различных генов в клетки организма. В многоцентровом клиническом исследовании I фазы ученые использовали генетически модифицированный

вирус простого герпеса для лечения солидных опухолей в виде монотерапии и в комбинации с иммунотерапевтическим препаратом. Лечение продемонстрировало хорошую переносимость и устойчивый системный ответ у пациентов с трудноизлечимыми опухолями, резистентными к другим видам терапии.



Про капсулу здоровья.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) — строительный материал для клеточных мембран, сетчатки, нервных клеток и даже мозга. Однако по статистике дефицит потребления омега-3 ПНЖК встречается примерно у 80% россиян. На сегодняшний день оптимальной концентрацией для суточного приема считается 950 мг, именно такую концентрацию содержит Тройная Омега-3 950 ЭПГ и ДГК от Solgar в каждой капсуле. Для его производства используется рыбий жир глубоководных рыб холодных морей, а метод молекулярной дистилляции помогает очистить его от солей тяжелых металлов.

«Лечащий врач» активно осваивает новые пространства и форматы. Теперь у нас есть телеграм-канал, где публикуется вся актуальная информация (и даже больше)



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ!

Мультидисциплинарная дискуссия врачей

Здоровье сосудов и не только обсуждали на ярком ток-шоу. Оно было посвящено 30-летию препарата Вессел Дуэ Ф в России

Ток-шоу под общим названием «Все для фундаментальной защиты сосудов» получилось интересным и очень содержательным. Среди спикеров были Ю. М. Стойко, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, д.м.н., главный хирург, В. Е. Барин, д.м.н., профессор кафедры хирургии Центральной государственной медицинской академии УДП РФ, заведование Клинической больницы № 1 УДП РФ, С. М. Маркин,

флеболог, сосудистый хирург, руководитель центра флебологии клинической больницы РАН, С. М. Сучков, д.м.н., президент ассоциации флебологов России, профессор кафедры сердечно-сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики Рязанского университета, М. А. Виноградова, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, основатель направления «Акушерская гематология». Докладчики отметили высокую эффективность при применении сулодексида в хирургической и акушерской практике при сосудистых нарушениях, микро- и макроангиопатиях, заболеваниях

вен и артерий. А после докладов Э. В. Вартачан, профессор кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Пирогова поделилась хорошими результатами использования препарата при ведении беременностей после ЭКО.



Преимущества эбастина с позиций клинической фармакологии

Д. Ю. Ивкин^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-9273-6864, dmitry.ivkin@pharminnotech.com

А. Ю. Гришина¹, ORCID: 0000-0003-2448-513X, grishina.anna@pharminnotech.com

А. Г. Петрова³, ORCID: 0000-0002-7965-8061, rudial75@gmail.com

Е. В. Москалева³, ORCID: 0000-0003-4196-0713, mkatena@gmail.com

Н. О. Селизарова¹, ORCID: 0000-0003-4826-2416, natalia.selizarova@pharminnotech.com

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена; 191186, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Мойки, 48

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Резюме. В статье рассмотрены данные о фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности и безопасности эбастина, представлены обзоры наиболее значимых клинических исследований при лечении аллергических заболеваний (аллергический ринит, крапивница) и сравнительных исследований с другими антигистаминными препаратами, имеющимися в арсенале современного практического врача. Данные множественных доклинических и клинических исследований, представленные в отечественных и зарубежных источниках, позволяют широко продемонстрировать его эффективность и безопасность. Эбастин характеризуется как препарат с достаточно высоким профилем безопасности из-за отсутствия седативного, атропиноподобного и кардиотропного эффектов, тахифилаксии и взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также влияния на способность управления автотранспортом и сложными механизмами. Фармакокинетические свойства эбастина характеризуют препарат как высокоселективный H₁-гистаминоблокатор длительного действия, который можно принимать вне зависимости от приема пищи. Высокая терапевтическая эффективность эбастина при лечении различных аллергических заболеваний и состояний подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. В том числе рассмотрена эффективность препарата при длительных курсах терапии: эбастин при приеме в течение 1 года сохраняет свою антигистаминную активность, что делает возможным назначение препарата в течение 3-12 месяцев. Антигистаминный и противовоспалительный эффекты эбастина позволяют купировать основные симптомы аллергии, а также першение в горле, приступы кашля, нарушения обоняния и шелушение кожи. Таким образом, антигистаминный препарат эбастин обладает фармакологическими характеристиками с высокой степенью соответствия требованиям к идеальному антигистаминному препарату.

Ключевые слова: аллергические заболевания, антигистаминные препараты, гистамин, эбастин, каребастин, эффективность, безопасность, антигистаминные препараты второго поколения, гиперчувствительность, аллергический ринит.

Для цитирования: Ивкин Д. Ю., Гришина А. Ю., Петрова А. Г., Москалева Е. В., Селизарова Н. О. Преимущества эбастина с позиций клинической фармакологии // Лечащий Врач. 2023; 4 (26): 7-16. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.001

Benefits of ebastine from the position of clinical pharmacology

Dmitry Yu. Ivkin^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-9273-6864, dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Anna Yu. Grishina¹, ORCID: 0000-0003-2448-513X, grishina.anna@pharminnotech.com

Alla G. Petrova³, ORCID: 0000-0002-7965-8061, rudial75@gmail.com

Ekaterina V. Moskaeva³, ORCID: 0000-0003-4196-0713, mkatena@gmail.com

Natalia O. Selizarova¹, ORCID: 0000-0003-4826-2416, natalia.selizarova@pharminnotech.com

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Prof. Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Herzen Russian State Pedagogical University; 48 Moika River Embankment, Saint Petersburg, 191186, Russia

³ Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russia

Abstract. The article reviews data on pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of ebastine, presents reviews of the most significant clinical trials in the treatment of allergic diseases (allergic rhinitis, urticaria) and comparative studies with other antihistamine

drugs available in the arsenal of a modern practical doctor. Data of multiple preclinical and clinical trials presented in domestic and foreign sources allow to demonstrate its effectiveness and safety widely. Ebastin is characterized as medicine with high enough safety profile due to absence of sedative, atropine-like and cardiotropic effects, absence of tachyphylaxis and interaction with other medicines, absence of influence on ability to drive motor transport and complicated mechanisms. Pharmacokinetic properties of ebastine characterize the drug as a highly selective H1-histamine-blocker of long action, which can be taken regardless of meals. High therapeutic efficacy of ebastine in treatment of various allergic diseases and conditions has been confirmed by numerous clinical studies. Including the effectiveness of the drug in long-term courses of therapy, ebastin when taken for 1 year retains its antihistamine activity, which makes it possible to prescribe the drug for 3-12 months. Antihistamine and anti-inflammatory effects of ebastine allow to stop the main symptoms of allergy, as well as throat fart, coughing fits, olfactory disorders and skin peeling. Thus, the antihistamine drug ebastine has pharmacological characteristics with a high degree of compliance with the requirements for an "ideal" antihistamine drug.

Keywords: allergic diseases, antihistamines, histamine, ebastine, karebastine, efficacy, safety, second generation antihistamines, hypersensitivity, allergic rhinitis.

For citation: Ivkin D. Yu., Grishina A. Yu., Petrova A. G., Moskaleva E. V., Selizarova N. O. Benefits of ebastine from the position of clinical pharmacology // *Lechaschi Vrach.* 2023; 4 (26): 7-16. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.001

Антигистаминные препараты широко используются в клинической практике для лечения различных проявлений аллергии. Принято считать, что представители этой группы лекарственных средств ослабляют действие гистамина за счет влияния на H1-гистаминовые рецепторы.

Гистамин обладает выраженной биологической активностью и является одним из важнейших медиаторов, принимающих участие в регуляции физиологических процессов в организме и деятельности сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, дыхательной и других систем. Вместе с тем он играет существенную роль в развитии различных патологических состояний [1].

Гистамин принадлежит к группе биогенных аминов и в организме синтезируется из незаменимой аминокислоты L-гистидина. Гранулы тканевых базофилов и тучных клеток являются основным депо гистамина. У человека наибольшее его содержание отмечается в тучных клетках легких и кожи. Гистамин высвобождается при воспалительных, аллергических и псевдоаллергических реакциях, анафилактическом и анафилактоидном шоке и других состояниях. Высвобождение гистамина из клеток может происходить за счет иммунологических и неиммунологических (неспецифических) механизмов. Иммунологический механизм лежит в основе немедленной гиперчувствительности I типа, при которой выброс гистамина происходит после сенсибилизации организма и затем взаимодействия аллергена со специфическими к нему IgE на поверхности тучных клеток. Неспецифическое высвобождение гистамина наблюдается чаще и реализуется без участия аллергенов, как правило, за счет действия гистаминолибераторов, стимулирующих дегрануляцию тучных клеток. Уровень гистамина в организме повышается при инфекционных, аллергических заболеваниях, травмах, стрессах, при введении ряда лекарственных средств (холинолитики, местные анестетики, некоторые анальгетики, антибиотики и др.), при употреблении некоторых пищевых продуктов (морепродукты, земляника, яичный белок, цитрусовые, шоколад и др.) и продуктов, богатых гистидином (соевые бобы, тунец, лосось, свинина, говядина, куриные грудки, арахис, чечевица).

В организме существует 4 типа специфических гистаминовых рецепторов, или H-рецепторов (H1, H2, H3, H4), через которые гистамин осуществляет свое действие. В патогенезе аллергических заболеваний наибольшее значение придают в основном H1-гистаминовым рецепторам, однако накоплены данные и о роли H2- и H4-рецепторов в развитии аллергических проявлений.

Активность H1-рецепторов подавляется даже в отсутствии агониста, что объясняют равновесным состоянием рецептора: одновременным существованием его спонтанно активных и неактивных форм. Равновесие может нарушаться и смещаться в сторону активации под воздействием гистамина или, напротив, в сторону неактивного состояния рецептора при воздействии H1-блокаторов. Поэтому, по сути, антигистаминные препараты являются не блокаторами, а обратными агонистами рецепторов, хотя до настоящего времени традиционно сохраняется привычная терминология.

Действие гистамина на H1-рецепторы представлено широким разнообразием клинических проявлений и оказывает влияние на развитие симптомов ранней и поздней фазы аллергического воспаления: сокращение гладкой мускулатуры, особенно бронхов и кишечника, расширение сосудов и повышение их проницаемости, чихание, гиперсекрецию слизи в верхних дыхательных путях, снижение артериального давления и нарушения сердечного ритма, появление зуда, отека кожи и слизистых.

Гистамин играет ключевую роль в формировании клинической картины таких аллергических заболеваний, как атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма, аллергический конъюнктивит, крапивница, системных анафилактических реакций, зудящих дерматозов, поэтому H1-антигистаминные средства считают препаратами выбора при их терапии.

В настоящее время в литературе можно встретить несколько классификаций антигистаминных препаратов, при этом ни одна из них не является общепринятой.

По химическому строению антигистаминные препараты подразделяют на несколько групп (этанолamines, этилендиамин, алкиламины, производные альфакарболина, хинуклидин, фенотиазина, пиперазина и пиперидина).

Наиболее популярной считается классификация, подразделяющая антигистаминные препараты на два поколения, в зависимости от времени создания и доминирующего побочного эффекта — седативного влияния на центральную нервную систему (ЦНС). Препараты первого поколения (седативные) называют также классическими, а препараты второго поколения (неседативные) — современными.

Фармакологические эффекты и терапевтические показания антигистаминных препаратов первого и второго поколения аналогичны. Однако, в отличие от первого поколения, препараты второго содержат гидрофильные фрагменты, способствующие снижению липофильности и, как следствие, плохому проникновению через гематоэнцефаличе-

ский барьер, что сводит к минимуму побочные эффекты со стороны ЦНС [2].

Использование в клинической практике антигистаминных препаратов первого поколения ограничено их побочными эффектами, связанными с фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями: выраженным седативным действием, холинергическим, адренергическим эффектами, короткой продолжительностью действия, быстрым развитием тахифилаксии. Основным (и зачастую единственным) недостатком антигистаминных препаратов второго поколения по отношению к первому является отсутствие инъекционных лекарственных форм на отечественном рынке, поэтому при необходимости парентерального введения препаратов данной группы выбор остается в пользу лекарственных средств первой генерации (дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин).

Некоторые антигистаминные препараты второго поколения обладают также дополнительным противовоспалительным эффектом за счет снижения выработки цитокинов и других медиаторов мастоцитами и базофилами [1].

Другими особенностями антигистаминных препаратов второго поколения являются высокая аффинность к H1-рецепторам, отсутствие блокады других типов рецепторов, отсутствие тахифилаксии, отсутствие сухости слизистых оболочек и ухудшения отхождения мокроты, хорошая всасываемость из желудочно-кишечного тракта и отсутствие привязки к приему пищи, быстрое начало действия, а также достаточная продолжительность основного эффекта (до 24 часов, а у эбастина — более 48 часов), которая позволяет пациенту принимать препарат в максимально комплаентном режиме — 1 раз в сутки.

В некоторых классификациях принято выделять третье поколение: к нему пытаются отнести принципиально новые средства — активные метаболиты (фексофенадин, дезлоратадин) и стереоизомеры (левоцетиридин), которые обладают высокой антигистаминной активностью, отсутствием седативного эффекта и характерного для некоторых препаратов второго поколения кардиотоксического действия. Вопрос о существовании третьего поколения дискутировался в течение нескольких лет, но, по мнению ведущих экспертов, ни одно из существующих лекарственных средств не может быть отнесено к этому поколению. Название «третье поколение» решено зарезервировать для обозначения антигистаминных препаратов, которые синтезируют в будущем и которые по основным характеристикам будут отличаться от известных соединений [3].

В 2003 г. согласительная группа по антигистаминным средствам нового поколения (consensus group on new-generation antihistamines; CONGA) разработала критерии идеального антигистаминного препарата [60]. Основные из них приведены далее в обобщенном виде [4–6]. С точки зрения экспертов, идеальный антигистаминный препарат должен обладать противовоспалительными и противоаллергическими свойствами, иметь доказанное влияние на назальную обструкцию, высокий терапевтический индекс и радикально отличаться от существующих соединений, у него должны отсутствовать кардиотоксичность, влияние на ЦНС и изофермент цитохрома P450 (CYP), он не должен вытеснять лекарства, связанные с белками, и влиять на активные транспортные механизмы, важные для абсорбции и выведения лекарств.

Понимание фармакокинетики и фармакодинамики, уверенность в предсказуемости клинических эффектов и обоснованности безопасности H1-блокаторов играют решающую

роль в выборе одного из них для решения конкретной клинической ситуации. В статье освещены особенности препарата Аллергостин® (действующее вещество — эбастин) как наиболее потенциального представителя антигистаминных препаратов второго поколения, максимально приближенного по своим характеристикам к идеальному.

Фармакокинетика

Особенности химического строения эбастина существенно выделяют его среди многих антигистаминных препаратов системного действия. Отличие эбастина в том, что он не образует стереоизомеров и попадает в организм в виде простого вещества, а не смеси рацематов [41–43]. Такое преимущество обеспечивает наибольшее сродство к H1-гистаминовым рецепторам, длительность клинических эффектов и более высокий профиль безопасности за счет минимизации нежелательных фармакологических эффектов и отсутствия токсичности [45, 46].

Эбастин имеет высокую биодоступность, после приема внутрь сразу начинает абсорбироваться в кишечнике (до 95%) и экстенсивно метаболизируется при первичном прохождении в печени в фармакологически активную субстанцию — каребастин [44, 51].

Согласно результатам исследований [22, 23, 25], прием жирной пищи статистически значимо увеличивает желудочно-кишечную абсорбцию эбастина и скорость образования каребастина. Несмотря на то, что пища повышает биодоступность эбастина, влияние на терапевтический эффект препарата отсутствует и не имеет клинического значения. Т. Yamaguchi и соавт. [24] сообщили, что прием пищи не оказывал действия на фармакокинетические показатели и абсорбцию эбастина из желудочно-кишечного тракта у 6 пациентов, принимавших препарат в течение 7 дней в разовых дозах 5, 10, 20 и 40 мг. Для других препаратов второго поколения (фексофенадин, лоратадин, дезлоратадин, цетиридин, левоцетиридин) исследования описывают стабильные фармакологические свойства при приеме пищи, однако наблюдается снижение скорости их всасывания в желудочно-кишечном тракте [27]. Прием грейпфрутового сока снижает скорость метаболизма всех представителей второго поколения H1-блокаторов.

Выраженное противоаллергическое действие эбастина начинается через 1 час после приема и сохраняется в течение 48 часов и более, причем концентрация каребастина в плазме достигает максимума через 4–6 часов после приема дозы 5–40 мг [24]. Действие активного метаболита обеспечивает антигистаминный эффект в течение 72 часов после 5-дневного курса терапии, а при длительном приеме сохраняется высокий уровень блокады периферических H1-гистаминовых рецепторов без снижения эффективности проводимой терапии, что позволяет принимать препарат в течение длительного времени [16, 17, 40].

Данные исследований фармакокинетики эбастина демонстрируют, что его прием не требует коррекции дозы в зависимости от пола и возраста [21]. При этом снижение дозы у пациентов с дисфункцией печени требуется как для эбастина, так и для других представителей второго и третьего поколения антигистаминных препаратов (цетиридин, левоцетиридин и лоратадин), у пациентов с почечной дисфункцией — для эбастина и цетиризина, фексофенадина, дезлоратадина и левоцетиризина.

Фармакокинетические свойства эбастина характеризуют препарат Аллергостин® как высокоселективный

H1-гистаминоблокатор длительного действия, потенциально обладающий высоким профилем безопасности и выраженной противоаллергической и противовоспалительной активностью, который можно принимать вне зависимости от приема пищи [15].

Эбастин как лекарственный препарат стал известен около 30 лет назад, на современном этапе имеет внушительную доказательную базу и применяется в более 80 странах мира. Данные множественных доклинических и клинических исследований, представленные в отечественных и зарубежных источниках, позволяют широко продемонстрировать его эффективность и безопасность. Свойства эбастина также оценивались в сравнительных исследованиях как с плацебо, так и с другими антигистаминными препаратами.

Безопасность

Эбастин в доклинических и клинических исследованиях зарекомендовал себя как лекарственное средство с благоприятным профилем безопасности. В первую очередь гарантией безопасности является отсутствие у лекарственной субстанции токсических эффектов, как общих, так и специфических (канцерогенность, мутагенность, тератогенность) [50].

Оценка хронической и субхронической токсичности проводилась в экспериментальных исследованиях на двух видах животных (крысы и собаки). Было установлено, что при применении высоких доз эбастина, кроме незначительных побочных эффектов, других признаков токсичности не наблюдалось [29].

Отсутствие канцерогенной активности у эбастина подтверждено в исследованиях с использованием дозировки 36 мг/кг/день (в 200 раз превосходит терапевтическую для человека). При этом обнаружено, что эбастин не оказывает влияния на уровень смертности, на возникновение и распространение опухолей, а также не имеет токсического действия неопухоловой природы [30].

Дополнительным доказательством безопасности эбастина являются отсутствие мутагенного потенциала и репродуктивной токсичности (тератогенность, фето- и эмбриотоксичность, снижение фертильности) даже при дозах, превышающих 100 мг/кг. Установлено, что эбастин не оказывает тератогенного эффекта в дозировках до 300 мг/кг у крыс и до 120 мг/кг у кроликов, не влияет на фертильность у крыс. Снижение массы плода у крыс было зафиксировано при дозе 300 мг/кг, а в постнатальном исследовании снижение веса потомства крыс наблюдалось при дозировке 140 мг/кг [30].

Оценка степени выраженности побочных явлений, проведенная в 14 клинических исследованиях на 5059 пациентах с аллергическим ринитом, не выявила достоверных различий в группах эбастина 10 или 20 мг и плацебо.

Безопасность длительного приема эбастина оценивалась в 6 исследованиях с участием 1286 пациентов с хронической крапивницей, из них 567 получали препарат в течение года в дозе 10 или 20 мг. Отмечено, что рекомендованные дозы хорошо переносились пациентами, а из заявленных 1924 нежелательных явлений 140 были серьезными, но только 15 из них можно было предположительно связать с приемом эбастина [29, 30].

Сравнение безопасности с препаратами первого поколения

Антигистаминные препараты второго поколения по сравнению с первым имеют преимущества в отсутствии развития

тахифилаксии (привыкания), седативного и атропиноподобного действия.

Седативный эффект H1-блокаторов первого поколения обусловлен их высокой липофильностью, что облегчает их проникновение через гематоэнцефалический барьер и проявляется сонливостью, нарушением когнитивных функций, координации, внимания, а в редких случаях психомоторным возбуждением. Наличие седативного эффекта ограничивает применение антигистаминных препаратов во время деятельности, требующей концентрации внимания, — управления транспортом, работы со сложными механизмами, обучения и др. Седативный эффект может усиливаться при сочетании с психотропными препаратами и алкоголем.

М. Tagawa и соавт. [39] в плацебо-контролируемых сравнительных исследованиях влияния 10 мг эбастина, 2 и 6 мг хлорфенамина на когнитивные функции здоровых мужчин установили отсутствие когнитивных расстройств при приеме эбастина.

Получены объективные данные о том, что прием эбастина в суточной дозе 10-30 мг не влияет на способность управлять автомобилем. Лишь в некоторых случаях, по субъективной оценке, в дозе 50 мг отмечено некоторое седативное действие по сравнению с приемом эбастина 10 мг и плацебо [27, 33-35]. В других исследованиях установлено, что эбастин не ухудшает реакцию на различные раздражители в процессе вождения, также отмечено отсутствие влияния разового приема 20 мг эбастина на выполнение квалифицированной работы и результаты субъективного тестирования [38]. Разовый прием 10 и 20 мг эбастина, в отличие от клемастина, не влияет на способность визуального слежения за целью, субъективную оценку сонливости и не вызывает общий дискомфорт [37].

Сочетание приема эбастина с алкоголем и диазепамом оценивали М. Mattila и соавт. [26]. По данным исследования, 20 мг эбастина не влияет на уровень этанола в крови, при этом отличий в фармакокинетике карбастина также не наблюдается. Этанол ухудшал выполнение большинства объективных тестов и вызывал нарушение координации, головокружение и умственную заторможенность, незначительную сонливость. Эбастин не изменял концентрацию этанола в крови и не усиливал его действие [36]. При совместном приеме эбастина и диазепама не увеличивается уровень в плазме крови и не усиливается действие этого седативного препарата, вместе с тем диазепам не влияет на фармакокинетику карбастина [26, 37].

Холинолитическая активность антигистаминных препаратов первого поколения обусловлена низкой избирательностью их действия и способностью влиять на другие рецепторы (М-холинорецепторы, α -адренорецепторы, серотониновые). H1-гистаминоблокаторы первого поколения обладают фармакологической несовместимостью с рядом антихолинергических средств, а при совместном приеме могут потенцировать антихолинергическое действие. Это касается М-холиноблокаторов (атропин, скополамин), противосудорожных препаратов, нейролептиков, трициклических антидепрессантов и ингибиторов МАО. Атропиноподобный эффект проявляется тахикардией, сухостью во рту и носоглотке, увеличением вязкости мокроты, задержкой мочеиспускания, запорами и расстройствами аккомодации и может вызывать у пациентов с бронхиальной астмой усиление обструкции бронхов, с глаукомой — повышение внутриглазного давления, с аденомой предстательной железы — инфравезикальную обструкцию. Эбастин

в дозе 50 мг (в пять раз выше минимальной терапевтической) не вызывает атропиноподобных эффектов и не оказывает влияния на артериальное давление, частоту сердечных сокращений и слюноотделение [37, 47].

Снижение антигистаминной активности препаратов первого поколения (тахифилаксия) приводит к необходимости чередования лекарственных препаратов каждые 2-3 недели при длительной терапии аллергических заболеваний. Эбастин при длительных курсах приема (в течение 1 года) сохраняет свою антигистаминную активность [28, 29]. Отсутствие привыкания делает возможным назначение препарата Аллергостин® в течение длительного времени (от 3 до 12 месяцев).

Кардиотоксичность

Синдром удлинения интервала QT как фактор риска и предиктор развития желудочковых аритмий с высокой вероятностью наступления внезапной смерти представляет собой серьезную медицинскую проблему. Наиболее частой причиной удлинения интервала QT признаны лекарственные средства разных фармакологических групп, в том числе антигистаминные препараты. Опасения при применении H1-блокаторов появились в конце прошлого века, когда по данным FDA (Food and Drug Administration) в США были зарегистрированы многочисленные случаи остановки сердца при применении терфенадина и астемизола. Описаны случаи летальных исходов при комбинации приема терфенадина и астемизола с антибиотиками группы макролидов, противогрибковыми средствами (итраконазол, кетоконазол) и хинидином. Вопрос наличия кардиотропного действия у всей группы антигистаминных препаратов второго поколения или только отдельных ее представителей постоянно дискутировался в медицинских сообществах. С 2003 г. отсутствие кардиотоксичности рассматривается как один из критериев идеального антигистаминного препарата.

Безопасность эбастина и каребастина в отношении возможности влияния на электрофизиологию сердца была тщательно изучена и оценена в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, в том числе плацебо-контролируемых и сравнительных, в разных возрастных группах. Было установлено, что любые изменения интервала QT/QTc, связанные с приемом эбастина, не являются клинически значимыми [47, 49].

В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях с участием более 1200 обследуемых не обнаружено клинически релевантных нарушений электрической активности сердца по данным электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях и холтеровскому мониторингованию ЭКГ. Согласно результатам эбастин в суточной дозе как 10 мг, так и 20 мг не оказывает значимого влияния на удлинение скорректированного интервала QT (QTc) и не имеет статистически значимых различий в сравнении с плацебо [47, 49].

Плацебо-контролируемое сравнение приема в течение 7 дней высоких доз эбастина (60 и 100 мг/сут) и терфенадина (360 мг/сут) позволило установить отсутствие влияния эбастина (60 мг/сутки) на интервал QTc. При приеме эбастина в дозировке 100 мг/сут наблюдаемое повышение QT может расцениваться как практически нулевое по сравнению с тем, которое наблюдалось при аналогичных концентрациях терфенадина. Кроме того, приведены доказательства безопасности эбастина для сердечной деятельности при разных лекарственных взаимодействиях (между эбестином и эритромицином и кетоконазолом) [58].

В итоге Аллергостин® в суточных дозах 10 мг и 20 мг не имеет клинически значимого влияния на реполяризацию миокар-

да, что характеризует его как антигистаминный препарат с благоприятным профилем кардиобезопасности.

Сравнение безопасности с препаратами второго поколения

Во многих клинических исследованиях есть упоминание о наличии седативного эффекта при приеме цетиризина. При этом вызванная им сонливость проявляется чаще, чем у других антигистаминных препаратов второго поколения. Седативная активность, как говорилось ранее, связана со способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и действовать на H1-рецепторы ЦНС. Экспериментально установлено, что эбастин связывается приблизительно с 10% H1-гистаминовых рецепторов головного мозга, крайне редко вызывая седативный эффект, в то время как хлорфенирамин связывается с 50%, а цетиризин — с 26%, что может быть причиной более частой сонливости при приеме цетиризина и хлорфенирамина [7, 31, 32].

J. Sánchez и соавт. [33] в проспективном рандомизированном тройном слепом многоцентровом исследовании оценили безопасность приема цетиризина (10 мг), фексофенадина (180 мг), биластина (20 мг), дезлоратадина (5 мг) и эбастина (20 мг) у 150 пациентов с хронической спонтанной крапивницей. Курс лечения составил 2 месяца, с ежедневным разовым приемом антигистаминного препарата. Во всех группах не выявлены отклонения в клинических, лабораторных параметрах и электрокардиограмме. Большинство зарегистрированных нежелательных реакций расценивались как легкие. В группе, принимавшей цетиризин, зарегистрировано наибольшее число пациентов с выраженным седативным эффектом [9, 46].

В работах P. Gehanno и соавт. [40] у пациентов с сезонным аллергическим ринитом при лечении 10 мг эбастина (5,2%) описано меньшее седативное действие (сонливость, астения, головная боль) в сравнении с приемом 20 мг эбастина (9,9%) и 10 мг цетиризина (13%).

В нескольких сравнительных исследованиях левоцетирина и эбастина V. Goyal и соавт. [30, 43] отметили у пациентов с крапивницей при приеме эбастина (20 мг) и левоцетиризина (5 мг) сходный эффект в облегчении симптомов (зуд, волдыри), однако при терапии левоцетиризином было выявлено больше нежелательных явлений (головная боль, сонливость, сухость во рту, головокружение), чем при терапии эбестином в дозах 10 или 20 мг.

Резюмируя результаты имеющихся на сегодняшний день исследований, эбастин можно характеризовать как препарат с достаточно высоким профилем безопасности за счет отсутствия седативного, атропиноподобного и кардиотропного эффектов, тахифилаксии и взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также влияния на способность управления автотранспортом и сложными механизмами, что, безусловно, является преимуществом препарата Аллергостин® при выборе в качестве антигистаминного средства в разных клинических ситуациях на продолжительное время.

Эффективность

По данным исследований эбастин эффективно и быстро уменьшает кожные реакции, вызванные действием гистамина (гиперемия, папула, волдырь), обладает способностью предупреждать индуцированный гистамином бронхоспазм, купирует реакции на аллергены при внутрикожном и интраназальном введении, подавляет высвобождение медиаторов воспаления.

В ряде работ описан дозозависимый эффект эбастина, наблюдаемый при однократном приеме препарата в разных дозах от 1 до 30 мг, в виде уменьшения гистамин-индуцированной реакции кожи в течение 2-12 часов [13, 14].

Вместе с тем есть достоверные подтверждения длительности действия эбастина. Прием препарата в дозе 20 мг курсом 5 дней заметно снижал ($p < 0,01$) кожные реакции в виде сыпи и покраснений, при этом продолжительность эффекта сохранялась в течение 1 недели после прекращения лечения [16, 17].

Сравнительное исследование антигистаминной активности эбастина, цетиризина и лоратадина в эксперименте на трех моделях бронхоспазма у морских свинок продемонстрировало сопоставимую эффективность эбастина и цетиризина, в то время как лоратадин оказался в три раза менее активным. При этом на модели гистамин-индуцированного бронхоспазма эффекты эбастина, лоратадина и цетиризина продолжались 21, 19 и 15 часов соответственно. По данным исследования эбастин был наиболее эффективным препаратом для купирования бронхоспазма, а лоратадин и цетиризин продемонстрировали более короткую по времени антигистаминную активность [7].

Антигистаминный эффект эбастина в дозе 20 мг также был изучен в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании [8]. Оценивали влияние эбастина на размер гистамин-индуцированного волдыря по сравнению с активностью лоратадина (10 мг) и цетиризина (10 мг). Препараты и плацебо принимались 1 раз в сутки в течение 7 дней, гистамин вводился в дозе 100 мкг/мл в 0,05 мл раствора через 4, 8 и 24 часа после одной дозы препарата и после 7-дневного курса. На всех выбранных временных промежутках, кроме 4 часов, однократный прием 20 мг эбастина уменьшал размер волдыря эффективнее лоратадина и цетиризина.

Сравнение влияния дезлоратадина (5 мг) и эбастина (20 мг) на размер гистамин-индуцированного волдыря проводилось в двойном слепом рандомизированном одноцентровом плацебо-контролируемом исследовании. Замеры проводили через сутки и через 5 дней лечения [12]. Эбастин уменьшал площадь волдыря по сравнению с дезлоратадином и плацебо [9]. Исследование такого же дизайна было проведено для сравнения 10 мг эбастина с 5 мг дезлоратадина, эффективность эбастина в указанной дозировке была также выше [10].

Был отмечен дозозависимый эффект эбастина по снижению высвобождения гранулоцитарно-макрофагового колониестимулирующего фактора в назальных выделениях пациентов с аллергией на пыльцу. У пациентов с аллергией на пыльцу отмечали меньшее увеличение назальной эозинофилии после лечения 10 мг эбастина по сравнению с плацебо [19].

Сезонный аллергический ринит

Клиническая эффективность эбастина доказана при лечении сезонного аллергического ринита (SAR), в том числе в сравнении с лоратадином и цетиризином [52-54]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном сравнительном исследовании с параллельными группами (включены 703 пациента) сравнивали эффективность, безопасность и переносимость эбастина (20 мг) и лоратадина (10 мг), которые назначались один раз в день в течение 2 недель с контролем симптомов сезонного аллергического ринита. Эбастин показал наибольшее снижение выраженности всех симптомов ринита по сравнению с исходным

уровнем, чем лоратадин ($p = 0,0018$) и плацебо ($p = 0,0024$), при этом разница между лоратадином и плацебо также была значимой. В целом эбастин показал хороший уровень безопасности, устойчивую эффективность после 4 недель лечения и хорошую переносимость [53].

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с параллельными группами 565 пациентов с сезонным аллергическим ринитом, вызванным амброзией (в возрасте от 12 до 70 лет), участники получали эбастин (20 мг), эбастин (10 мг), лоратадин (10 мг) или плацебо один раз в день в течение 4 недель. Пациенты оценивали и фиксировали каждые 12 часов в дневнике выраженность таких симптомов, как заложенность носа, насморк, чихание, зуд и наличие глазных симптомов. Эбастин в дозе 20 мг один раз в день значительно превосходил лоратадин в дозе 10 мг один раз в день в улучшении общей оценки симптомов ринита в течение дня и при пробуждении на протяжении 4-недельного периода. Дозы эбастина 20 мг и 10 мг были эффективны и хорошо переносились при лечении сезонного аллергического ринита [54].

Круглогодичный аллергический ринит

При лечении персистирующего ринита эбастин также продемонстрировал высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость терапии пациентами [55-57].

Эффективность эбастина оценивали в контроле над симптомами персистирующего ринита, появлении побочных эффектов и переносимости препарата у 30 детей в течение 30 дней. В начале и через 10 дней после окончания лечения проводились оценка симптомов и переносимости терапии, кожные пробы, назальные и конъюнктивальные провокационные тесты. Установлено, что эбастин улучшает клиническую симптоматику при персистирующем рините, снижает кожную реактивность и чувствительность шокового органа. Никаких вторичных эффектов на ЦНС не наблюдалось, и переносимость препарата была очень хорошей [55].

В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании эбастин в дозах 10 и 20 мг один раз в день проявил способность контролировать симптомы круглогодичного аллергического ринита в течение 12 недель. После 2-недельного периода наблюдения пациенты (12-63 лет) были рандомизированы для лечения эбастин в дозе 10 мг ($n = 88$) или 20 мг ($n = 102$), или плацебо ($n = 100$). Обе дозы эбастина быстро и значительно уменьшали ежедневные назальные симптомы (заложенность носа, насморк, чихание, зуд в носу) у взрослых и подростков. Дополнительные преимущества дозы 20 мг стали очевидными в долгосрочной перспективе. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось, и исследуемые препараты хорошо переносились с низкой частотой нежелательных явлений, связанных с ЦНС [56].

Эффективность и переносимость эбастина (10 или 20 мг) и лоратадина (10 мг) при лечении круглогодичного аллергического ринита сравнил в своем исследовании R. J. Davies [57]. Исследование проводилось у 317 пациентов (в возрасте от 12 до 68 лет) с оценкой и сравнением в течение 4 недель между рандомизированными двойными слепыми группами выраженности симптомов круглогодичного аллергического ринита, включая «многолетний индекс» (чихание + зуд в носу + выделения) и общий «назальный индекс» («многолетний индекс» + заложенность носа). При приеме эбастина в дозе 10 или 20 мг наблюдалось значительно большее, чем при приеме 10 мг лоратадина, уменьшение всех симптомов в течение всего периода наблюдения, при этом различия

в лечении стали очевидными уже с первой недели. Лечение одинаково хорошо переносилось, серьезных нежелательных явлений не возникало.

Хроническая крапивница

М. Hurst и соавт. при наблюдении пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей отметили значительное улучшение при приеме эбастина в дозе 10 или 20 мг раз в сутки. Согласно результатам, эбастин в дозе 10 мг в день является эффективным средством с хорошей переносимостью для лечения аллергического ринита и хронической идиопатической крапивницы. Показана тенденция к большей эффективности эбастина в дозе 20 мг, а переносимость была аналогичной дозе 10 мг. Эбастин не вызывает клинически значимых нежелательных явлений со стороны сердца и является препаратом предпочтения для лечения пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей [20].

В двойном слепом многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании В. Kalis и соавт. изучали долгосрочную (3 месяца) эффективность эбастина в дозе 10 мг один раз в сутки при лечении хронической крапивницы по сравнению с терапевтической дозой терфенадина 60 мг два раза в сутки. При оценке эффективности исследователи отметили, что проявления хронической крапивницы уменьшились у 73% пациентов, получавших эбастин, по сравнению с 68% и 52% пациентов, получавших терфенадин или плацебо соответственно. Оценки эффективности пациентами были аналогичны оценкам исследователей. Эбастин хорошо переносился, частота и характер нежелательных явлений при применении этого препарата были аналогичны таковым у пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль и сухость во рту. Авторы делают вывод, что эбастин является эффективным и хорошо переносимым препаратом, и его следует рассматривать в качестве терапии первой линии хронической крапивницы [20].

Дополнительным преимуществом стало положительное влияние эбастина на когнитивные функции. В исследованиях, оценивающих уменьшение проявлений крапивницы, эбастин, фексофенадин и цетиризин у пациентов с хронической крапивницей показали значительную эффективность в виде более быстрого разрешения симптомов (уртикарные высыпания и кожный зуд) в сравнении с левоцетиризином, лоратадином и дезлоратадином. При этом эбастин показал не только выраженный терапевтический эффект, но и положительно влиял на такие когнитивные функции, как внимание, кратковременная память и мышление [11].

Инфекционный ринит

Антигистаминные препараты первого поколения являются эффективными для уменьшения симптомов простуды. По сравнению с антигистаминными средствами второго поколения препараты первого являются конкурентными антагонистами ацетилхолина, что обычно сопровождается седативным действием, которое может нарушать качество жизни больных простудой. Впервые М. Robert и соавт. в многоцентровом, параллельном, двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании оценили эффективность и переносимость комбинации эбастина в дозировке 10 мг и деконгестивной терапии (псевдоэфрин, 120 мг) 1 раз в сутки в течение 3-дневного курса лечения с целью облегчения симптомов простуды. В качестве критериев эффективности в данном исследовании рассматривали оценку общей эффективности, улучшение состояния паци-

ентов, эволюцию симптомов, настроенность пациента вновь принимать препарат и изменение максимальной скорости назального потока.

Комбинация эбастина в дозировке 10 мг и деконгестивной терапии имела более высокую общую эффективность, чем плацебо, снижая носовые, глазные и другие симптомы простуды и улучшая общее состояние пациентов. При этом основные различия по сравнению с плацебо были обнаружены с первого дня лечения, а именно в период, когда выраженность симптомов обычно нарушает обычную повседневную активность. Пациенты выражали удовлетворение лечением и изъявляли готовность снова принимать лекарственный препарат, переносимость изучаемой комбинации препаратов была оценена как отличная: не было обнаружено статистически достоверной разницы между эбестином в дозировке 10 мг в комбинации с сосудосуживающей терапией и плацебо по частоте и выраженности нежелательных явлений. Таким образом, комбинация 10 мг эбастина с местным деконгестантом эффективна, безопасна и хорошо переносится при симптоматическом лечении пациентов с простудой (инфекционным ринитом) [48].

Бронхиальная астма

Ряд исследований посвящен эффективности эбастина при бронхиальной астме. Несмотря на то, что антигистаминные препараты не являются препаратами первой линии и основной терапией бронхиальной астмы, есть данные о наличии у них противовоспалительного эффекта.

Т. Horiguchi и соавт. оценили влияние эбастина на концентрацию катионного белка эозинофилов (КБЭ) в сыворотке у пациентов с бронхиальной астмой [59]. В соответствии с дизайном исследования все пациенты получали эбастин в суточной дозе 10 мг в течение 4 недель. В период наблюдения у пациентов определяли концентрации КБЭ в сыворотке, количество эозинофилов в периферической крови, утреннюю максимальную объемную скорость выдоха (МОС) и пороговые значения гиперреактивности дыхательных путей. Отмечено достоверное снижение концентраций КБЭ в сыворотке и количества эозинофилов в периферической крови у пациентов с atopической астмой ($p < 0,001$), вместе с тем у пациентов с неатопической формой заболевания не было обнаружено достоверных изменений. Более того, у пациентов с atopической формой заболевания не было выявлено существенных изменений гиперреактивности, но отмечалось значительное ($p < 0,019$) увеличение МОС. Авторы пришли к выводу, что эбастин обладает не только антигистаминной активностью, но также может ингибировать воспаление в дыхательных путях за счет снижения концентраций КБЭ в сыворотке, особенно у пациентов с atopической бронхиальной астмой.

Р. Wood-Baker и соавт. продемонстрировали эффективность 10 мг и 30 мг эбастина при сезонной аллергической астме в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Установлено, что трехдневный курс лечения эбестином в обеих дозах эффективно снижал бронхоконстрикцию [18].

Инсектная аллергия

Антигистаминные препараты популярны в клинической практике при аллергических реакциях на укусы насекомых благодаря эффективному уменьшению зуда, отека, волдыря, гиперемии, крапивницы и достаточно часто рекомендуются с профилактической целью. Местные реакции развиваются по немедленному типу как в первые минуты после укуса, так и через 12-24 часа. Волдырь зачастую

сопровождается отеком, который в зависимости от локализации может распространяться на большие площади. Выраженный зуд приводит к появлению расчесов в месте укуса, что всегда является риском присоединения вторичной инфекции.

Профилактическая эффективность эбастина при инсектной аллергии на укусы кровососущих насекомых (комары *Aedes aegypti* и *Aedes communis*) отмечена авторами в ряде сравнительных и плацебо-контролируемых исследований со сходным дизайном. Критериями оценки являлись размер местной реакции и интенсивность зуда по визуальной-аналоговой шкале, измерение которых проводилось через 15 минут, 2, 6 и 24 часа после укусов. Результаты исследований показывают, что относительно плацебо эбастин в дозах 10 и 20 мг через 15 минут значительно уменьшает размеры волдыря и зуд, при этом сохраняя эффект в течение 24 часов. Лоратадин (10 мг) оказывал меньшее влияние на размер волдыря и интенсивность зуда. Несмотря на сопоставимую с эбистином клиническую эффективность, цетиризин чаще вызывал седативный эффект, чем эбастин или лоратадин [61-63].

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности эбастина при лечении разных аллергических заболеваний и состояний, в том числе при необходимости длительных курсов терапии. Реализуя свой антигистаминный и противовоспалительный эффекты, эбастин купирует основные симптомы аллергии, а также першение в горле, приступы кашля, нарушения обоняния и шелушение кожи. Отсутствие атропиноподобного эффекта с выраженным противовоспалительным действием позволяет рассматривать Аллергостин® как перспективный препарат при лечении атопической бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом.

Заключение

Эбастин — антигистаминный препарат второго поколения, является высокоселективным агонистом H1-рецепторов. Обладает выраженными антигистаминным, антиаллергическим и противовоспалительным эффектами, превосходящими по данным некоторых исследований лоратадин и дезлоратадин и не уступающими действию других представителей своего поколения. Преимуществами препарата являются:

- длительное (более 48 часов) действие и возможность приема независимо от приемов пищи, что обеспечивает комплаентность пациента к проводимой терапии;
- наличие двух дозировок (10 мг и 20 мг), позволяющее легко подбирать необходимую дозу при аллергических проявлениях различной степени выраженности;
- отсутствие кардиотоксичности и других серьезных побочных эффектов, а в ряде исследований — более высокий профиль безопасности, чем у представителей своего поколения, например цетиризина и левоцетиризина;
- отсутствие потенциально значимых седативного действия и риска лекарственных взаимодействий, что позволяет уверенно назначать его как пациентам с высокой социальной активностью, так и имеющим коморбидный фон или нуждающимся в приеме других лекарственных препаратов.

Антигистаминный препарат эбастин обладает фармакологическими характеристиками с высокой степенью соответствия требованиям к идеальному антигистаминному препарату. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Kawauchi H., Yanai K., et al. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties // Int J Mol Sci. 2019; 20 (1): 213.
2. Paško P., Rodacki T., et al. Second generation H1 — antihistamines interaction with food and alcohol — A systematic review // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017; 93: 27-39.
3. Емельянов А. В., Кочергин Н. Г., Горячкина Л. А. К 100-летию открытия гистамина. История и современные подходы к клиническому применению антигистаминных препаратов // Клиническая дерматология и венерология. 2010; 8 (4): 62-70.
[Yemel'yanov A. V., Kochergin N. G., Goryachkina L. A. To the 100th anniversary of the discovery of histamine. History and modern approaches to the clinical use of antihistamines // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2010; 8 (4): 62-70]
4. Bousquet J., Bindslev-Jensen C., Canonica G. W., The ARIA/EAACI criteria for anti-histamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine // Allergy. 2004; 59 (suppl. 77): 4-16.
5. Bousquet J., Khaltayev N., Cruz A., et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA 2008) // Allergy. 2008; 63 (Suppl. 86): 9-160.
6. Bousquet J. et al. Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis // Allergy. 2003; 58: 192.
7. Llupia J., Gras J., Llenas J. Comparative antiallergic effects of second-generation H1-antihistamines ebastine, cetirizine and loratadine in preclinical models // Arzneimittelforschung. 2003; 53 (2): 93-97.
8. Gisbert J. et al. Efficacy of ebastine, cetirizine, and loratadine in histamine cutaneous challenges // Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol. 2002; 3 (89): 259-264.
9. A double blind, randomized, unicentric, crossover and placebo-controlled clinical trial to evaluate the inhibitory effect of ebastine 20 mg (oral lyophilisate) and desloratadine 5 mg on the histamine induced skin reaction in healthy volunteers. Almirall Prodesfarma, S.A., 2005.
10. A double blind, randomized, unicentric, crossover and placebo-controlled clinical trial to evaluate the inhibitory effect of ebastine 10 mg (oral lyophilisate) and desloratadine 5 mg on the histamine induced skin reaction in healthy volunteers. Almirall Prodesfarma, S.A., 2006.
11. Ключарова А. Р. Сравнительная оценка эффективности антигистаминных препаратов второго поколения в терапии хронической крапивницы с учетом изменений когнитивных функций пациента. Автореферат ... дисс. к.м. н. М., 2014. 23 с.
[Klyucharova A. R. Comparative evaluation of the effectiveness of second-generation antihistamines in the treatment of chronic urticaria, taking into account changes in the patient's cognitive functions. Avtoreferat ... diss. k.m. n. М., 2014. P. 23.]
12. Antonijoan R. M., Garcia-Gea C., Puentes M., Valle M., Esbri R., Fortea J., et al. A comparison of ebastine 10 mg fast-dissolving tablet with oral desloratadine and placebo in inhibiting the cutaneous reaction histamine in healthy adults // Clin Drug Investig. 2007; 27: 453-461.
13. Nelson H. S., Bucher B., Buchmeier A., Oppenheimer J., Garcia J. Suppression of the skin reaction to histamine by ebastine // Ann Allergy Asthma Immunol. 1995; 74: 442-447.
14. Vincent J., Liminana R., Meredith P. A., Reid J. L. The pharmacokinetics, antihistamine and concentration effect relationship of ebastine in healthy subjects // Br J Clin Pharmacol. 1988; 26: 497-502.
15. Van Steekelenburg J., Clement P. A., Beel M. H. Comparison of five new antihistamines (H1-receptor antagonists) in patients with allergic rhinitis using nasal provocation studies and skin tests // Allergy. 2002; 57: 346-350.
16. Frossard N., Vital-Durand D., Mounedji N., Valleteau A. Duration of the antihistaminic effect after discontinuation of ebastine // Allergy. 2001; 56: 553-557.

17. Frossard N., Melac M., Benabdesselam O., Pauli G. Consistency of the efficacy of cetirizine and ebastine on skin reactivity // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 61-65.
18. Wood-Baker R., Holgate S. T. Dose-response relationship of the H1-histamine antagonist, ebastine, against histamine and methacholine-induced bronchoconstriction in patients with asthma // *Agents Actions.* 1990; 30: 284-286.
19. Campbell A., Michel F. B., Bremard-Oury C., Crampette L., Bousquet J. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect // *Drugs.* 1996; 52 Suppl 1: 15-9.
20. Hurst M., Spencer C. M. Ebastine — an update of its use in allergic disorders // *Drugs.* 2000; 59 (4): 981-1006.
21. Van Cauwenberge P., de Belder T., Sys L. A review of the second-generation antihistamine ebastine for the treatment of allergic disorders // *Expert Opin. Pharmacother.* 2004; 5: 1807-1813.
22. Frank H. Jr., Gillen M., Rohatagi S. S., Lim J., George G., Ebastine Study Group. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine 20 mg once daily given with and without food in the treatment of seasonal allergic rhinitis // *J Clin Pharmacol.* 2002; 42: 1097-104.
23. Pentikis H. S., Huang M. Y., Dorr M. B., Heald D. L. The effect of food on the bioavailability of ebastine // *Am J Ther.* 1997; 4: 80-84.
24. Yamaguchi T., Hashizume T., Matsuda M., Sakashita M., Fujii T., Sekine Y., et al. Pharmacokinetics of the H1-receptor antagonist ebastine and its active metabolite carebastine in healthy subjects // *Arzneimittelforschung.* 1994; 44: 59-64.
25. Gervasini G., Vizcaino S., Carrillo J. A., Caballero M. J., Benitez J. The effect of CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5 and the MDR1 polymorphisms and gender on the urinary excretion of the metabolites of the H-receptor antihistamine ebastine: a pilot study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62: 177-186.
26. Mattila M. J., Aranko K., Kuitunen T. Diazepam effects on the performance of healthy subjects are not enhanced by treatment with the antihistamine ebastine // *Br J Clin Pharmacol.* 1993; 35: 272-277.
27. Simons F. E., Simons K. J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress // *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128 (6): 1139-1150.
28. Ebastin. Product Monograph. 2001 Almirall Prodesfarma S.A.
29. Study M/09020/02 Almirall Prodesfarma. Data on file.
30. Roberts D. J. A preclinical overview of ebastine. Studies on the pharmacological properties of a novel histamine H1 receptor antagonist // *Drugs.* 1996; 52 Suppl 1: 8-14.
31. Goyal V. et al. Comparative Efficacy and Safety of Ebastine 20 mg, Ebastine 10 mg and Levocetirizine 5 mg in Acute Urticaria // *J. Clin. Diagn. Res. JCDR.* 2017; 3 (11): WC06-WC09.
32. Tashiro M. et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography // *J. Clin. Pharmacol.* 2004; 8 (44): 890-900.
33. Sánchez J., Zakzuk J., Cardona R. Prediction of the Efficacy of Antihistamines in Chronic Spontaneous Urticaria Based on Initial Suppression of the Histamine- Induced Wheal // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2016; 3 (26): 177-184.
34. Vincent J., Sumner D. J., Reid J. L. Ebastine: the effect of a new antihistamine on psychomotor performance and autonomic responses in healthy subjects // *Br J Clin Pharmacol.* 1988; 26 (5): 503-508. DOI: 10.1111/j.1365-2125.
35. Berts D. J., Gispert J. The non-cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine // *Clin. Exp. Allergy.* 1999; (Suppl. 3): 151-155.
36. HINDMARCH, Shamsi Z. The effects of single and repeated administration of ebastine on cognition and psychomotor performance in comparison to triprolidine and placebo in healthy volunteers // *Carr. Med. Res. Opin.* 2001; 17: 273-281.
37. Mattila M., Kuitunen T., Plétan Y. Lack of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of the antihistamine ebastine with ethanol in healthy subjects // *Eur J Clin Pharmacol.* 1992; 43: 179-184.
38. Brookhuis K., de Vries G., de Waard D. Acute and subchronic effects of the H1 receptor antagonist ebastine in 10, 20 and 30 mg dose and triprolidine 10 mg on car driving performance // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 36: 67-70.
39. Tagawa M., Kano M., Okamura N., et al. Differential cognitive effects of ebastine ad (+)-chlorpheniramine in healthy subjects: correlation between cognitive impairment and plasma drug concentration // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 53: 296-304.
40. Gehanno P., Bremard-Oury C., Zeisser P. Comparison of ebastine to cetirizine in seasonal allergic rhinitis in adults // *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* 1996; 6 (76): 507-512.
41. Nachtigall. Henry B. Clinical evaluation of Diphenylpyraline // *J. of Allergy.* 1956; 1 (27): 75-77.
42. Puhakka H., Rantanen T., Virolainen E. Diphenylpyraline (Lergobine) in treatment of patients suffering from allergic and vasomotor rhinitis // *J. Int. Med. Res.* 1977; 1 (5): 37-41.
43. Гуцин И. С., Данилычева И. В. Эбастин. Обоснованный выбор // *Российский аллергологический журнал.* 2017; 4-5 (14): 89-97.
44. Гуцин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998. 252 с.
45. Чеча О. А., Буянтян Н. Д., Тенцова А. И. Стереоспецифичность лекарственных препаратов — один из факторов эффективности и безопасности лекарственных средств // *Фармация.* 2012; 8: 40-43.
46. Смирнова И. Г., Гильдеева Г. Н., Кукуев В. Г. Оптическая изомерия и биологическая активность лекарственных средств // *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия.* 2012; 3 (53): 147-156.
47. Vincent J., Sumner D. J., Reid J. L. Ebastine: the effect of a new antihistamine on psychomotor performance and autonomic responses in healthy subjects // *Br J Clin Pharmacol.* 1988; 26: 503-508.
48. Robert M., Llorens M., García E., Luria X. Эффективность и переносимость эбастина в дозировке 10 мг в комбинации с деконгестивной терапией для облегчения симптомов простуды (ассоциированного ринита) // 2013; 1 (11): 35-40. [Robert M., Llorens M., García E., Luria X. Efficacy and tolerability of ebastine 10 mg in combination with decongestive therapy for the relief of symptoms of the common cold (associated rhinitis) // 2013; 1 (11): 35-40.]
49. Демидова О. А., Ших Е. В., Исмагилов А. Д., Сизова Ж. М. Клинико-фармакологические аспекты безопасности применения лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT // *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2017; 3 (5): 117-125. EDN ZGRTVV. [Demidova O. A., Shikh Ye. V., Ismagilov A. D., Sizova Zh. M. Clinical and pharmacological aspects of the safety of the use of drugs that cause QT prolongation // *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* 2017; 3 (5): 117-125. EDN ZGRTVV.]
50. Гуськова Т. А. Лекарственная токсикология и безопасность лекарственных средств / IV Съезд токсикологов России: Сборник трудов, Москва, 06-08 ноября 2013 года / Под ред. Г. Г. Онищенко и Б. А. Курляндский. М.: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ, 2013. С. 14-15. [Gus'kova T. A. Drug toxicology and drug safety / IV S'yезд toksikologov Rossii: Sbornik trudov, Moskva, 06-08 noyabrya 2013 goda / Pod red. G. G. Onishchenko i B. A. Kurylandskiy. M.: Rossiyskiy registr potentsial'no opasnykh khimicheskikh i biologicheskikh veshchestv, 2013. P. 14-15.]

51. Yakuo I., Ishii K., Seto Y., Imano K., Takeyama K., Nakamura H., Karasawa T. Pharmacological study of ebastine, a novel histamine H1-receptor antagonist // *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1994; 103 (3): 121-35. Japanese. DOI: 10.1254/fpj.103.121. PMID: 7511558.
52. Cohen B., Gehanno P. Comparison of the efficacy of ebastine 10 mg and 20 mg once daily with that of cetirizine 10 mg once daily in adults with seasonal allergic rhinitis. A multicentre double-blind study // *Drugs*. 1996; 52: Suppl. 1: 26-29.
53. De Molina M., Cadahia A., Cano L., Sanz A. Efficacy and tolerability of ebastine at two dose levels in the treatment of seasonal allergic rhinitis // *Drug Investig*. 1989; 1: 40-46.
54. Ratner P. H., Lim J. C., Georges G. C. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (6): 1101-1107.
55. Benavente V., Eneverri J. L., Botey J., Marin A. Ebastine: treatment of perennial rhinitis in the child // *Allerg Immunol (Paris)*. 1996; 28 (8): 277-281.
56. Bousquet J., Gaudano E. M., Palma Carlos A. G., Staudinger H. A 12-week, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine, 10 and 20 mg once daily, in the treatment of perennial allergic rhinitis // *Multicentre Study Group. Allergy*. 1999; 54 (6): 562-568.
57. Davies R. J. Efficacy and tolerability comparison of ebastine 10 and 20 mg with loratadine 10 mg: a double-blind, randomised study in patients with perennial allergic rhinitis // *Clin Drug Investig* 1998; 16: 413-420.
58. Kalis B. Double-blind multicentre comparative study of ebastine, terfenadine and placebo in the treatment of chronic idiopathic urticarial in adults // *Drugs*. 1996; 52: Suppl. 1: 30-34.
59. Horiguchi T., Tachikawa S., Kasahara J., et al. Влияние эбастина на концентрации катионного белка эозинофилов в сыворотке у пациентов с бронхиальной астмой // *Медицинский совет*. 2013; 4 (11): 36-40. [Horiguchi T., Tachikawa S., Kasahara J., et al. Effect of ebastine on serum cationic protein concentrations of eosinophils in patients with bronchial asthma // *Meditsinskiy sovet*. 2013; 4 (11): 36-40.]
60. Holgate S. T., Canonica G. W., Simons F. E. R., et al. Consensus group on new generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations // *Clin. Exp. Allergy*. 2003; 33: 1305-1324.
61. Reunala T., Brummer-Korvenkontio H., Petman L., Palosuo T., Sarna S. Effect of ebastine on mosquito bites // *Acta Derm Venereol*. 1997; 77 (4): 315-316. DOI: 10.2340/0001555577315316. PMID: 9228228.
62. Karppinen A., Petman L., Jekunen A., Kautiainen H., Vaalasti A., Reunala T. Treatment of mosquito bites with ebastine: a field trial // *Acta Derm Venereol*. 2000; 80 (2): 114-116. PMID: 10877131.
63. Karppinen A., Kautiainen H., Petman L., Burri P., Reunala T. Comparison of cetirizine, ebastine and loratadine in the treatment of immediate mosquito-bite allergy. // *Allergy*. 2002; 57 (6): 534-537. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2002.13201.x. PMID: 12028119.

Сведения об авторах:

Ивкин Дмитрий Юрьевич, к.б.н., начальник центра экспериментальной фармакологии, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А; доцент кафедры органической химии РГПУ им. А. И. Герцена; 191186, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Мойки, 48; dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Гришина Анна Юрьевна, младший научный сотрудник центра экспериментальной фармакологии Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А; grishina.anna@pharminnotech.com

Петрова Алла Германовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, 16; rudial75@gmail.com

Москалева Екатерина Владимировна, к.м.н, научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека; 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, 16; mkatena@gmail.com

Селизарова Наталья Олеговна, к.м.н, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А; natalia.selizarova@pharminnotech.com

Information about the authors:

Dmitry Yu. Ivkin, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Center for Experimental Pharmacology, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Prof. Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia; Associate Professor of the Department of Organic Chemistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Herzen Russian State Pedagogical University; 48 Moika River Embankment, Saint Petersburg, 191186, Russia; dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Anna Yu. Grishina, Junior Researcher, Center for Experimental Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Prof. Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia; grishina.anna@pharminnotech.com

Alla G. Petrova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Infectology and Immunophylaxis in Pediatrics at the Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russia; rudial75@gmail.com

Ekaterina V. Moskaleva, MD, Researcher of the Laboratory of Infectology and Immunophylaxis in Pediatrics at the Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Center for Family Health and Human Reproduction; 16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russia; mkatena@gmail.com

Natalia O. Selizarova, MD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 14 lit. A Prof. Popov str., St. Petersburg, 197022, Russia; natalia.selizarova@pharminnotech.com

Поступила/Received 10.03.2023

Принята в печать/Accepted 13.03.2023

Когнитивные дисфункции у пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию с дыхательной недостаточностью

А. О. Михайлов¹, ORCID: 0000-0002-2719-3629, mao1991@mail.ru

С. А. Сокотун¹, ORCID: 0000-0003-3807-3259, sokotun.s@mail.ru

Е. С. Мачтарева², ORCID: 0000-0002-1371-469X, em1025@mail.ru

Н. Г. Плехова¹, ORCID: 0000-0002-8701-7213, pl_nat@hotmail.com

С. Н. Бениова², ORCID: 0000-0002-8099-1267, snbeniova@mail.ru

А. И. Симакова¹, ORCID: 0000-0002-3334-4673, anna-inf@yandex.ru

А. С. Бедарева¹, ORCID: 0000-0003-0815-9959, nastya.bedareva.99@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, 2

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Краевая клиническая больница № 2; 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, 55

Резюме. Стойкие когнитивные нарушения наблюдаются у значительного числа пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19). Необходимы исследования, чтобы изучить структуру когнитивных изменений, динамику их появления и длительность сохранения. Целью нашего исследования было охарактеризовать динамику и структуру когнитивных нарушений у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию средней степени тяжести, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. В исследовании приняли участие 200 пациентов с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19 средней степени тяжести, осложненная дыхательной недостаточностью на фоне двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2», в возрасте от 24 до 92 лет. Пациенты были разделены на две возрастные группы до и после 65 лет, каждая группа делилась на подгруппы соответственно полу. Когнитивное обследование проводилось дважды — через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. Когнитивные функции оценивали с помощью модифицированной Адденбургской когнитивной шкалы и батареи тестов для оценки лобной дисфункции. Все участники исследования имели нарушения хотя бы в одном когнитивном домене вне зависимости от возраста и пола. Наиболее уязвимыми когнитивными функциями после коронавирусной инфекции оказались антероградный и ретроградный компоненты памяти и речевая активность. Число баллов по данному домену находилось в диапазоне значений от $22,6 \pm 2,5$ до $17,6 \pm 4,3$ балла. При этом у обследуемых отмечалась отчетливая тенденция к постепенному снижению данной функции к 12-му месяцу после выписки из стационара. Речевая активность была существенно снижена во всех возрастных группах — у пациентов из первой группы в динамике средний балл составлял $11,2 \pm 0,8$ через 6 месяцев и $9,9 \pm 1,0$ балла через 12 месяцев, а во второй группе — $8,4 \pm 2,1$ и $8,7 \pm 2,2$ балла соответственно. Установлено, что в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции возникают серьезные когнитивные нарушения как у молодых пациентов, так и у людей старшего возраста.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, когнитивные нарушения.

Для цитирования: Михайлов А. О., Сокотун С. А., Мачтарева Е. С., Плехова Н. Г., Бениова С. Н., Симакова А. И., Бедарева А. С. Когнитивные дисфункции у пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию с дыхательной недостаточностью // Лечащий Врач. 2023; 4 (26): 17-22. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.002

Cognitive dysfunctions in patients after coronavirus pneumonia with respiratory insufficiency

Aleksandr O. Mikhailov¹, ORCID: 0000-0002-2719-3629, mao1991@mail.ru

Svetlana A. Sokotun¹, ORCID: 0000-0003-3807-3259, sokotun.s@mail.ru

Elena S. Machtareva², ORCID: 0000-0002-1371-469X, em1025@mail.ru

Natalia G. Plekhova¹, ORCID: 0000-0002-8701-7213, pl_nat@hotmail.com

Svetlana N. Beniova², ORCID: 0000-0002-8099-1267, snbeniova@mail.ru

Anna I. Simakova¹, ORCID: 0000-0002-3334-4673, anna-inf@yandex.ru

Anastasia S. Bedareva¹, ORCID: 0000-0003-0815-9959, nastya.bedareva.99@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 55 Russkaya str., Vladivostok, 690105, Russia

Abstract. Persistent cognitive impairment is observed in a significant number of patients after coronavirus infection (COVID-19). Research is needed to study the structure of cognitive changes, the dynamics of their occurrence and the duration of their persistence. The purpose was to study the dynamics and structure of cognitive impairment in patients who had a moderate coronavirus infection within 12 months after discharge from the hospital. The study involved 200 patients with a confirmed diagnosis of a moderately severe novel coronavirus infection COVID-19, complicated by respiratory failure against the background of bilateral polysegmental viral pneumonia caused by SARS-CoV-2, aged 24 to 92 years. All patients were divided into two main groups by age: the first — persons under 65 years of age, the second — persons over 65 years of age, each group was divided into a subgroup by gender. Conducting a cognitive examination was carried out twice — 6 and 12 months after discharge from the hospital. Cognitive function was assessed using the modified Addenbrugs Cognitive Scale and frontal dysfunction test battery. All study participants had impairments in at least one cognitive domain, regardless of age and gender. The most vulnerable cognitive functions during coronavirus infection were the anterograde and retrograde components of memory and speech activity. The number of points for this domain ranged from $22,6 \pm 2,5$ to $17,6 \pm 4,3$. At the same time, the subjects showed a clear trend towards a gradual decrease in this function by 12 months after discharge from the hospital. Speech activity was significantly reduced in all age groups — in patients from the first group in dynamics, the average score was $11,2 \pm 0,8$ after 6 months and $9,9 \pm 1,0$ after 12 months, and in the second group $8,4 \pm 2,1$ points and $8,7 \pm 2,2$ points, respectively. Our study showed that after a coronavirus infection in the long term, serious cognitive impairments occur in both young and older patients.

Keywords: coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, cognitive impairment.

For citation: Mikhailov A. O., Sokotun S. A., Machtareva E. S., Plekhova N. G., Beniova S. N., Simakova A. I., Bedareva A. S. Cognitive dysfunctions in patients after coronavirus pneumonia with respiratory insufficiency // *Lechaschi Vrach.* 2023; 4 (26): 17-22. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.002

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, к середине 2022 г. стала причиной более 550 млн подтвержденных случаев заболевания и более 6,3 млн смертей во всем мире [1]. После острой фазы НКИ (помимо респираторных, желудочно-кишечных и кардиологических проблем) наиболее частыми последствиями являются астенические, неврастенические и психиатрические симптомы [2]. Пациенты, госпитализированные в инфекционные стационары со средней и тяжелой степенью тяжести НКИ, неоднократно сообщали о длительной усталости, проблемах с подбором слов, нарушениями сна и психических расстройствах в течение года после выписки [3]. При этом перенесшие инфекцию в легкой форме и лечившиеся амбулаторно также сообщали о симптомах, связанных с нарушением когнитивных функций [4].

Нейробиологические и психологические основы этих нарушений остаются неясными. Есть предположение, что когнитивный дефицит сохраняется в течение длительного времени в качестве хронического процесса и может приводить к нейродегенерации и деменции в долгосрочной перспективе [5]. Также важным остается вопрос: когда начинается снижение когнитивных функций? Исследования пациентов после COVID-19 выявили когнитивный дефицит, проявляющийся нарушением беглости речи, внимания, исполнительной функции и отсроченной памяти [6]. В другом когортном исследовании с участием 81 000 человек, в том числе 12 000 с подтвержденными случаями COVID-19, когнитивные нарушения были более очевидны при выполнении сложных задач, требующих рассуждений, планирования и решения проблем, в отличие от более простых функций рабочей памяти, таких как выполнение теста на объем цифр [7].

Есть данные о том, что коронавирусы провоцируют развитие заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), таких как диссеминированный энцефаломиелит, рассеянный склероз, фебрильные судороги и энцефалит [8]. Исследования показали, что коронавирус человека OC43 (HCoV-OC43) может проникать в ЦНС посредством аксонального транспорта и миграции виру-

са через нейроны головного мозга [9]. Также есть сообщения, что вирус SARS-CoV может проникать в ЦНС через гематоэнцефалический барьер и обонятельную луковицу через эпителий верхних дыхательных путей [10]. Синдром системной воспалительной реакции, запускаемый SARS-CoV-2, приводит к иммуноопосредованному повреждению легочной ткани, ЦНС и других органов [11]. Учитывая пандемическое распространение COVID-19, проблема отдаленных неврологических и психиатрических последствий требует дальнейшего изучения.

Целью данного исследования было охарактеризовать динамику и структуру когнитивных нарушений у пациентов, перенесших НКИ средней степени тяжести, через 12 месяцев после выписки из стационара.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 200 пациентов с подтвержденным диагнозом НКИ COVID-19 средней степени тяжести, осложненной дыхательной недостаточностью на фоне двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, в возрасте от 24 до 92 лет, которые проходили стационарное лечение в инфекционном отделении ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» в августе 2021 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», протокол № 2/1 от 01.08.2021 г.

Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании и были разделены на две основные группы по возрастам — младше и старше 65 лет, каждая группа делилась на подгруппы по половому признаку. Когнитивное обследование проводилось дважды — через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. Этиологическая верификация диагноза осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 в отделяемом, полученном со слизистой рото- и носоглотки. Все пациенты получали стандартную терапию, регламентированную актуальной на то время версией Временных методических рекомендаций по лечению НКИ [12]. Критериями исключения были наличие когнитивных дисфункций, предшествующих госпитализации,

перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в прошлом, психические расстройства.

Когнитивные функции оценивали с помощью модифицированной Адденбругской когнитивной шкалы (АКШ) и батареи тестов для оценки лобной дисфункции [13]. АКШ включает оценку когнитивного статуса и состоит из 5 основных доменов.

В первом домене оцениваются ориентация во времени, месте, способность к запоминанию слов и их воспроизведению, концентрация и внимание. Внимание исследуется на основании способности испытуемого ориентироваться во времени и месте, запомнить и сразу повторить вслед за специалистом 3 простых слова и последовательно вычитать 5 раз подряд 7 из 100. Максимальное количество баллов — 18.

Во втором домене анализируются антероградный и ретроградный компоненты памяти, включая оценку способности обследуемого воспроизвести три простых слова после интерференции в виде серийного счета, запомнить их в ходе 3 повторений и к концу тестирования воспроизвести почтовый адрес, имя и фамилию, а также вспомнить известные исторические факты. Такие задания на память рассредоточены по всему тесту. Максимальная оценка по данной шкале — 26 баллов.

Третий домен оценивает речевую активность и состоит из двух основных тестов — на фонетическую и семантическую речевую активность. Анализируется продуктивность называния слов в рамках предложенной инструкции в течение 1 мин, максимальное количество баллов — 14.

Четвертый домен тоже оценивает речь и предусматривает понимание написанных и произнесенных инструкций, описаний, а также способность к повтору слов, чтению и письму. Максимальное количество баллов по данной субшкале — 26.

Последний домен предусматривает оценку зрительно-пространственных функций с заданиями на копирование фигур, тест рисования часов, подсчета глазами неравномерно рассеянных внутри квадрата точек и определения 4 нечетко прорисованных букв. Максимальная оценка по данной субшкале — 18 баллов.

Итоговая возможная максимальная оценка по АКШ равна 100 баллам. Данная шкала обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяя подтверждать наличие деменции. При оценке менее 78 баллов из 100 ее чувствительность и специфичность достигают 96% и 97% соответственно.

Также использовали батарею тестов для выявления лобной дисфункции, которая включала 6 тестов, направленных на исследование способности к концептуализации (функция

обобщения), исследование беглости речи, динамического праксиса, простой и усложненной реакций выбора и изучение хватательных рефлексов. Максимальный балл по данной шкале составляет 18 баллов.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 10 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты

НКИ у исследуемых пациентов на момент госпитализации в инфекционный стационар была средней степени тяжести, что характеризовалось повышением температуры тела выше 38 °С с частотой дыхания больше 22 в минуту, одышкой при минимальных физических нагрузках, изменениями на мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, типичными для вирусного поражения легочной ткани в среднем до 50%, снижением сатурации кислорода ниже 95%, повышением уровня С-реактивного белка в сыворотке крови выше 10 мг/л.

По результатам проведенного обследования были обнаружены когнитивные нарушения у всех пациентов вне зависимости от возраста и пола (табл. 1). Следует отметить, что ни один, даже самый молодой обследуемый, не справился с когнитивным тестом на все 100 баллов. Причем при анализе общего показателя соответственно результатам всех субтестов обнаружены существенные отклонения от нормы.

Так, в первой возрастной группе через 6 месяцев общий показатель АКШ составил $92,2 \pm 4,3$ балла, а через 12 он снизился до $83,5 \pm 6,1$ балла ($p < 0,05$). У обследуемых старшей возрастной группы данный показатель исходно был ниже и составлял $82,3 \pm 7,7$ балла через 6 месяцев и в дальнейшем продолжил снижаться ($80,9 \pm 6,6$ балла, $p < 0,05$). Также были выявлены гендерные различия: у женщин всех возрастных групп показатели когнитивных функций в целом были выше, чем у мужчин ($p < 0,05$). Наименее уязвимыми когнитивными функциями после перенесенной НКИ оказались внимание, речевой праксис и прогноз во всех возрастных группах вне зависимости от половой принадлежности. По данным субтеста «Внимание» вариация составляла в среднем 1–2 балла и была через 6 месяцев в первой и второй группах $17,9 \pm 0,2$ и $17,3 \pm 0,8$ соответственно. Через 12 месяцев она оставалась в пределах тех же значений — $17,2 \pm 0,3$ и $17,6 \pm 0,5$ баллов соответственно.

В рамках домена «Речь» исследование понимания письменной и устной речи у обследуемых выявляло затруднения,

Показатели АКШ и батареи тестов для оценки лобной дисфункции пациентов после коронавирусной инфекции [таблица составлена авторами] / Addenbrugs Cognitive Scale scores and battery of tests to assess frontal dysfunction in patients after coronavirus infection [table compiled by the authors]

Таблица 1

Параметр	Максимальный балл	До 65 лет (n = 100)		Старше 65 (n = 100)	
		через 6 мес	через 12 мес	через 6 мес	через 12 мес
Внимание	18	$17,9 \pm 0,2$	$17,2 \pm 0,3$	$17,3 \pm 0,8$	$17,6 \pm 0,5$
Память	26	$22,6 \pm 2,5$	$19,1 \pm 3,0$	$18,4 \pm 3,6^*$	$17,6 \pm 4,3^*$
Речевая активность	14	$11,2 \pm 0,8$	$9,9 \pm 1,0$	$8,4 \pm 2,1^*$	$8,7 \pm 2,2$
Речь	26	$24,9 \pm 0,9$	$23,5 \pm 1,3$	$24,2 \pm 1,8$	$23,9 \pm 1,3$
Зрительно-пространственные функции	18	$15,6 \pm 0,6$	$13,9 \pm 1,3$	$13,8 \pm 1,5^*$	$13,2 \pm 1,2$
Общий балл	100	$92,2 \pm 4,3$	$83,5 \pm 6,1$	$82,3 \pm 7,7^*$	$80,9 \pm 6,6^*$
Лобная дисфункция	18	$17,4 \pm 1,1$	$14,6 \pm 2,7$	$14,4 \pm 7,2^*$	$13,6 \pm 3,9$

Примечание. * Различия между показателями достоверны при $p < 0,05$.

связанные с выполнением заданий на чтение сложных слов с пропущенными гласными, а также название предложенных предметов и животных. Наибольшую сложность вызвала интерпретация изображения крокодила, аккордеона и соотношение общих понятий, например, «Монархия» и какой предмет с ним связан. Также пациенты испытывали трудности при соотнесении предметов с понятиями «Мореплавание» и «Антарктика».

У одного пациента выявились формальные расстройства ассоциативного мышления, что проявлялось нарушением критичности мышления и хода рассуждений. Так, на просьбу соотнести из предложенных объектов то, что связано с понятием «сумчатые», он указал на изображение крокодила, мотивируя выбор тем, что «из них делают сумки», когда правильный ответ предполагал выбор картинку с изображением кенгуру. Однако, несмотря на сложности, после дополнительных уточняющих вопросов врача все обследуемые с заданиями справились. Средний показатель через 6 месяцев в первой группе составил $24,9 \pm 0,9$, во второй — $24,2 \pm 1,8$ балла, а через 12 месяцев — $23,9 \pm 1,3$ и $23,5 \pm 1,3$ балла соответственно. Женщины и мужчины допускали примерно равное количество ошибок в ходе выполнения заданий, предусмотренных в данном домене, что подтверждалось отсутствием статистической разницы между показателями.

У лиц всех возрастных групп без различий по половому признаку наиболее пострадавшей когнитивной функцией была ретроградная и антероградная память (табл. 1). Количество

баллов по данному домену находилось в диапазоне от $22,6 \pm 2,5$ до $17,6 \pm 4,3$. При этом у обследуемых отмечалась отчетливая тенденция к постепенному снижению данной функции к 12-му месяцу после выписки из стационара. Так, в первой группе показатель составил $22,6 \pm 2,5$ балла через 6 месяцев и $18,4 \pm 3,6$ балла — через 12, а во второй — $19,1 \pm 3,0$ и $17,6 \pm 4,3$ балла соответственно. Это замечали и сами пациенты, жалуясь на появившуюся забывчивость, невозможность вспомнить значение простых слов, важные даты и события из жизни.

У женщин до 65 лет отсутствовала отрицательная динамика снижения памяти, характеризовавшаяся показателями $22,6 \pm 2,0$ и $22 \pm 1,3$ балла через 6 и 12 месяцев. Среди женщин старшей возрастной группы показатели оценки памяти были ниже, чем в первой группе, и составили $20,2 \pm 2,8$ и $18,8 \pm 3,1$ балла ($p < 0,05$, табл. 2). Следует отметить схожую с женщинами динамику показателей у мужчин до 65 лет, что характеризовалось в целом меньшим снижением памяти через 6 и 12 месяцев после выписки ($22,6 \pm 3,8$ и $20,4 \pm 1,9$ балла, табл. 3). Тогда как после 65 лет отмечались более выраженные изменения по сравнению с показателями для остальных групп обследуемых, что составило наименьшие значения — $16,8 \pm 3,4$ балла и $15,0 \pm 5,0$ баллов через 6 и 12 месяцев. Наиболее часто пациенты испытывали сложности, связанные с запоминанием слов, а также почтового адреса и отсроченным их воспроизведением после серии заданий на отвлечение внимания. В ходе клинического расспроса обращало на себя внимание наличие у части пациентов парамнезий, характеризовавшихся мнемоническими конфабуляциями.

Таблица 2

Показатели АКШ и батареи тестов для оценки лобной дисфункции женщин после коронавирусной инфекции [таблица составлена авторами] / Scores on the Addenbrugs Cognitive Scale and battery of tests to assess frontal dysfunction in women after coronavirus infection [table compiled by the authors]

Параметр	Максимальный балл	До 65 лет (n = 42)		Старше 65 (n = 78)	
		через 6 мес	через 12 мес	через 6 мес	через 12 мес
Внимание	18	18,0	18,0	$17,4 \pm 0,6$	$17,6 \pm 0,4$
Память	26	$22,6 \pm 2,0$	$22 \pm 1,3$	$20,2 \pm 2,8$	$18,8 \pm 3,1$
Речевая активность	14	$11,8 \pm 0,7$	$12 \pm 1,3$	$10 \pm 1,4$	$10 \pm 1^*$
Речь	26	$25 \pm 0,8$	$24,5 \pm 1,0$	$25 \pm 0,5$	$23,6 \pm 1,5$
Зрительно-пространственные функции	18	$15,7 \pm 0,4$	$15,5 \pm 1,3$	$14,1 \pm 1,5$	$13,5 \pm 1,0^*$
Общий балл	100	$93,1 \pm 2,6$	$92 \pm 3,0$	$86,8 \pm 5,8$	$83,6 \pm 1,5^*$
Лобная дисфункция	18	$16 \pm 0,9$	$14,8 \pm 3,5$	$15 \pm 2,3$	$14,1 \pm 3,5$

Примечание. * Различия между показателями достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели АКШ и батареи тестов для оценки лобной дисфункции мужчин после НКИ [таблица составлена авторами] / Scores on the Addenbrugs Cognitive Scale and battery of tests to assess frontal dysfunction in men after coronavirus infection [table compiled by the authors]

Показатель	Максимальная оценка	До 65 лет (n = 26)		Старше 65 (n = 54)	
		через 6 мес	через 12 мес	через 6 мес	через 12 мес
Внимание	18	$17,6 \pm 0,4$	$17,9 \pm 0,2$	$17,3 \pm 0,9$	$17,5 \pm 0,5$
Память	26	$22,6 \pm 3,8$	$20,4 \pm 1,9$	$16,8 \pm 3,4^*$	$15,0 \pm 5^*$
Речевая активность	14	$9,7 \pm 1,7$	$10,8 \pm 1,7$	$7,1 \pm 1,9$	$6,5 \pm 3,5^*$
Речь	26	$24,7 \pm 1,1$	$24,3 \pm 1,5$	$23,5 \pm 2,6$	$24,5 \pm 1$
Зрительно-пространственные функции	18	$15,3 \pm 0,9$	$14,8 \pm 0,8$	$13,6 \pm 1,3^*$	$12,5 \pm 1,8^*$
Общий балл	100	90 ± 8	$88,4 \pm 3,5$	$78,2 \pm 6,8^*$	$75,5 \pm 10^*$
Лобная дисфункция	18	$16 \pm 1,2$	$14,6 \pm 2,3$	$13,9 \pm 2,9^*$	$12,3 \pm 3,8^*$

Примечание. * Различия между показателями достоверны при $p < 0,05$.

Речевая активность при норме 14 баллов была существенно снижена во всех возрастных группах: в первой средний балл в динамике составлял $11,2 \pm 0,8$ и $9,9 \pm 1,0$, а во второй — $8,4 \pm 2,1$ и $8,7 \pm 2,2$ балла через 6 и 12 месяцев соответственно. При этом если у женщин до 65 лет речевая активность через 6 и 12 месяцев не изменялась ($11,8 \pm 0,7$ и $12 \pm 1,3$ балла), как и после 65 лет ($10 \pm 1,4$ и 10 ± 1 балл), то у мужчин до 65 лет отмечено небольшое повышение речевой активности (с $9,7 \pm 1,7$ до $10,8 \pm 1,7$ балла). Тогда как у мужчин старшей возрастной группы речевая активность к 12 месяцам прогрессивно снижалась ($7,1 \pm 1,9$ и $6,5 \pm 3,5$ балла). Наиболее сложным оказалось задание на написание слов, начинающихся на букву «Л», в течение 1 минуты, часто пациенты длительное время рассуждали и называли не более 10 слов, преимущественно связанных с предметами обихода: ложка, лейка, лед и т. п. Отмечалось усложнение выбора слов в зависимости от уровня образования.

Зрительно-пространственные функции у обследуемых были снижены, показатели составляли для первой группы $15,6 \pm 0,6$ балла через 6 месяцев и $13,9 \pm 1,3$ балла — через 12, для второй — $13,8 \pm 1,5$ и $13,2 \pm 1,2$ балла соответственно, при максимальном возможном значении при выполнении всех заданий домена — 18 (табл. 1). Очевидны различия в подгруппах женщин соответственно возрасту, так, у лиц первой группы показатель через 6 месяцев составил $15,7 \pm 0,4$ балла и практически не менялся через 12 месяцев — $15,5 \pm 1,3$ балла (табл. 2). Во второй группе женщины старше 65 лет демонстрировали ухудшение данного параметра до $14,1 \pm 1,5$ баллов через 6 месяцев и $13,5 \pm 1,0$ балла — через 12. У мужчин (табл. 3) зрительно-пространственные функции были наиболее уязвимы по сравнению с женщинами и прогрессивно ухудшались в динамике, особенно у пациентов старше 65 лет ($13,6 \pm 1,3$ и $12,5 \pm 1,8$ балла через 6 и 12 месяцев). Показатели для мужчин до 65 лет незначимо отличались от значений для женщин такого же возраста ($p > 0,05$).

Батарея тестов для оценки лобной дисфункции используется для скрининга деменций с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур. Негативная динамика после перенесенной НКИ в виде снижения показателей обнаружена как у пациентов до 65 лет ($17,4 \pm 1,1$ и $14,6 \pm 2,7$ балла через 6 и 12 месяцев соответственно, $p < 0,05$), так и после ($14,4 \pm 7,2$ и $13,6 \pm 3,9$ балла, $p < 0,5$). Отмечены гендерные различия, которые характеризовались более низкими показателями у мужчин и составляли среди обследуемых до 65 лет $16 \pm 1,2$ и $14,6 \pm 2,3$ балла через 6 и 12 месяцев соответственно. Следует отметить, что одно задание теста батареи лобной дисфункции по оценке речевой активности и АКШ похожи и отличаются лишь наличием сенсорной депривации (закрывание глаз). Эти задания составляли сложности для всех пациентов, участвовавших в исследовании. Ни у одного из обследуемых не было выявлено патологических хватательных рефлексов, связанных с выраженными лобными нарушениями.

Обсуждение

Выявленные нами изменения однозначно свидетельствуют о снижении когнитивных функций у пациентов, перенесших НКИ. Механизмов, приводящих к данным последствиям, по всей видимости, несколько.

Во-первых, особенностью течения инфекции у наших пациентов явилось развитие осложнений в виде полисегментарной пневмонии и дыхательной недостаточности. Пневмония обуславливает нарушение вентилиционной способности легких и перфузии кислорода, что вызывает респираторную гипоксию и недостаточную оксигенацию крови. Нарушение притока кислорода к нейронам приводит к активации внутрикле-

точного анаэробного метаболизма глюкозы, дефициту АТФ и АТФ-зависимых насосов, образованию свободных радикалов, потере ионов K^+ и деполяризации пресинаптических контактов [14]. Выброс в синаптическую щель возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) активирует соответствующие им рецепторы с открытием мембранных ионных каналов Na^+ , Cl^- и Ca^{2+} , аккумуляции воды в цитоплазме, что приводит к гибели нервных клеток.

Кроме того, накопление внутриклеточного Ca^{2+} способствует активации фосфолипазы и оксида азота (II), потенцируя перекисное окисление липидов с распадом липидной составляющей мембраны, что также приводит к гибели нейрона [15]. Воздействие внутриклеточного тока Ca^{2+} на эндотелий артериол способствует вазоспазму и усугублению ишемии с повторением указанных процессов по принципу порочного круга. Происходящие метаболические нарушения неминуемо ведут к тканевой гипоксии, что отражается на функционировании и структурной целостности митохондрий. Основными проявлениями митохондриальной дисфункции являются снижение каталитической активности ферментативных реакций в цикле трикарбоновых кислот, накопление окисленных форм НАДН и НАДФН, изменение активности цитохромов и угнетение тканевого дыхания с накоплением в межмембранном митохондриальном пространстве протонов и электронов, которые представляют существенную опасность в инициировании апоптоза и окислительном повреждении структур клеток, в том числе головного мозга [16].

Во-вторых, широко обсуждается прямое цитопатическое действие коронавируса на нервную ткань. Одни авторы указывают на возможность инфицирования вирусом обонятельных нервных клеток, другие утверждают, что вирус инфицирует только поддерживающие эпителиальные клетки. Но во всех публикациях указывают на опосредованное через рецептор ангиотензинпревращающего фермента-2 влияние коронавируса на эндотелиальные клетки оболочек мозга, нервной ткани и других органов [17].

В-третьих, с повреждением эндотелия при вирусных инфекциях связана и другая не менее серьезная проблема — церебральная микрососудистая тромботическая коагулопатия, ведущая к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), тромбозам и кровоизлияниям в паренхиму головного мозга [18]. Биохимические нарушения при коагулопатии включают совокупность каскада изменений, связанных с реперфузией, окислительным стрессом, инфильтрацией лейкоцитами, активацией сосудов и нарушением внеклеточного протеолиза, что приводит к повреждению базальной мембраны и эндотелиальных плотных соединений [19]. Указанное обстоятельство способствует повышению проницаемости ГЭБ, отеку головного мозга, что в целом приводит к прогрессирующему снижению когнитивных функций [20].

Заключение

Таким образом, факторов, влияющих на снижение у пациентов, перенесших НКИ, когнитивных функций, предостаточно. Каждый из этих факторов вносит определенный специфический вклад в развитие патологической коррекции в течение длительного периода. Изучение клеточно-молекулярных механизмов, приводящих к когнитивному дефициту вследствие коронавирусной инфекции, является первостепенно важной задачей, так как на основании только клинической картины и выявляемых нарушений назначение адекватной терапии затруднено. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Murray C. J. L. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near // The Lancet. 2022. Т. 399. № 10323. С. 417-419.
 2. Сахоненко Л. В., Мокшина М. В. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Тихоокеанский медицинский журнал. 2021; 2 (84): 99-100.
[Sakhonenko L. V., Mokshina M. V. Clinical features of gastrointestinal lesions in new coronavirus infection (COVID-19) // Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2021; 2 (84): 99-100.]
 3. Hellmuth J. et al. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients // Journal of neurovirology. 2021; 1 (27): 191-195.
 4. Остроумова Т. М., Черноусов П. А., Кузнецов И. В. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 1 (13): 126-130.
[Ostroumova T. M., Chernousov P. A., Kuznetsov I. V. Cognitive impairment in patients with COVID-19 // Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. 2021; 1 (13): 126-130.]
 5. Вишнева Е. М., Веснина Н. С. Неврологические аспекты COVID-19 и его влияние на формирование деменции у пожилых людей // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2021; 5: 140-149.
[Vishneva Ye. M., Vesnina N. S. Neurological aspects of COVID-19 and its impact on the development of dementia in the elderly // Sovremennaya nauka: aktual'nyye problemy teorii i praktiki. Seriya: Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki. 2021; 5: 140-149.]
 6. Ermis U. et al. Neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional monocentric study of hospitalized patients // Neurological research and practice. 2021; 1 (3): 1-12.
 7. Hampshire A. et al. Multivariate profile and acute-phase correlates of cognitive deficits in a COVID-19 hospitalised cohort // EClinicalMedicine. 2022; (47): 101417.
 8. Maury A. et al. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians // Revue neurologique. 2021; 1-2 (177): 51-64.
 9. Yachou Y. et al. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients // Neurological Sciences. 2020; 10 (41): 2657-2669.
 10. Гомазков О. А. Ковид-19. Клеточные и молекулярные механизмы поражения мозга // Успехи современной биологии. 2021; 5 (141): 457-466.
[Gomazkov O. A. Covid-19. Cellular and molecular mechanisms of brain damage // Uspekhi sovremennoy biologii. 2021; 5 (141): 457-466.]
 11. Пашенков М. В., Хаитов М. Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов // Иммунология. 2020; 1 (41): 5-18.
[Pashchenkov M. V., Khaitov M. R. Immune response against epidemic coronaviruses // Immunologiya. 2020; 1 (41): 5-18.]
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Михайлов Александр Олегович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, 2; mao1991@mail.ru

Сокотун Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения

Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, 2; sokotun.s@mail.ru

Мачтарева Елена Сергеевна, невролог инфекционного отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Краевая клиническая больница № 2; 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, 55; em1025@mail.ru

Плехова Наталья Геннадьевна, д.б.н., доцент, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, 2; pl_nat@hotmail.com

Бениова Светлана Николаевна, д.м.н., профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Краевая клиническая больница № 2; 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, 55; snbeniova@mail.ru

Симакова Анна Ивановна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, 2; anna-inf@yandex.ru

Бедарева Анастасия Сергеевна, студентка 6-го курса по специальности «лечебное дело» Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, 2; nastya.bedareva.99@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr O. Mikhailov, MD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; mao1991@mail.ru

Svetlana A. Sokotun, MD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; sokotun.s@mail.ru

Elena S. Machtareva, Neurologist of the Department of Infectious Diseases at the State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 55 Russkaya str., Vladivostok, 690105, Russia; em1025@mail.ru

Natalia G. Plekhova, Dr. of Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory at the Federal State Budgetary Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; pl_nat@hotmail.com

Svetlana N. Beniova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Physician of the State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 55 Russkaya str., Vladivostok, 690105, Russia; snbeniova@mail.ru

Anna I. Simakova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases at the Federal State Budgetary Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; anna-inf@yandex.ru

Anastasia S. Bedareva, 6th year student of the specialty General Medicine at the Federal State Budgetary Institution of Higher Education Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia; nastya.bedareva.99@mail.ru

Поступила/Received 29.12.2022

Принята в печать/Accepted 01.03.2023

Гуморальная регуляция пищевого поведения: устоявшиеся и новые концепции

Е. А. Лялюкова¹, ORCID: 0000-0003-4878-0838, lyalykova@rambler.ru

З. А. Беслангурова², ORCID: 0000-0001-6261-6781, beszarema@mail.ru

А. Я. Чамокова², ORCID: 0000-0003-1092-4269, achamokova@mkgtu.ru

А. А. Халаште², Khalashte007@yandex.ru

Ю. Ю. Мигунова², ORCID: 0000-0003-4475-5168, migunovajulia@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, 12

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Майкопский государственный технологический университет; 385000, Россия, Майкоп, ул. Пушкина, 177

Резюме. Понимание мотивационных факторов, определяющих выбор продуктов и особенности питания, важно для борьбы с эпидемиями ожирения, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Пищевое поведение находится под контролем сложной системы, которая включает взаимодействие центральных и гуморальных звеньев регуляции. В обеспечении центральных механизмов ключевую роль играют кора и зоны вознаграждения в лимбической системе («гедоническая» регуляция), в которых анализируются стимулы, поступающие из окружающей среды: пищевые (внешний вид, вкус, запах пищи), непищевые (эмоциональный дискомфорт, стресс), и гипоталамус, стимуляция вентромедиальных ядер которого сопровождается снижением аппетита, а стимуляция латеральных — усилением. Ведущую роль в обеспечении гуморальной (гомеостатической, периферической) регуляции играют гормоны желудочно-кишечного тракта и жировой ткани, обладающие орексигенными или анорексигенными эффектами, среди них: грелин, глюкагон-подобный пептид, обестатин, лептин, холецистокинин, глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид, секретин, пептид тирозин-тирозин, инсулин, инсулиноподобный пептид, нейротензин, субстанция Р и многие другие. Энтероэндокринные клетки различаются по распределению в желудочно-кишечном тракте, от желудка до прямой кишки и включают различные физиологические реакции на каждом этапе пищеварительного процесса. Использование методов нейровизуализации для демонстрации специфических реакций в ответ на пищевой стимул позволяет подтвердить существующие гуморальные нарушения на уровне «кишечник — мозг». Изучение гормонов пищевого поведения помогает объяснить, почему существует тяготение к определенному выбору продуктов, как модифицировать это поведение и пищевые предпочтения. Знание биологических механизмов, управляющих пищевым поведением, поможет обеспечить эффективность лечения ожирения и связанных с ним расстройств. Инъекция гормонов, регулирующих пищевое поведение, сопровождается активацией соответствующих участков мозга, участвующих в регуляции пищевого поведения. Персонализированная медицина, направленная на поведенческую и фармакологическую коррекцию нарушений гормонального статуса, является перспективной современной медицинской практикой. Цель обзора — представить новые научные данные о нейрогуморальных механизмах в формировании пищевого поведения.

Ключевые слова: здоровье, рациональное питание, пищевое поведение, гормоны, нейрогуморальные механизмы, ожирение.

Для цитирования: Лялюкова Е. А., Беслангурова З. А., Чамокова А. Я., Халаште А. А., Мигунова Ю. Ю. Гуморальная регуляция пищевого поведения: устоявшиеся и новые концепции // Лечащий Врач. 2023; 4 (26): 23-28. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.003

Humoral regulation of eating behavior: established and new concepts

Elena A. Ljaljukova¹, ORCID: 0000-0003-4878-0838, lyalykova@rambler.ru

Zarema A. Beslangurova², ORCID: 0000-0001-6261-6781, beszarema@mail.ru

Asiya Ya. Chamokova², ORCID: 0000-0003-1092-4269, achamokova@mkgtu.ru

Aidamirkan A. Halashte², Khalashte007@yandex.ru

Yuliya Y. Migunova², ORCID: 0000-0003-4475-5168, migunovajulia@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12 Lenina Str., Omsk, 644099, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University; 177 Pushkina Str., Maykop, 385000, Russia

Abstract. Understanding of the motivational factors behind food choices and eating habits is essential to combating the epidemics of obesity, diabetes, and cardiovascular disease. Eating behavior is controlled by a complex system, which includes the interaction of central

and humoral links of regulation. Regarding the central mechanisms, the key role is played by the cortex and reward zones in the limbic system ("hedonic" regulation), in which the triggers coming from the environment are analyzed: food (appearance, taste, smell of food), non-food (emotional discomfort, stress), and the hypothalamus, stimulation of the ventromedial nuclei of which is accompanied by a decrease in appetite, and stimulation is accompanied by an increase. The leading role in providing humoral (homeostatic, peripheral) regulation is played by hormones of the gastrointestinal tract and adipose tissue, which have orexigenic or anorexigenic effects, among them: ghrelin, glucagon-like peptide, obestatin, leptin, cholecystokinin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, secretin, peptide tyrosine-tyrosine, insulin, insulin-like peptide, neurotensin, substance P and many others. Enteroendocrine cells vary in distribution throughout the gastrointestinal tract, from the stomach to the rectum, and involve different physiological responses at each stage of the digestive process. The use of neuroimaging methods to demonstrate specific reactions in response to a food stimulus makes it possible to confirm existing humoral disorders at the "gut – brain" level. The study of eating hormones helps explain why cravings for certain food choices exist, how to modify these behaviors and food preferences. Knowledge of the biological mechanisms governing eating behavior will help ensure the effectiveness of the treatment of obesity and related disorders. The injection of hormones that regulate eating behavior is accompanied by the activation of the corresponding brain regions involved in the regulation of eating behavior. Personalized medicine aimed at behavioral and pharmacological correction of hormonal status disorders is a promising modern medical practice. The purpose of the review is to present new scientific data on neurohumoral mechanisms in the formation of eating behavior.

Keywords: health, rational nutrition, eating behavior, hormones, neurohumoral mechanisms, obesity.

For citation: Ljaljukova E. A., Beslangurova Z. A., Chamokova A. Ya., Halashte A. A., Migunova Yu. Yu. Humoral regulation of eating behavior: established and new concepts // *Lechaschi Vrach. 2023; 4 (26): 23-28. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.003*

Одной из главных основ сохранения здоровья и, соответственно, формирования правильного пищевого поведения человека является рациональное питание, которое обеспечивает постоянство внутренней среды организма (гомеостаз) и поддержку жизнедеятельности (рост, развитие, нормальное функционирование) органов, систем и организма в целом. Общие требования к пищевому рациону таковы: соответствие суточного рациона питания энергозатратам организма; его обеспечение пищевыми веществами в количествах и пропорциях, соответствующих физиологическим потребностям; соответствие химической структуры пищи пищеварительным ферментам (правило соответствия); правильное распределение пищевого рациона в течение дня; безупречность рациона питания в санитарно-эпидемиологическом отношении [1].

Пищевое поведение (ПП) человека представляет собой сложное взаимодействие физиологических, психологических, социальных и генетических факторов, влияющих на время приема пищи, объем ее потребления, предпочтения в выборе продуктов.

Изучение ПП, моделей питания и пищевых предпочтений помогает объяснить, почему существует тяготение к определенному выбору продуктов и как модифицировать это поведение. Знание биологических механизмов, управляющих ПП, может обеспечить эффективные цели лечения ожирения и связанных с ним расстройств.

Понимание мотивационных факторов, определяющих ПП, важно для борьбы с эпидемиями ожирения, сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку диетотерапия является важным аспектом их лечения [1].

Необходимо понимать гомеостатические и гедонистические механизмы, управляющие потреблением пищи. Избыток поступления энергии может быть следствием нарушений или особенностей (определенных типов) ПП, которые формируются под воздействием различных факторов (генетические нарушения, патология центральной нервной системы (ЦНС), психологические особенности личности пациента, социальные факторы, стресс), а также дисбаланса гормонов, регулирующих аппетит [2].

ПП находится также под контролем сложной системы, которая включает взаимодействие центральных и гумо-

ральных звеньев регуляции [2]. В обеспечении центральных механизмов ключевую роль играют кора и зоны вознаграждения в лимбической системе (гедоническая регуляция), в которых анализируются стимулы, поступающие из окружающей среды: пищевые (внешний вид, вкус, запах пищи), непищевые (эмоциональный дискомфорт, стресс) [3], а также гипоталамус, стимуляция вентромедиальных ядер которого сопровождается снижением аппетита, а стимуляция латеральных – усилением [4].

Гуморальная регуляция ПП

Ведущую роль в обеспечении гуморальной (гомеостатической, периферической) регуляции играют гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и жировой ткани [5]. Известно более 20 гормонов, в различной степени вовлеченных в регуляцию ПП и обладающих орексигенными или анорексигенными эффектами [5, 6]. Желудочно-кишечные пептиды секретируются энтероэндокринными клетками (ЭЭК) в ответ на потребление питательных веществ и энергии и модулируют потребление пищи либо через афферентные нервы, включая блуждающий, либо непосредственно в ЦНС. Фармакологические вмешательства и шунтирование желудка для лечения ожирения повышают уровень энтероэндокринных гормонов, а также изменяют предпочтения в еде. ЭЭК различаются по распределению в ЖКТ от желудка до прямой кишки, что отражает различные стимулы и результирующие физиологические реакции на каждом этапе ЖКТ [5, 6].

Грелин (ghrelin) – пептид из 28 аминокислот, нейроэндокринный гормон ЖКТ (преимущественно дна желудка) [7, 8], вырабатывается также поджелудочной железой и участвует в стимуляции приема пищи и чувства голода через рецепторы в гипоталамусе [9]. Уровни грелина в плазме повышаются перед едой и подавляются приемом пищи [10]. Грелин обеспечивает положительный энергетический баланс, увеличивает потребление сладких продуктов [7, 8]. Действуя как антагонист лептина, грелин регулирует синтез и секрецию нейропептидов гипоталамуса, обеспечивающих регуляцию центров голода и насыщения [7]. У здоровых людей без ожирения уровень грелина максимально повышается натощак (примерно в два раза), может сохраняться повышенным в первые 20 минут после начала еды и снижается в постпрандиальный период на 35-55%, достигая максимального

снижения примерно через час после начала еды и сохраняя это максимальное снижение в течение 150–250 минут [8].

Уменьшение уровня грелина после еды зависит от ее калорийности и состава: он более значимо снижается после жирной еды по сравнению с углеводистой или белковой. Содержание пищевых волокон также влияет на постпрандиальную динамику уровня грелина [11]. Этот факт требует стандартизации питания при изучении уровня грелина в различных клинических ситуациях. Кроме того, на продукцию грелина влияют температура окружающей среды и продолжительность сна. Уровень грелина натощак существенно снижен у большинства пациентов с ожирением и отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), количеством жира в организме и уровнями инсулина и лептина натощак [12].

В большинстве исследований отмечено недостаточное снижение грелина плазмы после еды или его отсутствие у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью (ИР) и СД 2 типа [12, 13], что может способствовать увеличенному потреблению пищи из-за отсутствия своевременного появления чувства насыщения и формированию патологического ПП. Нельзя исключить, что у пациентов с различными типами ПП изменения уровня грелина после еды могут носить различный характер. В экспериментальных моделях СД отмечено повышение уровня грелина [7], однако при обследовании пациентов с СД без значимого ожирения уровень грелина существенно не отличался от такового у здоровых лиц из контрольной группы [8], а у пациентов с ИР и ожирением был снижен [12]. Уровень грелина связан с уровнем глюкозы и инсулина [8, 12]. Введение грелина усиливает эмоциональную реакцию на ожидание еды [13–16].

Глюкагонподобный пептид-1 (glucagon-like peptide, GLP-1) — инкретин, вырабатываемый в основном L-клетками ЖКТ и в меньшей степени — нейронами ЦНС, играет ключевую роль в гомеостазе глюкозы. Под влиянием GLP-1 снижается аппетит, замедляется эвакуация пищи из желудка, ингибируется выработка соляной кислоты и глюкагона, что ускоряет наступление чувства насыщения, повышается продукция инсулина глюкозозависимым путем [17, 18].

Рецепторы к GLP-1 экспрессируются в ЦНС, гипоталамусе, периферических нервных волокнах, органах ЖКТ (поджелудочная железа) [18]. GLP-1 ингибирует продукцию орексигенных гипоталамических нейропептидов и увеличивает экспрессию гена проопиомеланокортина (proopiomelanocortin, ПОМС) и его секрецию [18], ускоряя наступление чувства сытости. Вклад GLP-1 в регуляцию ПП сложен, а его эффекты на аппетит осуществляются тремя путями: GLP-1 из ЖКТ действует эндокринно и через афферентные волокна блуждающего нерва. GLP-1, продуцируемый в ЦНС, оказывает действие нерцепторным путем, проникая через гематоэнцефалический барьер и воздействуя на ядра одиночного пути (*tractus solitarius*), область *postrema* (центр рвоты) и моторное ядро блуждающего нерва [18]. У здоровых людей уровень GLP-1 натощак очень низкий и быстро повышается после углеводистой и содержащей жиры пищи [5]. У пациентов как с ожирением, так и с СД 2 типа уровень GLP-1, как правило, снижен [17, 18], а у людей с высокими степенями ожирения резко снижен не только базальный уровень GLP-1, но и практически отсутствует его постпрандиальный прирост [5]. У большинства пациентов с СД 2 типа снижена не только продукция GLP-1, но и чувствительность к его физиологическим уровням [19].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что внутривенное введение GLP-1 снижает потребление

пищи за счет уменьшения размера порции, оказывает влияние на модуляцию дофаминергической передачи сигналов в ЦНС [20]. GLP-1 дозозависимо снижает потребление алкоголя, в то время как фармакологическая блокада GLP-1 рецепторов в ЦНС ослабляет вызванный алкоголем эффект локомоторной стимуляции [21]. Интересно, что этот эффект распространяется и на никотин [22]. Однако, в отличие от холецистокина, GLP-1 не оказывает влияния на индуцированные морфином зоны в головном мозге, что позволяет предположить, что аналоги GLP-1 не подходят для лечения опиоидной зависимости [23].

Более высокие концентрации GLP-1 в плазме натощак связаны с более низким потреблением углеводов и простых сахаров у людей (с ИМТ $30,3 \pm 9,5$, без СД 2 типа) [24]. Заместительная терапия, а именно ведение аналога человеческого GLP-1 лираглутида, эффективна в лечении расстройств пищевого поведения [25].

Обстатин (obestatin) противодействует действию грелина и отвечает за чувство сытости и снижение потребления пищи [26].

Лептин (lehnin, LEP) — гормон анорексии, который вырабатывается преимущественно в жировой ткани и в небольших количествах в слизистой дна желудка, скелетных мышцах, эпителии молочных желез [5]. Его основная роль заключается в регулировании аппетита, в частности в защите организма от голодания, путем подачи сигнала в мозг о количестве белой жировой ткани в организме, отражающем состояние его энергетических запасов. Потеря функции лептина, или снижение его продукции, или изменение передачи сигналов, индуцированное его рецептором LEPR, были идентифицированы у пациентов с тяжелым ожирением. Клиническая картина больных, дефицитных по генам LEP или рецептора лептина (LEPR), очень сходна. Это сочетание гиперфагии, снижения тонуса симпатической нервной системы, гипотонизма, умеренного гипотиреоза и нарушения лимфоцитарного иммунитета [27].

Лептин подавляет активность нейропептид-Y-содержащих нейронов (центр голода) и стимулирует ПОМС-содержащие нейроны (центр насыщения). Специфическая транспортная система лептина позволяет ему проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывая эффекты в ЦНС [17]. Повышение уровня лептина не только обеспечивает наступление чувства насыщения во время еды, увеличивает термогенез и скорость обменных процессов, но и тормозит глюконогенез в печени, снижает утилизацию глюкозы тканями, вызывая ИР скелетных мышц и ЖКТ. Лептин увеличивает экспрессию рецепторов GLP-1 в гипоталамусе, повышая чувствительность к нему и его продукцию в ЦНС [17].

У лиц с ожирением, как правило, уровень лептина в крови высок, что объясняется резистентностью к этому гормону [5]. Динамика уровня лептина при ожирении носит зависящий от пола характер: уровень плазменного лептина повышается у тучных женщин гораздо сильнее, чем у мужчин [5]. Оценка гормонов, регулирующих аппетит, сложна, так как на их уровень влияет целый ряд факторов (длительность сна, температура окружающей среды, стресс, пол и уровень половых гормонов, на постпрандиальный уровень — количество и характер еды). Помимо того, у пациентов с ожирением может формироваться резистентность к гормонам. В литературе представлены данные о развитии резистентности к GLP-1 [18], лептину [5], грелину [12], коррелирующие с ИМТ. Поэтому при изучении их вклада в ПП требуется оценка не только уровня этих гормонов натощак (прежде всего гре-

лина), но и изменения их уровня в ответ на поступление пищи (постприандиальные уровни).

Лептин и холецистокинин (cholecystokinin, CCK) работают в оппозиции к грелину, вызывая чувство сытости. CCK высвобождается в ответ на липиды и способствует быстрому постприандиальному насыщению, в отличие от длительного действия лептина [28]. CCK, продуцируемый ЭЭК-клетками и ЦНС, представляет собой насыщающий пептид, который высвобождается постприандиально в ответ на прием жиров (как насыщенных, так и длинноцепочечных жирных кислот), малых пептидов и аминокислот. Голодание приводит к снижению CCK в плазме, в то время как периферическое введение перед началом приема пищи дозозависимо уменьшает размер порции у грызунов и людей; поэтому он считается кратковременным сигналом насыщения. Введение холецистокинина в гипоталамус снижает потребление пищи [14]. CCK также участвует в терморегуляции, сексуальном поведении, беспокойстве и памяти. Было показано, что антагонизм к рецептору CCK 1 снижает потребление этанола у крыс, в то время как антагонизм к рецептору CCK 2 снижает потребление кокаина [15]. Также примечательно, что CCK через свои подтипы рецепторов еще и модулирует поведение, связанное с тревогой [16].

Глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP), пептидный гормон из 42 аминокислот, секретируется ЭЭК в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки в ответ на питательные вещества [29]. В недавнем исследовании внутривенное введение GIP снижало потребление пищи и массу тела у мышей [30]. Ранее было показано, что введение GIP улучшало показатели липидов крови и купировало вызванный диетой стеатогепатит [31]. Следует отметить, что ни одно исследование не смогло продемонстрировать увеличение потребления пищи или увеличение массы тела в ответ на агонисты рецепторов GIPR. Суждение о том, что активация GIPR может способствовать увеличению веса, основано на уменьшении увеличения веса при блокировании передачи сигналов GIPR. Недавно продемонстрировано, что передача сигналов GLP-1R блокируется антителом к нему [32].

Секретин (secretin, SCT) представляет собой пептид из 27 аминокислот, секретируемый двенадцатиперстной кишкой и головным мозгом [33, 34]. Его рецептор (SCTR) широко распространен в ЦНС, включая гиппокамп, гипоталамус и продолговатый мозг [34]. Периферическое лечение с помощью SCT снижало потребление пищи в состоянии сытости и натошак [35] — эффект, зависящий от SCTR [36]. Интересно, что внутривенное вливание SCT также повышало уровень лептина в плазме [37]. Совсем недавно сообщалось, что секретиновые реакции, стимулированные приемом пищи, активируют бурю жировую ткань и подавляют голод за счет ингибирования орексигенных нейронов и стимуляции анорексигенных сигналов через нейроны POMC (прогормон гипофиза проопиомеланокортин) [38]. Однако еще предстоит продемонстрировать, влияет ли это на предпочтения в еде. Совсем недавно сообщалось, что секретиновые реакции, стимулированные приемом пищи, активируют бурю жировую ткань и подавляют голод за счет ингибирования орексигенных нейронов и стимуляции анорексигенных сигналов через нейроны POMC [38].

Пептид тирозин-тирозин (peptide tyrosine-tyrosine, PYY) представляет собой пептид из 36 аминокислот со структурным сходством с полипептидом поджелудочной железы [39]. PYY экспрессируется в афферентных нейронах блуждающего

нерва. Высвобождается из L-клеток в дистальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке, достигая самых высоких уровней в толстой/прямой кишке [40]. После еды концентрации PYY в плазме повышаются и достигают пика в течение 1–2 часов после приема, оставаясь повышенными до 6 часов [41]. Состав пищи влияет на секрецию PYY, при этом уровень белка выше, чем уровень липидов и углеводов. Периферическое введение PYY₃₋₃₆ снижает потребление пищи и массу тела у экспериментальных животных [42]. Совсем недавно было показано, что PYY увеличивает потребление пищи за счет увеличения размера порции. PYY₃₋₃₆ снижает мотивацию к поиску пищи с высоким содержанием жиров [43].

Как у худых, так и у тучных людей внутривенная инфузия PYY₃₋₃₆ снижает потребление пищи, и этот аноректический эффект приводит к активации аноректических нейронов POMC [44]. В состоянии сытости, когда уровень PYY в плазме повышен, наблюдалась повышенная нервная активность в каудолатеральной орбитальной лобной коре, тогда как в состоянии голодания, когда уровень PYY в плазме низок, наблюдалась активация гипоталамуса [45]. На сегодняшний день побочный эффект высоких доз PYY (тошнота) ограничивает его ценность в качестве мишени для лечения ожирения [46, 47].

Инсулин (insulin) также является аппетит-регулирующим гормоном, проявляя свою активность в гипоталамусе, вентральной тегментальной зоне (зоне поощрения/удовольствия от еды) [5, 19].

Инсулиноподобный пептид 5 (insulin-like peptide, INSL5) — представитель семейства пептидов релаксина и сходный по структуре с инсулином и инсулиноподобными факторами роста — является эндогенным лигандом для рецептора-4 семейства релаксинов/инсулиноподобных пептидов, связанных с G-белком (RXFP4) [48]. Он продуцируется подмножеством L-клеток в дистальном отделе толстой кишки, активируется при ограничении калорий и снижается при возобновлении питания.

Нейротензин (neurotensin) — пептид, состоящий из 13 аминокислот, экспрессируется в ЦНС и ЖКТ. Внутривенное введение нейротензина уменьшало количество принимаемой пищи в эксперименте [49]. Хомогенетическая активация нейронов, экспрессирующих нейротензин, увеличивает двигательную активность и подавляет потребление пищи у экспериментальных животных [50]. В дополнение к его роли в контроле приема пищи, нейротензин участвует в различных процессах, включая терморегуляцию, модуляцию болевых стимулов, а также в развитии психотических реакций [51].

Субстанция P (substance P, SP) из системы нейрокининов, которые играют различные роли в физиологических процессах, начиная от регуляции боли и сердечно-сосудистой функции и заканчивая поведением [52]. Нейрокинины представляют собой класс пептидных сигнальных молекул, которые опосредуют ряд центральных и периферических функций, включая обработку болевого сигнала, функцию ЖКТ, реакцию на стресс и тревогу. Последние данные связывают эти нейропептиды с поведением, ассоциированным с наркозависимостью. В частности, было показано, что SP и нейрокинин В (НКВ) влияют на реакцию на алкоголь, кокаин и/или опиаты. SP и НКВ предпочтительно связываются с рецептором нейрокинина-1 (NK1R) и рецептором нейрокинина-3 (NK3R) соответственно, но имеют некоторое сродство ко всем классам рецепторов нейрокинина при высоких концентрациях. Было показано, что SP, один из трех нейрокининовых

пептидов, изменяет реакцию на алкоголь, кокаин и опиаты главным образом через рецептор нейрокинина-1 (NK1R), введение SP крысам также приводит к анорексигенному эффекту с повышением толерантности к голоданию.

Функциональная магнитно-резонансная томография (functional magnetic resonance imaging, fMRI) — метод нейровизуализации, который в последнее время стал использоваться как метод эффективного изучения ПП [53].

Выше было показано, что различные когнитивные пути участвуют в мотивации и контроле ПП. Использование методов нейровизуализации, особенно fMRI, для демонстрации специфических нервных реакций в ответ на пищевой стимул произвело революцию в изучении ПП. Принцип метода — выявление областей в мозге, которые демонстрируют повышенное поглощение глюкозы и, следовательно, повышенную активность в ответ на определенные стимулы.

fMRI не позволяет увидеть электрическую активность нейронов через локальное изменение кровотока. Это возможно благодаря феномену нейроваскулярного взаимодействия — регионального изменения кровотока в ответ на активацию близлежащих нейронов. Данный эффект достигается через сложную последовательность взаимосвязанных реакций, протекающих в нейронах, поскольку при усилении активности нейроны нуждаются в большем количестве кислорода и питательных веществ, приносимых с током крови [54]. Методика fMRI позволяет непосредственно оценить изменение гемодинамики.

Нейрофизиологическая обработка в ответ на пищу в основном осуществляется в левом полушарии, особенно в дорсальном и вентральном полосатом теле, веретенообразной извилине и островке — последние два известны как первичный вкусовой комплекс [55, 56].

Инъекция гормонов, регулирующих ПП, сопровождается активацией соответствующих структур мозга, участвующих в активации ПП [55].

Заключение

В литературном обзоре мы подчеркнули:

- значение рационального питания в формировании правильного ПП человека для обеспечения постоянства внутренней среды организма (гомеостаза) и поддержки жизнедеятельности (рост, развитие, функции органов и систем) на высоком уровне;
- растущую роль специфических кишечных пептидов, так называемых аппетит-регулирующих гормонов, в формировании ПП;
- потребление пищи имеет большое значение для поддержания гомеостаза массы тела;
- гастроинтестинальные гормоны оказывают орексигенное и анорексигенное действие, являются физиологическими регуляторами потребления пищи, способствуют контролю над аппетитом, играют существенную роль в формировании чувства насыщения, удовольствия, позитивного эмоционального состояния. Это косвенно подтверждает тот факт, что, что люди, перенесшие бариатрические операции, подвергались повышенному риску расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, или психических расстройств;
- можно предположить, что в результате бариатрической хирургии и исключения значительной части гастроинтестинальных гормонов центры удовольствия в головном мозге в состоянии гормонального дисбаланса «переключаются» на другие внешние стимулы;

- персонализированная медицина, направленная на поведенческую и фармакологическую коррекцию нарушений гормонального статуса при особенностях ПП, является перспективной современной медицинской практикой. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Кучма В. Р., Горелова Ж. Ю. Оценка полноценности и адекватности питания, коррекция фактического пищевого рациона: Учебно-методическое пособие. 2014 г.
[Kuchma V. R., Gorelova Zh. Yu. Evaluation of the usefulness and adequacy of nutrition, correction of the actual dietary intake: Educational and methodological manual. 2014 g.]
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva: WHO.
3. Kemps E., Herman C. P., Hollitt S., et al. The role of expectations in the effect of food cue exposure on intake // *Appetite*. 2016; 103: 259–264. DOI: 10.1016/j.appet.2016.04.026.
4. Travagli R. A., Anselmi L. Vagal neurocircuitry and its influence on gastric motility // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016; 13 (7): 389–401. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.76.
5. Ziauddeen H., Alonso-Alonso M., Hill J. O., et al. Obesity and the Neurocognitive Basis of Food Reward and the Control of Intake // *Advances in Nutrition*. 2015; 6 (4): 474–486. DOI: 10.3945/an.115.008268.
6. Engel J. A., Jerlhag E. Role of Appetite-Regulating Peptides in the Pathophysiology of Addiction: Implications for Pharmacotherapy // *CNS Drugs*. 2014; 28 (10): 875–886. DOI: 10.1007/s40263-014-0178-y.
7. Adamska E., Ostrowska L., Górka M., Krętowski A. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes // *Gastroenterology Review*. 2014; 2: 69–76. DOI: 10.5114/pg.2014.42498.
8. Howick K., Griffin B., Cryan J., Schellekens H. From Belly to Brain: Targeting the Ghrelin Receptor in Appetite and Food Intake Regulation // *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18 (12): 273. DOI: 10.3390/ijms18020273.
9. Shiya T. Plasma Ghrelin Levels in Lean and Obese Humans and the Effect of Glucose on Ghrelin Secretion // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002; 87 (1): 240–244. DOI: 10.1210/jcem.87.1.8129.
10. Nakazato M., Murakami N., Date Y., et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding // *Nature*. 2001; 409: 194–198.
11. Callahan H. S., Cummings D. E., Pepe M. S., Breen P. A., Matthys C. C., Weigle D. S. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans // *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 1319–1324.
12. St-Pierre D. H., Rabasa-Lhoret R., Lavoie M. E., et al. Fiber intake predicts ghrelin levels in overweight and obese postmenopausal women. *European journal of endocrinology* // *European Federation of Endocrine Societies*. 2009; 161 (1): 65–72. DOI: 10.1530/eje-09-0018.
13. St-Pierre D. H., Karelis A. D., Coderre L., et al. Association of Acylated and Nonacylated Ghrelin with Insulin Sensitivity in Overweight and Obese Postmenopausal Women // *J. Clin. Endocr. Metab*. 2007; 92 (1): 264–269. DOI: 10.1210/jc.2006-1603.
14. Mannucci E., Tesi F., Ricca V., et al. Eating behavior in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus // *Int. J. Obes*. 2002; 26 (6): 848–853. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801976.
15. Blevins J. E., Stanley B. G., Reidelberger R. D. Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats // *Brain Res*. 2000; 860: 1–10.
16. Crespi F. The role of cholecystokinin (CCK), CCK-A or CCK-B receptor antagonists in the spontaneous preference for drugs of abuse (alcohol or cocaine) in naive rats // *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1998; 20: 679–697.

17. Bowers M. E., Choi D. C., Ressler K. J. Neuropeptide regulation of fear and anxiety: Implications of cholecystokinin, endogenous opioids, and neuropeptide // *Y. Physiol Behav.* 2012; 107: 699-710.
 18. Ronveaux C. C., Tomé D., Raybould H. E. Glucagon-Like Peptide 1 Interacts with Ghrelin and Leptin to Regulate Glucose Metabolism and Food Intake through Vagal Afferent Neuron Signaling // *The Journal of Nutrition.* 2015; 145 (4): 672-680. DOI: 10.3945/jn.114.206029.
 19. Covasa M., Swartz T. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) in Eating Behavior. 2011: 189-201. DOI: 10.1007/978-0-387-92271-3_14.
 20. Rask E., Olsson T., Soderberg S., et al. Impaired Incretin Re-sponse After a Mixed Meal Is Associated With Insulin Resistance in Nondiabetic Men // *Diabetes Care.* 2001; 24 (9): 1640-1645. DOI: 10.2337/diacare.24.9.1640.
 21. Mietlicki-Baase E. G., Ortinski P. I., Rupprecht L. E., Olivos D. R., Alhadeff A. L., Pierce R. C., Hayes M. R. The food intake-suppressive effects of glucagon-like peptide-1 receptor signaling in the ventral tegmental area are mediated by AMPA/kainate receptors // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013; 305: E1367-E1374.
 22. Vallöf D., Vestlund J., Jerlhag E. Glucagon-like peptide-1 receptors within the nucleus of the solitary tract regulate alcohol-mediated behaviors in rodents // *Neuropharmacology.* 2019; 149: 124-132.
 23. Tuesta L. M., Chen Z., Duncan A., Fowler C. D., Ishikawa M., Lee B. R., Liu X. A., Lu Q., Cameron M., Hayes M. R., Kamenecka T. M., Pletcher M., Kenny P. J. GLP-1 acts on habenular avoidance circuits to control nicotine intake // *Nature Neurosci.* 2017; 20: 708-716.
 24. Fortin S. M., Lipsky R. K., Lhamo R., Chen J., Kim E., Borner T., Schmidt H. D., Hayes M. R. GABA neurons in the nucleus tractus solitarius express GLP-1 receptors and mediate anorectic effects of liraglutide in rats // *Sci Translat Med.* 2020; 12: eaay8071.
 25. Basolo A., Heinitz S., Stinson E. J., Begaye B., Hohenadel M., Piaggi P., Krakoff J., Votruba S. B. Fasting glucagon-like peptide 1 concentration is associated with lower carbohydrate intake and increases with overeating // *J Endocrinol Invest.* 2019; 42: 557-566.
 26. Chao A. M., Wadden T. A., Walsh O. A., Gruber K. A., Alamuddin N., Berkowitz R. I., Tronieri J. S. Effects of liraglutide and behavioral weight loss on food cravings, eating behaviors, and eating disorder psychopathology // *Obesity.* 2019; 27: 2005-201.
 27. Zhang J. V., Ren P. G., Avsian-Kretschmer O., et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake // *Science.* 2005; 310: 996-999.
 28. Baron M., Froguel P., Bonnefond A. Du nouveau dans la génétique des formes monogéniques d'obésité et son impact pour mieux en comprendre la physiopathologie [Something new in the genetics of monogenic obesity and its insights into pathophysiology] // *Med Sci (Paris).* 2020; 36 (10): 859-865. French. DOI: 10.1051/medsci/2020156. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026327.
 29. Dockray G. J. Cholecystokinin and gut-brain signalling // *Regul Pept.* 2009; 155 (1-3): 6-10.
 30. Buchan A. M., Polak J. M., Capella C., Solcia E., Pearse A. G. Electronimmunocytochemical evidence for the K cell localization of gastric inhibitory polypeptide (GIP) in man // *Histochemistry.* 1978; 56: 37-44.
 31. Nam Koong C., Kim M. S., Jang B. T., Lee Y. H., Cho Y. M., Choi H. J. Central administration of GLP-1 and GIP decreases feeding in mice // *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 490: 247-252.
 32. Cui J., Shang A., Wang W., Chen W. Rational design of a GLP-1/GIP/Gcg receptor triagonist to correct hyperglycemia, obesity and diabetic nephropathy in rodent animals // *Life Sci.* 2020; 260: 118339.
 33. Svendsen B., Capozzi M. E., Nui J., Hannou S. A., Finan B., Naylor J., Ravn P., D'Alessio D. A., Campbell J. E. Pharmacological antagonism of the incretin system protects against diet-induced obesity // *Mol Metab.* 2020; 32: 44-55.
 34. Bayliss W. M., Starling E. H. The mechanism of pancreatic secretion // *J Physiol.* 1902; 28: 325-353.
 35. Charlton C. G., O'Donohue T. L., Miller R. L., Jacobowitz D. M. Secretin immunoreactivity in rat and pig brain // *Peptides.* 1981; 2 (Suppl 1): 45-49.
 36. Anil M. H., Forbes J. M. Effects of insulin and gastro-intestinal hormones on feeding and plasma insulin levels in sheep // *Hormone Metab Res.* 1980; 12: 234-236.
 37. Cheng C. Y., Chu J. Y., Chow B. K. Central and peripheral administration of secretin inhibits food intake in mice through the activation of the melanocortin system // *Neuropsychopharmacology.* 2011; 36: 459-471.
- Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; lyalykova@rambler.ru

Беслангурова Зарема Аслановна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Майкопский государственный технологический университет, 385000, Россия, Майкоп, ул. Пушкина, 177; beszarema@mail.ru

Чамоква Ася Январовна, к.м.н., доцент кафедры физиологии и общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Майкопский государственный технологический университет, 385000, Россия, Майкоп, ул. Пушкина, 177; achamokova@mkgtu.ru

Халаште Айдамиркан Аскерович, преподаватель кафедры госпитальной терапии и последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Майкопский государственный технологический университет, 385000, Россия, Майкоп, ул. Пушкина, 177; Khalashte007@yandex.ru

Мигунова Юлия Юрьевна, к.с.н., доцент кафедры физиологии и общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Майкопский государственный технологический университет, 385000, Россия, Майкоп, ул. Пушкина, 177; migunovajulia@mail.ru

Information about the authors:

Elena A. Ljaljukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; lyalykova@rambler.ru

Zarema A. Beslangurova, MD, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University, 177 Pushkina Str., Maykop, 385000, Russia; beszarema@mail.ru

Asiya Ya. Chamokova, MD, Associate Professor of the Department of Physiology and General Pathology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University, 177 Pushkina Str., Maykop, 385000, Russia; achamokova@mkgtu.ru

Aidamirkan A. Halashte, lecturer of the Department of Hospital Therapy and Postgraduate Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University, 177 Pushkina Str., Maykop, 385000, Russia; Khalashte007@yandex.ru

Yuliya Yu. Migunova, Cand. of Sci. (Soc.), Associate Professor of the Department of Physiology and General Pathology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University, 177 Pushkina Str., Maykop, 385000, Russia; migunovajulia@mail.ru

Поступила/Received 10.03.2023

Принята в печать/Accepted 13.03.2023

Эффективность современной хондропротективной терапии у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ассоциированными с болевым синдромом в нижней части спины

Н. В. Яковлева, ORCID: 0000-0002-0647-0084, brungyl@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119

Общество с ограниченной ответственностью «Диагностический центр «Забота»; 344000, Россия, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 137

Резюме. В статье представлены результаты наблюдательного исследования эффективности инъекционного симптоматического препарата замедленного действия (Symptomatic Slow-Acting Drugs – SYSADOA), обладающего хондропротективной активностью, в терапии пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ассоциированными с болевым синдромом в нижней части спины. Цель работы – изучить эффективность курсового применения препарата в течение 20 дней. В исследование включены 30 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет с болью в нижней части спины, обусловленной дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. Пациенты получали терапию в количестве 10 инъекций в режиме 1 инъекция (2 мл) через день в течение 20 дней. Эффективность терапии оценивали по динамике болевого синдрома в спине, состояния здоровья и качества жизни пациента с помощью опросников визуальной аналоговой шкалы и русскоязычной версии Европейского опросника качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D). Опросники приведены в клинических рекомендациях «Дегенеративные заболевания позвоночника», утвержденных Минздравом России в 2022 г. Также оценивали приверженность пациентов терапии, скорость наступления терапевтического эффекта и потребность пациентов в нестероидных противовоспалительных препаратах. Анализ полученных данных показал, что препарат эффективен при неспецифической скелетно-мышечной боли в нижней части спины в назначенной дозе: через 20 дней терапии болевой синдром в низу спины в исследуемой группе пациентов статистически значительно снизился с $70,1 \pm 10,03$ до $17,47 \pm 8,94$ по 100-балльной визуально-аналоговой шкале ($p < 0,05$); средний показатель состояния здоровья повысился с $37,03 \pm 14,49$ до $87,6 \pm 8,93$ ($p < 0,05$). Положительная динамика через 20 дней лечения отмечалась по всем категориям Европейского опросника оценки качества жизни, уровни здоровья статистически значительно улучшились от начала к концу курса терапии ($p < 0,05$). По показателям 100-балльной визуально-аналоговой шкалы удовлетворенности лечением в среднем пациенты были удовлетворены терапией на $93,9 \pm 5,97$ балла из 100. Хондропротективная терапия позволила снизить потребность пациентов в нестероидных противовоспалительных препаратах, уменьшить их дозу или обойтись без них в процессе курса лечения. В связи с удобным режимом дозирования и быстрым терапевтическим эффектом все пациенты продемонстрировали высокую комплаентность и завершили исследование в соответствии с планом. Назначение курса лечения инъекционным хондропротектором приводит к значительному снижению проявлений неспецифической скелетно-мышечной боли в нижней части спины, способствует восстановлению способности к передвижению и самообслуживанию и улучшению психоэмоционального состояния пациентов. Также отмечается сокращение потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах. Таким образом, предложенную схему лечения можно считать эффективной, достаточной и клинически обоснованной для достижения целей терапии пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ассоциированными с болевым синдромом в нижней части спины.

Ключевые слова: дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, боль в нижней части спины, хондропротекторы, SYSADOA.

Для цитирования: Яковлева Н. В. Эффективность современной хондропротективной терапии у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ассоциированными с болевым синдромом в нижней части спины // Лечащий Врач. 2023; 4 (26): 29-35. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.004

The effectiveness of modern chondroprotective therapy in patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine associated with pain in the lower back

Natalia V. Yakovleva, ORCID: 0000-0002-0647-0084, brungyl@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 119 Suvorova str., Rostov-on-Don, 344022, Russia

Limited Liability Company "Diagnostic Center "Zabota"; 137 Stachki ave., Rostov-on-Don, 344000, Russia

Abstract. An observational study of the effectiveness of the injectable Symptomatic Slow-Acting Drugs (SYSADOA) having chondroprotective activity was conducted in the amount of 10 injections, 1 injection of 2 ml every other day for 20 days. The study included 30 patients aged 40 to 65 years suffering from low back pain caused by degenerative-dystrophic diseases of the spine. Analysis of the results showed that therapy is effective in non-specific musculoskeletal low back pain at the prescribed dose: after 20 days of therapy of the low back pain in the studied group of patients decreased statistically significantly: from 70.1 ± 10.03 to 17.47 ± 8.94 on a 100-point visual-analog scale ($p < 0.05$); the average indicator of health status increased from 37.03 ± 14.49 to 87.6 ± 8.93 , respectively ($p < 0.05$). Positive dynamics after 20 days of treatment was observed in all categories of the European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D), health levels improved statistically significantly from the beginning to the end of the course of therapy ($p < 0.05$). According to the indicators of 100-point satisfaction with treatment, on average, patients were satisfied with therapy by 93.9 ± 5.97 points out of 100. Chondroprotective therapy made it possible to reduce the need for non-steroid anti-inflammatory drugs in patients, reduce their dose or do without non-steroid anti-inflammatory drugs during the course of treatment. Due to the convenient dosing regimen and rapid therapeutic effect, all patients demonstrated high compliance and completed the study according to plan. Thus, the proposed treatment regimen can be recommended for patients with pain syndrome in the lower back caused by degenerative-dystrophic diseases of the spine.

Keywords: degenerative-dystrophic diseases of the spine, lower back pain, chondroprotectors, SYSADOA.

For citation: Yakovleva N. V. The effectiveness of modern chondroprotective therapy in patients with degenerative-dystrophic diseases of the spine associated with pain in the lower back // *Lechaschi Vrach.* 2023; 4 (26): 29-35. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.004

В современной медицине проблема дегенеративных поражений позвоночника и связанной с ними боли в нижней части спины (БНЧС) признана одной из ведущих. Согласно статистическим данным, представленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), боль в спине беспокоит 40-80% населения. БНЧС — одна из наиболее частых причин обращения к врачу. По результатам крупномасштабного транснационального исследования бремени заболеваний (Global Burden of Disease Study) БНЧС занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний, приводящих к увеличению количества лет, прожитых с нарушением здоровья, и является главной медицинской причиной снижения качества жизни во всех странах мира, в том числе и в России [1, 2]. Особенностью БНЧС является пик заболеваемости в возрасте около 40 лет, стабильно высокое число больных трудоспособного возраста, частые рецидивы болевого синдрома [3, 4]. Среди пациентов, испытывающих БНЧС ежегодно, 90% выздоравливают в течение 6 недель, а у 2-7% острая боль трансформируется в хроническую [5].

Наиболее часто в структуре острой БНЧС (90-95%) встречаются неспецифические скелетно-мышечные боли, обусловленные дегенеративно-дис-

трофическими заболеваниями позвоночника, которые в МКБ-10 включены в рубрику «дорсопатии» (M40-M54) [6].

Скелетно-мышечная (неспецифическая) БНЧС обусловлена поражением элементов скелетно-мышечной системы и не связана с радикулопатией, поясничным стенозом или специфическими причинами (перелом позвоночника, инфекционные, системные воспалительные, онкологические заболевания). Наиболее частые анатомические источники скелетно-мышечной БНЧС — это мышцы спины, их сухожилия и связки, фасеточные суставы (ФС), крестцово-подвздошные суставы (КПС), межпозвонковые диски (МПД).

Первичные дегенеративно-дистрофические изменения появляются в пульпозном ядре МПД, распространяются на фиброзное кольцо, а затем на другие элементы позвоночного двигательного сегмента (ПДС) и проявляются полиморфными рефлекторными и компрессионными неврологическими синдромами. Согласно инволютивной теории, происходит локальное преждевременное старение хряща и кости в результате предшествовавших механических и воспалительных повреждений. В процессе роста МПД снижается васкуляризация и нарушается питание диска, с течением времени катаболизм протеогликанов

матрикса начинает преобладать над их синтезом, повреждается нормальный коллагеновый каркас — развивается дегенерация МПД. Из-за снижения концентрации хондроитинсульфатов пульпозное ядро теряет гидростатические свойства и перестает предохранять фиброзное кольцо от постоянных механических воздействий, что приводит к возникновению в нем трещин и разрывов. Снижение содержания в дегенерированных МПД протеогликанов облегчает вращение в фиброзное кольцо кровеносных сосудов и нервов [7, 8].

Самая частая локализация дегенеративно-дистрофического процесса наблюдается на пояснично-крестцовом уровне (до 60-70%). Это объясняется наибольшей физической нагрузкой, которая приходится на этот отдел позвоночника; как правило, такая нагрузка является неравномерной и приводит к микротравмам МПД и сегментарной нестабильности нижней части позвоночного столба.

Современная медицинская наука предлагает способы лечения болевого синдрома в спине и восстановления функции ПДС, все больше отдавая предпочтение неинвазивным методам терапии. Так, установлено, что сохранение интенсивного болевого синдрома в течение продолжительного времени

большей частью связано со вторичными воспалительными и дисметаболическими изменениями в поврежденных сухожилиях, связках, мышцах, ФС, КПС и МПД. Исходя из этого, консервативная терапия неспецифической скелетно-мышечной боли должна включать препараты, способные не только купировать боль, но и тормозить воспалительные процессы и дегенеративные ультраструктурные изменения основных компонентов фиброзного кольца и пульпозного ядра — хондроитина, глюкозамина и хрящевого матрикса и тем самым предупреждать прогрессирование дегенеративно-дистрофических изменений в хрящевой ткани. Кроме этого, требуемые препараты не должны исключать возможности приема других медикаментозных средств в сочетании с известными технологиями реабилитации и немедикаментозными методами терапии на любом этапе курации полиморбидных больных.

Таковыми свойствами обладают хондропротекторы, которые:

- а) уменьшают боль и улучшают функцию суставов и позвоночника (*симптом-модифицирующий эффект*);
- б) приостанавливают прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса (*структурно-модифицирующий эффект*) [9].

Данная группа симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow-Acting Drugs — SYSADOA), обладающих хондропротективной активностью, включена в российские клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России, 2020 и 2021 года [10, 11].

На сегодняшний день пациентам с острой, подострой и хронической скелетно-мышечной БНЧС, как правило, рекомендуются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), так как они облегчают боль и повышают функциональную активность пациентов [6, 7]. Между тем некоторые НПВП отрицательно влияют на метаболизм хряща [12], при этом индуцируя патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и коморбидную кардиальную патологию. В связи с высоким риском нежелательных явлений НПВП не рекомендованы к длительному применению [6]. Именно поэтому искомый препарат для лечения неспецифической скелетно-мышечной БНЧС должен обладать противовоспалительным и хондропротективным действием, снижая потребность пациентов в НПВП

и позволяя, таким образом, избежать риска осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой и других систем. Одним из таких препаратов, отвечающим всем вышеизложенным требованиям, является инъекционный хондропротектор российского производства Амбене® Био.

Амбене® Био — симптом- и структурно-модифицирующий препарат замедленного действия, содержащий сбалансированный комплекс для предупреждения дегенеративных изменений хряща и улучшения структуры хрящевой ткани: мукополисахариды (хондроитина сульфат), комплекс низкомолекулярных полипептидов с молекулярной массой 300–600 Да (цитомедины), 15 аминокислот, микро- и макроэлементы (ионы натрия, калия, магния, железа, меди, цинка). Благодаря комплексному составу Амбене® Био хрящевая ткань получает дополнительный субстрат для синтеза новых структурных единиц. Амбене® Био производится по современной технологии биоэкстракции с использованием нано- и ультрафильтрации [13]. Благодаря синергизму действия активных компонентов Амбене® Био обеспечивает комплексное противовоспалительное, обезболивающее и хондропротективное действие.

В связи с тем, что категория пациентов с неспецифической скелетно-мышечной БНЧС наиболее часто встречается на амбулаторном приеме у невролога и терапевта [14], площадкой для настоящего наблюдательного исследования стал амбулаторный прием невролога.

Целью данного исследования было изучение эффективности препарата Амбене® Био при применении его одним курсом в течение 20 дней у пациентов, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ассоциированными с БНЧС, в реальной клинической практике.

Дизайн исследования

Наблюдательное исследование Амбене® Био (инъекции) для оценки эффективности терапии пациентов с неспецифической скелетно-мышечной БНЧС.

День 0 — включение пациентов.

День 1 — визит 1 — начало курса терапии.

День 30 — окончание курса терапии.

День 30 + 10 дней после окончания курса терапии — визит 2.

Завершение исследования.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 30 больных в возрасте от 40 до 65 лет (13 мужчин и 17 женщин со средним возрастом $53,4 \pm 7,3$ года), обратившихся к неврологу с выраженной симптоматикой болевого синдрома в нижней части спины (оценка боли по визуальной аналоговой шкале — 40–90 мм), которым при включении в исследование был установлен диагноз «дорсопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника с болевым вертеброгенным синдромом» (рентгенологические стадии остеохондроза позвоночника — I–II).

Всем пациентам назначали инъекционный хондропротектор Амбене® Био согласно инструкции по применению препарата — в дозе 2 мл внутримышечно через день (10 инъекций в течение 20 дней) по поводу боли в спине, обусловленной дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

До назначения Амбене® Био на каждого исследуемого заполнялась индивидуальная регистрационная карта, включающая медико-демографическую характеристику пациента — пол, возраст, антропометрические данные (рост, масса тела, индекс массы тела); анамнез; предшествующую терапию БНЧС за последние 6 месяцев, в том числе применение НПВП в течение последнего месяца. Проведен скрининг на сопутствующую патологию — физикальный осмотр, лабораторное и функциональное обследование с оценкой общего состояния, соматического и неврологического статуса, измерением артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дыхательных движений (ЧДД), общий и биохимический анализ крови с определением уровня холестерина, глюкозы и креатинина. Допускалось наличие у пациентов коморбидных заболеваний в стадии компенсации — артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения — функциональный класс 1–2); хронической сердечной недостаточности 1а–1б стадии; сахарного диабета (СД) 2 типа, метаболического синдрома. Все показатели участников, включенных в исследование, не выходили за пределы физиологической нормы.

Критериями не включения были возраст старше 65 лет, тяжелая соматическая патология — онкологическая, сердечно-сосудистая (застойная сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма), почечная недостаточность,

беременность и лактация; повреждение спинномозгового корешка (радикулопатия), поясничный стеноз, специфические причины боли в спине (перелом позвонков, опухоль, инфекционное поражение, спондилоартрит), индивидуальная непереносимость компонентов Амбене® Био; терапия препаратами SYSADOA в течение трех последних месяцев. Допускался прием НПВП в терапевтических дозировках, витаминно-минеральных комплексов, средств терапии сопутствующих коморбидных состояний, а также физиотерапия и другие методы реабилитации.

Критериями анализа эффективности терапии служили:

- динамика болевого синдрома в спине;
- динамика состояния здоровья;
- динамика качества жизни пациента;
- приверженность пациентов терапии;
- скорость наступления терапевтического эффекта;
- изменение потребности в НПВП.

Для оценки динамики болевого синдрома в спине, состояния здоровья и качества жизни пациента было выбрано три опросника с хорошо изученными свойствами и доказанной валидностью. Опросники приведены в клинических рекомендациях «Дегенеративные заболевания позвоночника», утвержденных Минздравом России в 2022 году [7].

Интенсивность болевого синдрома и состояние здоровья исследуемых оценивали по двум визуально-аналоговым шкалам (ВАШ) (Visual Analog Scale, VAS) — боли и состояния здоровья. При оценке выраженности болевого синдрома пациентов просили отметить уровень боли на линейке длиной 10 см (100 мм), где левая граница соответствовала 0 баллам (отсутствие боли), а правая — 100 баллам (непереносимая боль). Оценить состояние здоровья пациентов просили отметкой на аналогичной линейке — от 0 до 100 баллов (наихудшее и наилучшее состояние здоровья соответственно) [15].

Качество жизни участников исследования оценивалось по Европейскому опроснику оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D), который использовался для самооценки общего здоровья и измерения его составляющих и получил наибольшую распространенность в медицинских исследованиях качества жизни больных со скелетно-

мышечной и сердечно-сосудистой патологией [16].

Исследуемым была предложена русскоязычная версия опросника EQ-5D, зарегистрированная и рекомендованная Международной организацией по изучению качества жизни населения (International Society for Quality of Life Research, ISQOL). В опроснике пациента просили выбрать утверждение, наилучшим образом описывающее его состояние здоровья на сегодняшний день по пяти категориям:

- 1) подвижность или способность к передвижению;
- 2) уход за собой;
- 3) повседневная деятельность (работа, учеба, дом, семья, досуг);
- 4) боль/дискомфорт;
- 5) тревога/депрессия.

Для каждой категории имелось три варианта ответа:

- 1 — нет никаких проблем;
- 2 — имеются некоторые проблемы;
- 3 — есть серьезные проблемы.

Пациента просили отметить свое состояние здоровья напротив наиболее подходящего утверждения в каждой из пяти категорий (один из трех вариантов ответа). Цифры для всех пяти измерений объединялись в пятизначный код, описывающий состояние и уникальный профиль здоровья

индивида в диапазоне от «11111» как наилучшего до «33333» как наихудшего из возможных состояний здоровья [17]. Удовлетворенность пациентов эффективностью терапии оценивали по ВАШ, где 0 баллов соответствовал оценке «не удовлетворен», 100 баллов — «максимально удовлетворен».

Статистический анализ результатов проводился с использованием методов описательной статистики — вычисление средних значений переменных, стандартных отклонений. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью непараметрического критерия Уилкоксона в отсутствие информации о виде распределения данных.

Обсуждение результатов

Исходно все 30 пациентов (100%), которые жаловались на БНЧС, ответили на терапию Амбене® Био. Статистический анализ результатов анкетирования по 100-балльной ВАШ боли показал, что через 20 дней терапии Амбене® Био болевой синдром внизу спины в исследуемой группе пациентов выраженно снизился: с $70,1 \pm 10,03$ до $17,47 \pm 8,94$; различия между исходными и конечными средними значениями интенсивности боли по ВАШ

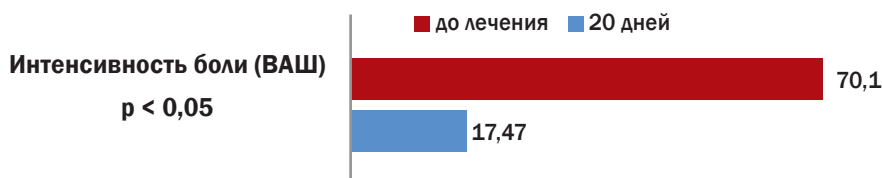


Рис. 1. Динамика выраженности болевого синдрома по ВАШ у пациентов с неспецифической скелетно-мышечной БНЧС через 20 дней терапии Амбене® Био [данные получены авторами] / Dynamics of the severity of the pain syndrome according to VAS in patients with nonspecific musculoskeletal low back pain after 20 days of Ambene® Bio therapy [data obtained by the authors]

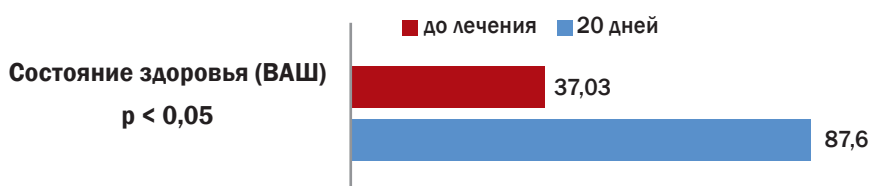


Рис. 2. Динамика состояния здоровья по ВАШ у пациентов с неспецифической скелетно-мышечной БНЧС через 20 дней терапии Амбене® Био [данные получены авторами] / The dynamics of the state of health according to VAS in patients with nonspecific musculoskeletal low back pain after 20 days of Ambene® Bio therapy [data obtained by the authors]

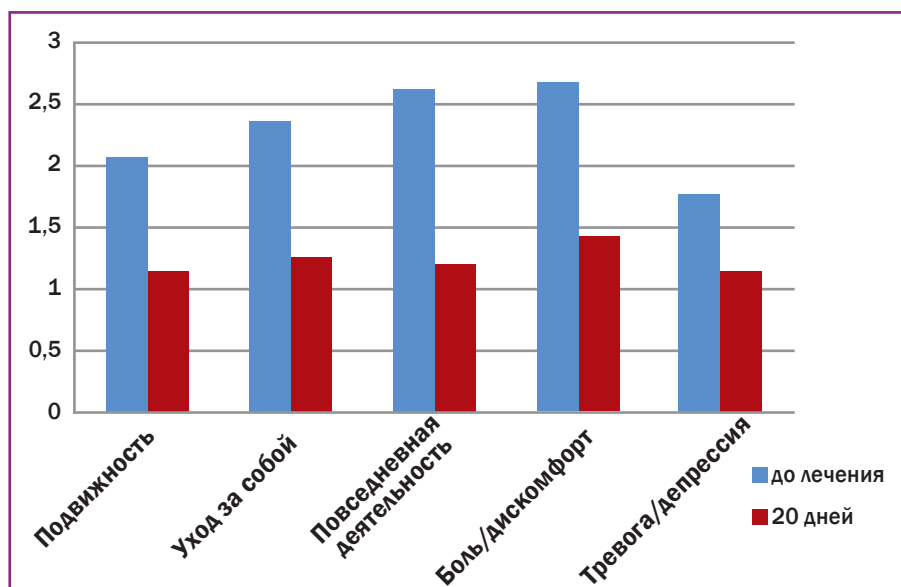


Рис. 3. Динамика критериев качества жизни по опроснику EQ-5D у пациентов с неспецифической скелетно-мышечной БНЧС через 20 дней терапии Амбене® Био (значимость различий до и после лечения по всем категориям — $p < 0,05$) [данные получены авторами] / Dynamics of quality of life criteria according to the EQ-5D questionnaire in patients with nonspecific musculoskeletal low back pain after 20 days of Ambene® Bio therapy (significance of differences before and after treatment in all categories — $p < 0.05$) [data obtained by the authors]



Рис. 4. Скорость наступления терапевтического эффекта у пациентов с неспецифической скелетно-мышечной БНЧС, получавших 20-дневный курс лечения Амбене® Био [данные получены авторами] / The rate of onset of the therapeutic effect in patients with nonspecific musculoskeletal low back pain who received a 20-day course of Ambene® Bio therapy [data obtained by the authors]

были статистически значимыми ($p < 0,05$) (рис. 1).

Средний показатель по 100-балльной ВАШ состояния здоровья перед началом лечения составил $37,03 \pm 14,49$, а к 20-му дню статистически значи-

мо повысился до $87,6 \pm 8,93$ ($p < 0,05$) (рис. 2).

В целом положительная динамика через 20 дней лечения отмечалась по всем категориям опросника EQ-5D, уровни здоровья статистически зна-

чимо улучшились от начала к концу курса терапии ($p < 0,05$) (рис. 3):

- подвижность или способность к передвижению: с $2,07 \pm 0,37$ до $1,14 \pm 0,35$;
- уход за собой: с $2,34 \pm 0,55$ до $1,24 \pm 0,46$;
- повседневная деятельность (работа, учеба, дом, семья, досуг): с $2,62 \pm 0,49$ до $1,21 \pm 0,41$;
- боль/дискомфорт: с $2,66 \pm 0,48$ до $1,42 \pm 0,5$;
- тревога/депрессия: с $1,76 \pm 0,64$ до $1,14 \pm 0,35$.

Терапевтический эффект в виде уменьшения болевого синдрома в нижней части спины, улучшения состояния здоровья и качества жизни наступил у всех 30 исследуемых (100%): у 17 пациентов (57%) — уже к 10-му дню лечения, у 13 пациентов (43%) — к окончанию курса терапии (рис. 4).

В начале исследования 19 пациентов (63%) принимали НПВП. Применение Амбене® Био снизило потребность в НПВП: 4 пациента (13%) уменьшили дозу НПВП в 2 раза, 15 пациентов (50%) во время курса Амбене® Био прекратили прием НПВП, 11 пациентов (37%) получали только Амбене® Био, не нуждаясь в процессе курса терапии в дополнительном приеме НПВП (рис. 5).

По показателям 100-балльной ВАШ удовлетворенности лечением пациенты



Рис. 5. Изменение потребности в НПВП у пациентов с неспецифической скелетно-мышечной БНЧС во время курса терапии Амбене® Био [данные получены авторами] / Changes in the need for NSAIDs in patients with nonspecific musculoskeletal low back pain during the course of Ambene® Bio therapy [data obtained by the authors]

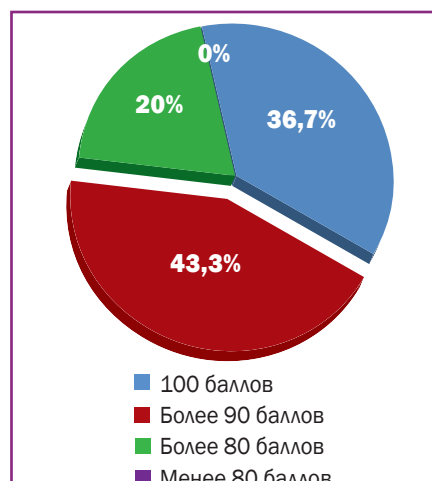


Рис. 6. Удовлетворенность пациентов с неспецифической скелетно-мышечной БНЧС терапией препаратом Амбене® Био по 100-балльной ВАШ [данные получены авторами] / Satisfaction of patients with nonspecific musculoskeletal low back pain therapy with Ambene® Bio on a 100-point scale [data obtained by the authors]

в среднем были удовлетворены терапией препаратом Амбене® Био на 93,9 ± 5,97 балла из 100.

При этом из 30 пациентов 11 (36,7%) были максимально удовлетворены лечением (100 баллов), 13 (43,3%) — отметили высокую степень удовлетворенности (более 90 баллов), 6 (20%) — указали хорошую степень удовлетворенности (более 80 баллов). Отсутствия удовлетворенности терапией к концу 20-го дня исследования не отмечал никто (рис. 6).

Разница показателей АД, ЧСС, ЧДД и индекса массы тела в начале и в конце исследования была незначительной, что свидетельствовало об отсутствии клинически значимого влияния компонентов Амбене® Био на общее состояние и коморбидный статус пациентов. Все пациенты продемонстрировали высокую комплаентность и завершили исследование с положительным эффектом в соответствии с планом.

Выводы

1. Амбене® Био эффективен при болевом синдроме в нижней части спины, обусловленном дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике: применение курса терапии из 10 внутримышечных инъекций в дозе по 2 мл через день в течение 20 дней способствовало статистически значимому уменьшению выраженности болевого синдрома и улучшению состояния здоровья и качества жизни пациентов независимо от пола, возраста и наличия коморбидных заболеваний.

2. Терапевтический эффект от 20-дневного курса Амбене® Био наступил у всех исследуемых, при этом более чем у половины пациентов — к середине курса лечения.

3. Режим назначения Амбене® Био положительно повлиял на приверженность к терапии — все пациенты завершили исследование в соответствии с планом через 20 дней.

4. Применение Амбене® Био позволило снизить потребность в НПВП, уменьшить их дозу или обойтись без НПВП в процессе курса лечения.

Таким образом, на фоне лечения инъекционным хондропротектором Амбене® Био в течение 20 дней удалось значительно снизить проявления неспецифической скелетно-мышечной БНЧС, восстановить способность к передвижению и самообслуживанию, улучшить психоэмоциональное состояние пациентов, при этом сократив потребность в НПВП. Короткий курс

терапии Амбене® Био способствовал эффективному лечению участников исследования за счет синергизма уникального состава биологически активных веществ. Своевременно назначенная терапия и высокая комплаентность, обусловленная удобным режимом дозирования и быстрым терапевтическим эффектом, позволили значительно улучшить состояние здоровья и качество жизни пациентов. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Вёрткин А. Л., Шамуилова М. М., Кнорринг Г. Ю. и др. Профилактика и лечение боли в спине: Консенсусы экспертов // Доктор.Ру. 2020; 19 (9): 45-52. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-45-52. [Vyortkin A. L., SHamuilova M. M., Knorring G. Yu., et al. Prevention and treatment of back pain: expert consensus // Doktor.Ru. 2020; 19 (9): 45-52. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-45-52.]
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. 2015; 386: 743-800.
3. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012; 9: 54-58. [Yakhno N. N., Kukushkin M. L. Chronic pain: biomedical and socio-economic aspects // Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2012; 9: 54-58.]
4. Подчуфарова Е. В., Яхно Н. Н., Алексеев В. В., Аведисова А. С., Чахава К. О., Еришова Е. М. и др. Хронические болевые синдромы пояснично-крестцовой локализации: значение структурных скелетно-мышечных расстройств и психологических факторов // Боль. 2003; 1: 38-43. [Podchufarova Ye. V., Yakhno N. N., Alekseyev V. V., Avedisova A. S., Chakhava K. O., Yershova Ye. M., et al. Chronic pain syndromes of the lumbosacral localization: the significance of structural skeletal muscle disorders and psychological factors // Bol'. 2003; 1: 38-43.]
5. Norasteh Ali Asghar. Low Back Pain / Edited by Ali Asghar Norasteh. ISBN 13: 9789535105992, In Tech. 2012. 361 p.
6. Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины: клинические рекомендации / Российское межрегиональное общество по изучению боли. М., 2021. 47 с. [Diagnosis and treatment of musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back: clinical guidelines / Rossiyskoye mezhregional'noye obshchestvo po izucheniyu boli. M., 2021. P. 47.]
7. Дегенеративные заболевания позвоночника: клинические рекомендации (утв. Минздравом России), 2022. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/727_1 (дата обращения: 22.12.2022). [Degenerative diseases of the spine: clinical guidelines (approved by the Russian Ministry of Health), 2022. [Elektronnyy resurs]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/727_1 (Accessed: 22.12.2022).]
8. Луцик А. А., Садовой М. А., Крутько А. В., Епифанцев А. Г., Бондаренко Г. Ю. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника. Новосибирск, 2012. 264 с. [Lutsik A. A., Sadovoy M. A., Krut'ko A. V., Yepifantsev A. G., Bondarenko G. Yu. Degenerative-dystrophic diseases of the spine. Novosibirsk, 2012. P. 264.]
9. Барулин А. Е., Курушина О. В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине // РМЖ. 2013; 30 (21): 1543-1545. [Barulin A. Ye., Kurushina O. V. Chondroprotectors in the complex therapy of back pain // RMJ. 2013; 30 (21): 1543-1545.]
10. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации (утв. Минздравом России), 2020. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/616_1 (дата обращения: 29.12.2022). [Chronic pain in elderly and senile patients clinical guidelines (approved by the Russian Ministry of Health), 2020. [Elektronnyy resurs]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/616_1 (data obrashcheniya: 29.12.2022).]
11. Гонартроз: клинические рекомендации (утв. Минздравом России), 2021. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1 (дата обращения: 25.12.2022). [Gonarthrosis: clinical guidelines (approved by the Russian Ministry of Health), 2021. [Elektronnyy resurs]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1 (data obrashcheniya: 25.12.2022).]
12. Феклистов А. Ю., Воробьева Л. Д., Алексеева О. Г. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации // РМЖ.

- Медицинское обозрение. 2022; 6 (8): 1-8.
DOI: 10.32364/2587-6821- 2022-6-*-1-8.
[Feklistov A. Yu., Vorob'yeva L. D., Alekseyeva O. G., et al. Results of the non-interventional clinical study "Hummingbird" to assess the efficacy and safety of the use of the drug AMBENE® BIO in patients with primary and secondary osteoarthritis of various localization // RMJ. Meditsinskoye obozreniye. 2022; 6 (8): 1-8. DOI: 10.32364/2587-6821- 2022-6-*-1-8.]
13. Kalbhen D. A. The influence of NSAIDs on morphology of articular cartilage // Scand J Rheumatol Suppl. 1988; 77: 13-22. DOI: 10.3109/03009748809096930.
14. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Чурюканов М. В., Сыровегин А. В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности 26 болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей // Российский журнал боли. 2012; 3 (36-37): 10-14.
[Yakhno N. N., Kukushkin M. L., Churyukanov M. V., Syrovegin A. V. Results of an open multicenter study "MERIDIAN" to assess the prevalence of 26 pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of physicians // Rossiyskiy zhurnal boli. 2012; 3 (36-37): 10-14.]
15. Williamson A., Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales // Journal of Clinical Nursing. 2005; 14: 798-804.
16. Brooks R., Boye K. S., Slaap B. EQ-5D: a plea for accurate nomenclature // J Patient Rep Outcomes. 2020; 4 (1): 52. DOI: 10.1186/s41687-020-00222-9. PMID: 32620995; PMCID: PMC7334333.
17. Александрова Е. А., Хабибуллина А. Р., Аистов А. В. и др. Российские популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, рассчитанные с использованием опросника EQ-5D-3L // Сибирский научный медицинский журнал. 2020; 3 (40): 99-107. DOI 10.15372/SSMJ20200314.
[Aleksandrova Ye. A., Khabibullina A. R., Aistov A. V., et al. Russian population indicators of health-related quality of life calculated using the EQ-5D-3L questionnaire // Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal. 2020; 3 (40): 99-107. DOI 10.15372/SSMJ20200314.]

Сведения об авторе:

Яковлева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344022, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119; невролог Общества с ограниченной ответственностью «Диагностический центр «Забота»; 344000, Россия, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 137; brungyl@yandex.ru

Information about the author:

Natalia V. Yakovleva, MD, Associate professor of the Department of General medical practice (family medicine) with courses of geriatrics and physiotherapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 119 Suvorova str., Rostov-on-Don, 344022, Russia; neurologist of the Limited Liability Company "Diagnostic Center "Zabota"; 137 Stachki ave., Rostov-on-Don, 344000, Russia; brungyl@yandex.ru

Поступила/Received 09.03.2023

Принята в печать/Accepted 13.03.2023

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

АМБЕНЕ® БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК
ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

ИННОВАЦИОННАЯ БИОЭКСТРАКЦИЯ ТЕХНОЛОГИЯ

ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)¹

ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА²

СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ – УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА²

ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО ВЕСА (300-600 ДА)²

Препарат АМБЕНЕ®БИО, ЛП-004183, дата регистрационного одобрения 19.08.2020.
1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ®БИО. Для способа применения: по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций по 1 инъекции через день в течение 20 дней.
2. Давыдов А.Б., Пили А.М., Феклистов А.Ю. Для взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (постерелиз). РМЖ. 2021;7:74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

КОРОТКИЙ КУРС
10 ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ
6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²

ПРОМОМЕД

ООО ПРОМОМЕД ДИМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28 www.promo-med.ru

Комплексная терапия пациентов с поствирусным синдромом и синдромом хронической усталости

А. С. Карабаева, karabaeva@bk.ru

Общество с ограниченной ответственностью «СМ-Клиника»; 117452, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, 22

Резюме. После перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 пациенты сталкиваются с рядом расстройств, ведущий из которых — астения. Целью исследования было изучить эффективность и безопасность применения нового биологически активного комплекса в реабилитации пациентов с синдромом хронической усталости и постковидным синдромом. Обследованы 25 пациентов, перенесших COVID-19 в течение двух месяцев, предшествующих их участию в испытании. Возраст пациентов — от 20 до 60 лет. Все участники испытания предъявляли жалобы на быструю утомляемость, слабость, вялость, снижение работоспособности, непереносимость высоких умственных нагрузок, нарушения сна. Биологически активный комплекс назначался пациентам по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 1 месяца в амбулаторном режиме. До начала и после приема биологически активного комплекса всем пациентам проводилась оценка уровней аланин- и аспартатаминотрансферазы, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, а также оценка синдрома хронической усталости по шкале FAS. После приема биологически активного комплекса показатели анализов крови у всех пациентов нормализовались, что свидетельствует о купировании воспалительных процессов. У двух пациенток с исходно сниженным гемоглобином зафиксировано повышение параметра до нормы. Все пациенты отметили улучшение физического и ментального состояния, что характеризуется уменьшением баллов по шкале FAS. Ни один из участников исследования не наблюдал нежелательных реакций во время приема. Не было зарегистрировано и случаев декомпенсации сопутствующих заболеваний. Биологически активную добавку к пище можно назначать пациентам с синдромом хронической усталости и постковидным синдромом. Комплекс обладает хорошей безопасностью и переносимостью.

Ключевые слова: постковидный синдром, синдром хронической усталости, биологически активная добавка.

Для цитирования: Карабаева А. С. Комплексная терапия пациентов с поствирусным синдромом и синдромом хронической усталости // Лечащий Врач. 2023; 4 (26): 36-39. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.005

Complex therapy of patients with postviral syndrome and chronic fatigue syndrome

Aiganym S. Karabaeva, karabaeva@bk.ru

Limited Liability Company "SM-Klinika"; 22 Simferopol Boulevard, Moscow, 117452, Russia

Abstract. After suffering a new coronavirus infection COVID-19, patients face a number of disorders, the leading of which is asthenia. The purpose of our research was to study the effectiveness and safety of the use of the new biologically active complex in the rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome and postcovid syndrome. 25 patients who underwent COVID-19 during the two months preceding their participation in the trial were examined. The age of patients is from 20 to 60 years. All participants complained of fatigue, weakness, lethargy, decreased performance, intolerance to high mental loads, sleep disorders. The biologically active complex was prescribed to patients 1 capsule 2 times a day for 1 month on an outpatient basis. Before and after taking of biologically active complex, all patients were assessed for ALT, AST, creatinine, urea, C-reactive protein levels, as well as an assessment of chronic fatigue syndrome on the FAS scale. After taking the biologically active complex, the blood test indices in all patients returned to normal, which indicates the relief of inflammatory processes. In two patients with initially reduced hemoglobin, an increase in the parameter to the norm was recorded. All patients noted an improvement in their physical and mental state, which is characterized by a decrease in FAS scores. None of the study participants observed any adverse reactions during the intake. There were no cases of decompensation of concomitant diseases. Biologically active food supplement should be prescribed to patients with chronic fatigue syndrome and post-ovoid syndrome. The complex has good safety and portability.

Keywords: post-COVID syndrome, chronic fatigue syndrome, dietary supplement.

For citation: Karabayeva A. S. Complex therapy of patients with postviral syndrome and chronic fatigue syndrome // Lechaschi Vrach. 2023; 4 (26): 36-39. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.005

Согласно многочисленным наблюдениям медицинских экспертов, даже нетяжелая форма течения COVID-19 часто не проходит бесследно: после острой фазы заболевания пациенты сталкиваются с рядом расстройств [1, 2], ведущим среди которых является астения — необычно высокий уровень утомляемости, которая принимает хроническую форму. Даже минимальная нагрузка вызывает у человека чувство физического истощения, при этом ни сон, ни отдых не позволяют его устранить. Помимо хронической усталости у пациентов присутствуют как минимум два телесных симптома из этого перечня: боли в мышцах, головные боли, головокружение, бессонница, нарушение пищеварения, непереносимость громких звуков и яркого света, снижение либидо. Кроме того, многие жалуются на повышенную тревожность и снижение когнитивных функций — памяти, внимания, бдительности. Сейчас уже известно, что постковидный синдром может длиться больше 12 месяцев. Есть пациенты, которые перенесли COVID-19 более года назад и до сих пор не могут вернуться к нормальному состоянию [3].

В то же время синдром хронической усталости (СХУ) может быть связан и с другими перенесенными ОРВИ — гриппом, аденовирусной, риновирусной и другими вирусными инфекциями, а также с носительством латентных инфекций, в частности, вируса Эпштейна — Барр и цитомегаловируса. Поскольку снижение физической выносливости и умственной активности отражается на качестве личной и профессиональной жизни, в настоящее время активно разрабатывается направление реабилитации постинфекционных, в том числе постковидных больных с хронической усталостью, в рамках которого исследуются различные препараты с антиастеническим и иммуномодулирующим потенциалом.

В 2022 г. в одном из филиалов многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника» была проведена апробация нового биологически активного комплекса DAST® (биологически активная добавка к пище, не является лекарством) у амбулаторных пациентов с астенией и постковидным синдромом.

DAST® представляет собой комбинированное средство растительного происхождения для повышения энергии и сопротивляемости организма, в состав которого входят четыре соединения с научно доказанным влиянием на иммунитет — растительные экстракты андрографолид, глицирризин, птеростильбен и органическое железо в оптимальной для усвоения форме ферроцерона. Компоненты данного комплекса обладают иммуномодулирующим [4], тонизирующим, противовирусным [5, 6], антибактериальным, противовоспалительным и антиоксидантным [7] свойствами и способствуют устранению

хронической усталости, повышению умственной и физической активности, укреплению иммунитета и компенсации легкого железодефицита.

Целью данного исследования было изучение эффективности и безопасности применения комплекса DAST® в реабилитации пациентов с СХУ и постковидным синдромом.

Материалы и методы исследования

В наблюдательное исследование были включены 25 пациентов в возрасте от 20 до 60 лет, перенесших COVID-19 в течение двух месяцев, предшествовавших их участию в испытании. Все участники по роду профессиональной деятельности занимались умственным трудом и к моменту начала приема DAST® предъявляли жалобы на быструю утомляемость, слабость, вялость, снижение работоспособности, непереносимость высоких умственных нагрузок, нарушения сна.

Биологически активный комплекс DAST® назначался пациентам по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 1 месяца в амбулаторном режиме.

Перед началом апробации и по окончании приема комплекса DAST® все пациенты прошли базовое исследование: сдали общий клинический анализ крови, кровь на биохимические параметры для оценки функции печени и почек — аланин- и аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевины, С-реактивный белок (СРБ). Уровень пече-

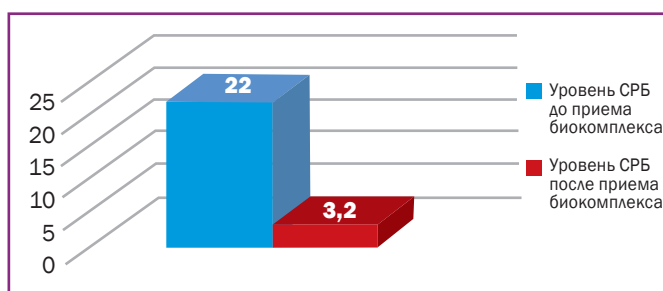


Рис. 1. Динамика уровня СРБ [составлено автором] / Dynamics of the level of CRP [compiled by the author]



Рис. 2. Динамика уровня СОЭ [составлено автором] / ESR level dynamics [compiled by the author]

ночных ферментов и маркеров почечной функции у всех участников находился в пределах нормы. У тринадцати пациентов были повышены маркеры воспаления: средний уровень СРБ у них составил 22 мг/л при норме до 5 мг/л, средний уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – 34 мм/час при норме 0–20 мм/час. У двух пациенток был снижен гемоглобин – 105 и 112 г/л при норме 117–155 г/л. Также до начала приема комплекса DAST® всем пациентам проводилась оценка СХУ по шкале FAS.

После окончания приема DAST® в качестве воспалительных маркеров оценивались уровни СРБ и СОЭ у тринадцати пациентов с ранее повышенными показателями, а также уровень гемоглобина у двух пациенток с изначально сниженными параметрами. Все пациенты после приема DAST® прошли опрос на предмет наличия СХУ по шкале FAS.

Результаты и обсуждение

После приема комплекса DAST® показатели анализов крови у всех пациентов нормализовались, что свидетельствует о купировании воспалительных процессов (рис. 1, 2). У двух пациенток с исходно сниженным гемоглобином зафиксировано повышение данного параметра до нормы, что обусловлено наличием органического соединения железа ферроцерона в составе принимаемого комплекса.

Все 25 пациентов отметили улучшение физического и ментального состояния: уменьшение усталости, улучшение качества сна, повышение выносливости и трудоспособности, что характеризуется уменьшением баллов по шкале FAS. Ни один из участников исследования не наблюдал нежелательных реакций во время приема. Не было зарегистрировано и случаев декомпенсации сопутствующих заболеваний. Хорошая переносимость и достигнутые положительные результаты применения позволили продолжить прием DAST® всем пациентам.

Отзывы участников исследования

Надежда, 27 лет: «Чувствую себя отлично. Заметно повысилась работоспособность, улучшился сон. Занимаюсь спортом, наращиваю нагрузки. Буду с удовольствием принимать комплекс DAST® и советовать его друзьям и коллегам».

Айжан, 20 лет: «Я стала лучше спать по ночам, а днем ощущать себя бодрее. Уменьшилась усталость, улучшилась производительность труда. Появилось желание заниматься спортом. Уровень гемоглобина поднялся со 105 до 125 г/л. Буду продолжать прием комплекса DAST®».

Тамара, 45 лет: «До приема комплекса у меня была слабость, вялость, снижение трудоспособности, синдром хронической усталости. DAST® мне понравился. По ощути-

ям стала энергичнее, активнее. Перенесла прием хорошо, никаких побочных действий не было».

Бурлият, 27 лет: «Принимая DAST®, ощущаю прилив сил и хорошего настроения, радуюсь жизни! Буду продолжать прием и рекомендовать этот комплекс коллегам и пациентам».

Елена, 43 года: «Я определенно стала более энергичной и бодрой. Теперь успеваю делать больше дел».

Анна, 42 года: «DAST® позволил мне избавиться от хронической усталости. У меня повысилась трудоспособность, на три единицы вырос гемоглобин. Побочных реакций не заметила».

Заключение

Результаты исследования показали, что прием комплекса DAST® приводит к существенной динамике снижения СРБ и СОЭ, улучшению общего самочувствия больных, в том числе и уменьшению проявлений СХУ у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19. У всех пациентов, принимавших комплекс DAST®, отмечено клиническое улучшение, что связано со снижением выраженности патологических вегетативных проявлений.

Основываясь на результатах данного исследования, стоит включить биологически активную добавку DAST® в состав комплексной терапии пациентов с СХУ и постковидным синдромом, так как DAST® способствует ускоренному восстановлению организма и усилению действия фармацевтических препаратов, обладает антибактериальным и противовирусным эффектами, а также действует как природный нейротрофикатор и мощный антиоксидант, улучшает когнитивные функции, способствует повышению физической и умственной активности.

Биологически активную добавку к пище DAST® можно назначать пациентам с СХУ и постковидным синдромом. Комплекс обладает хорошей безопасностью и переносимостью. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Авдеев С. Н., Волчкова Е. В., Драпкина О. М., Дмитриев А. С., Карпов О. Э., Мамонова Н. А. и др. Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2 (16.04.2020). М., 2020. 18 с. Режим доступа: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf.
[Avdeev S. N., Volchkova E. V., Drapkina O. M., Dmitriev A. S., Karpov O. E., Mamonova N. A., etc. Drug therapy of acute respiratory viral infections

- (ARVI) in outpatient practice during the COVID-19 epidemic. Temporary methodological recommendations. Version 2 (04/16/2020). M., 2020. 18 p. Access mode: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/033/original/RESP_REC_V2.pdf]
2. Воробьева П. А. (ред.). Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; (7-8): 3-96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>. [Vorobyova P. A. (ed.). Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with postcovid syndrome in outpatient settings // Problems of standardization in healthcare. 2021; (7-8): 3-96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>.]
 3. Bassetti M., Vena A., Giacobbè D. R. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm // Eur J Clin Invest. 2020; 50 (3): e13209. <https://doi.org/10.1111/eci.13209>.
 4. Wang W., Wang J., Dong S. F., et al. Immunomodulatory activity of andrographolide on macrophage activation and specific antibody response // Acta Pharmacol Sin. 2010; 31 (2): 191-201. <https://doi.org/10.1038/aps.2009.205>.
 5. McCormack D., McFadden D. A review of pterostilbene antioxidant activity and disease modification // Oxid Med Cell Longev. 2013; 575482. <https://doi.org/10.1155/2013/575482>.
 6. Goma A. A., Abdel-Wadood Y. A. The potential of glycyrrhizin and licorice extract in combating COVID-19 and associated conditions // Phytomed Plus. 2021; 1 (3): 100043. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100043>.
 7. Al-Kamel H., Grundmann O. Glycyrrhizin as a potential treatment for the novel coronavirus (COVID-19) // Mini Rev Med Chem. 2021; 21 (16): 2204-2208. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210210160237>.

Сведения об авторе:

Карабаева Айганым Сундетовна, к.м.н., ревматолог высшей категории, руководитель ревматологического центра Общества с ограниченной ответственностью «СМ-Клиника»; 117452, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, 22; karabaeva@bk.ru

Information about the author:

Aiganyam S. Karabaeva, MD, rheumatologist of the highest category, head of the rheumatology center of the Limited Liability Company "SM-Klinika"; 22 Simferopol Boulevard, Moscow, 117452, Russia; karabaeva@bk.ru

Поступила/Received 13.03.2023

Принята в печать/Accepted 16.03.2023

DAST®

КОМПЛЕКС ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ИММУНИТЕТА



ПОМОГАЕТ
в борьбе с вирусами
и бактериями



АКТИВИЗИРУЕТ
иммунную систему



СТИМУЛИРУЕТ
защитные функции
организма



УСИЛИВАЕТ
действие фармацевтических
препаратов



УМЕНЬШАЕТ
проявления астении у пациентов
после перенесенных ОРВИ и COVID-19

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ООО «НИЦ «ФЕРРАН» 8 (495) 781-00-88
Свидетельство о государственной
регистрации БАД АМ
01.07.01.003.R.000236.05.21 от 19.05.2021.
Срок действия не ограничен

Препараты урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета

У. А. Халилова¹, ORCID: 0000-0003-0724-6508, khalilova.ulia@yandex.ru

В. В. Скворцов², ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Резюме. Статья посвящена вопросам влияния заболеваний печени и желчевыводящих путей на углеводный обмен и лечения данных нарушений с помощью препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Примерно 75% случаев неалкогольной жировой болезни печени протекают на фоне ожирения, дислипидемии или сахарного диабета 2 типа. В настоящее время продемонстрировано стойкое патофизиологическое взаимодействие между неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа. Одной из основных патогенетических причин развития сахарного диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени является инсулинорезистентность. В то же время необходимо выделить роль микробиоты кишечника и эпигенома в манифестации и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. Следовательно, подходы к лечению должны носить комплексный характер. Диетотерапия должна быть направлена на снижение калорийности пищи. Однако в реальной клинической практике врачи сталкиваются с низкой приверженностью надлежащим и долгосрочным диетическим рекомендациям, необходимым для снижения массы тела. Применение низкокалорийной диеты с существенным ограничением жиров может повышать риск образования желчных камней. Для профилактики желчнокаменной болезни можно рекомендовать препараты урсодезоксихолевой кислоты. К достоинствам применения урсодезоксихолевой кислоты можно отнести уменьшение выраженности синдромов цитолиза и холестаза; прямой антиапоптотический и иммуномодулирующий эффект, антифибротическое действие; это единственный препарат, показавший эффективность при лечении тяжелых холестатических заболеваний печени; препарат может применяться в детском возрасте с рождения, а также во II-III триместрах беременности.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, холестаз, неалкогольная жировая болезнь печени, печень, сахарный диабет, желчевыводящие пути.

Для цитирования: Халилова У. А., Скворцов В. В. Препараты урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета // Лечащий Врач. 2023; 4 (26): 40-47. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.006

Ursodeoxycholic acid preparations in the complex treatment of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus

Ulia A. Khalilova¹, ORCID: 0000-0003-0724-6508, khalilova.ulia@yandex.ru

Vsevolod V. Skvortsov², ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract. The article is devoted to the issues of the influence of diseases of the liver and biliary tract on carbohydrate metabolism and the treatment of these disorders with the help of ursodeoxycholic acid preparations. Approximately 75% of cases of non-alcoholic fatty liver disease occur on the background of obesity, dyslipidemia or type 2 diabetes mellitus. A strong pathophysiological interaction has now been demonstrated between non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. One of the main pathogenetic causes of type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease is insulin resistance. At the same time, it is necessary to highlight the role of the intestinal microbiota and the epigenome in the manifestation and progression of non-alcoholic fatty liver disease. Therefore, treatment approaches

must be comprehensive. Diet therapy should be aimed at reducing the calorie content of food. However, in real clinical practice, clinicians face low adherence to appropriate and long-term dietary recommendations necessary for weight loss. The use of a low-calorie diet with a significant restriction of fats may increase the risk of gallstones. For the prevention of gallstone disease, ursodeoxycholic acid preparations can be recommended. The advantages of using ursodeoxycholic acid include a decrease in the severity of cytotoxicity and cholestasis syndromes; direct anti-apoptotic and immunomodulatory effect, antifibrotic effect; this is the only drug that has shown effectiveness in the treatment of severe cholestatic liver diseases; the drug can be used in childhood from birth, as well as in the II-III trimesters of pregnancy.

Keywords: ursodeoxycholic acid, cholestasis, non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus, biliary tract.

For citation: Khalilova U. A., Skvortsov V. V. Ursodeoxycholic acid preparations in the complex treatment of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus // *Lechaschi Vrach.* 2023; 4 (26): 40-47. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.006

Желчные кислоты плазмы (ЖК) широко изучались как патофизиологические факторы неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Однако результаты клинических исследований часто осложняются ассоциацией НАСГ с сахарным диабетом (СД) 2 типа, ожирением и резистентностью к инсулину (ИР). Существуют данные, что примерно в 75% случаев неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) протекает на фоне ожирения, дислипидемии или СД 2 типа. На современном этапе продемонстрировано стойкое патофизиологическое взаимодействие между НАЖБП и СД 2 типа. Одной из основных патогенетических причин развития СД 2 типа и НАЖБП является ИР. В то же время необходимо выделить роль микробиоты кишечника и эпигенома в манифестации и прогрессировании НАЖБП. Следовательно, подходы к лечению должны носить комплексный характер. Диетотерапия должна быть направлена на снижение калорийности пищи. Однако в реальной клинической практике врачи сталкиваются с низкой приверженностью надлежащим и долгосрочным диетическим рекомендациям, необходимым для снижения массы тела. Применение низкокалорийной диеты с существенным ограничением жиров может повышать риск образования желчных камней. Для профилактики желчнокаменной болезни можно рекомендовать препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Принимая во внимание роль кишечной микрофлоры в патогенезе НАЖБП, наряду с базисной фармакотерапией необходимо проводить коррекцию и дисбиотических изменений [5].

СД 2 типа, который характеризуется нарушением чувствительности к инсулину и прогрессирующим снижением способности к секреции инсулина,

является проблемой здравоохранения во всем мире. Плейотропная роль передачи сигналов ЖК в регуляции метаболизма включает снижение накопления липидов в печени и выведение глюкозы, стимулирование термогенеза посредством потемнения жировой ткани и стимуляцию секреции инкретина и инсулина [6].

ЖК синтезируются в результате катаболизма холестерина и конъюгируются с таурином или глицином в гепатоцитах, образуя первичные ЖК (такие как холевая кислота, хенодзоксикхолевая кислота) и их конъюгированные формы. Кроме того, ЖК секретируются в кишечник, где они реабсорбируются в так называемую энтерогепатическую рециркуляцию. В кишечнике ЖК в первую очередь облегчают абсорбцию липидов и взаимодействуют с кишечным микробиомом, дополнительно превращают первичные ЖК во вторичные посредством деконъюгации и дегидроксилирования.

Патогенез

НАЖБП представлен теорией двухэтапного поражения [11]. На первом этапе, на фоне висцерального ожирения и ИР увеличивается липолиз, растет концентрация свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови вследствие увеличения синтеза и угнетения их окисления в митохондриях с накоплением триглицеридов и снижением экскреции жиров гепатоцитами. Таким образом, возникают условия для формирования жировой дистрофии печени — стеатоза. Вместе с тем жировой гепатоз, вне зависимости от причин, вызвавших его, может способствовать гиперинсулинемии вследствие снижения клиренса инсулина [12].

На втором этапе развития заболевания происходит дальнейшее накопление СЖК, оказывающее прямое

липотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы и гепатоциты, стимулируя гликогенолиз в печени и являясь предиктором нарастания ИР и гиперинсулинемии. Длительная гипертриглицеридемия в условиях ИР нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс, в результате чего образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), активные формы кислорода и цитокины, что является важнейшим фактором риска раннего атеросклероза.

Альдегиды — продукты ПОЛ — являются мощными стимуляторами звездчатых клеток, при активации которых увеличиваются синтез коллагена (фиброгенез) и хемотаксис нейтрофилов. В результате при снижении защитных свойств мембраны гепатоцитов от липотоксичности происходят прямое или опосредованное окислительным стрессом повреждение митохондрий, разобщение процессов тканевого дыхания, апоптоз и некроз гепатоцитов, активируется фиброгенез.

В патогенезе НАЖБП определена роль играет и нарушение функции жировой ткани. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют непосредственно в воротную вену большое количество СЖК, которые становятся не только субстратом для формирования атерогенных липопротеинов, но и препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, приводя к гиперинсулинемии и нарастанию ИР. Нарушается также и секреция адипокинов и цитокинов, что способствует стеатозу, воспалению и фиброзу, а при отсутствии адекватного лечения — циррозу печени [12-15].

Адипонектин предотвращает явления апоптоза и некроза в гепатоцитах за счет снижения выработки фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и индукции PPAR- α -активности [1].

ФНО- α напрямую угнетает передачу в клетку инсулинового сигнала, активирует липогенез, приводя к росту содержания СЖК как в крови, так и внутриклеточно, способствуя ИР. Сывороточный уровень ФНО- α неодинаков у пациентов со стеатозом печени и НАСГ и, как правило, выше у больных с НАСГ. Исследователями было установлено, что имеется значительное увеличение синтеза ФНО- α у больных НАЖБП уже на ранних стадиях, когда еще нет значительных клинических проявлений и изменений в биохимическом анализе крови. Кроме того, отмечено увеличение синтеза γ -глутамилтранспептидазы, ассоциированное с повышением активности ФНО- α и коррелирующее с увеличением сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы-9. Это, по мнению авторов, указывает на прогрессирование иммунологических нарушений в ткани печени и переход стеатоза в стеатогепатит [15].

Интерлейкину-6 (ИЛ-6) отводится роль гепатоцит-активирующего фактора. И ФНО- α , и ИЛ-6 могут индуцировать синтез белков острой фазы воспаления, таких как фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), сиаловые кислоты и ряд других, способствуя тромбогенной трансформации сосудистой стенки и повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Определенную роль в прогрессировании НАСГ играет ангиотензин II (АТII). Установлено, что он, способствуя синтезу коллагена и провоспалительных цитокинов, активирует процессы фиброгенеза в печени, усугубляет ИР и окислительный стресс. Количество рецепторов к ангиотензину первого типа взаимосвязано с тяжестью портальной гипертензии. В условиях ИР и гипертриглицеридемии повышается экспрессия гена ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1). РАИ-1 предопределяет предрасположенность к сердечно-сосудистой патологии. Повышение содержания РАИ-1 в крови наблюдается при СД, ожирении и НАЖБП, а также при артериальной гипертензии [10].

Рядом авторов отмечено, что при ассоциации метаболического синдрома с СД 2 типа эти показатели в 20 раз превышают таковые у практически здоровых лиц, а наличие

и степень выраженности фиброза печени напрямую связаны с уровнем маркеров воспаления и концентрацией РАИ-1. Кроме того, авторы предполагают, что основным источником воспалительных цитокинов на первых этапах является сама жировая ткань, а далее печень становится самостоятельным дополнительным источником цитокинов, что подтверждает выявленная ими взаимосвязь уровня маркеров системного воспаления с прогрессированием поражения печени, особенно роста концентрации ИЛ-6 и РАИ-1. В то же время выраженность ИР значимо коррелирует с сопутствующими метаболическими нарушениями и длительностью наличия избыточной массы тела [7].

Повышение в крови содержания СЖК даже у здоровых людей способствует увеличению продукции молекул межклеточной адгезии и сосудистого эндотелия, эндотелина-1, Е-селектина, РАИ-1, которые являются индикаторами развития прокоагулянтного состояния, нарушенной сосудистой реактивности и системного воспаления. При НАЖБП повышается риск тромбообразования, причиной чего является так называемая эндотелиально-лейкоцитарно-тромбоцитарная дисфункция [4].

Все это позволяет считать НАЖБП ранним маркером эндотелиальной дисфункции, независимо от ИР и традиционных факторов риска. НАЖБП способствует прогрессированию атеросклероза, что подтверждается зависимостью между толщиной слоя интима-медиа сонной артерии, артерий брахиоцефального ствола, венечных артерий и степенью гистологических изменений печени. По данным исследований, НАЖБП характеризуется особенностью клеточных реакций, индуцирующих системную эндотелиальную дисфункцию, а также своеобразным типом клеточных реакций при формировании фиброза [2, 3]. Фиброз при НАЖБП характеризуется капилляризацией синусоидов, что служит пусковым механизмом каскада системной эндотелиальной дисфункции [16].

У пациентов с НАЖБП выявлены снижение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии и увеличение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (ТКИМ). Доказано, что величина ТКИМ более

1,1 мм сопряжена с высоким кардиоваскулярным риском. У пациентов с НАЖБП ее значение составляет в среднем 1,14 мм, и даже при отсутствии ожирения, гипертензии и СД они имеют эхокардиографические признаки ранней дисфункции левого желудочка [15].

Одним из маркеров, указывающих на связь между развитием метаболических расстройств и формированием или прогрессированием НАЖБП, является инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Он образуется преимущественно печенью в ответ на уровень соматотропного гормона и проявляет инсулиноподобную активность. ИФР-1 является ингибитором апоптоза гепатоцитов и рассматривается как маркер стеатоза и стеатогепатита [13].

Определенная роль в патогенезе НАЖБП отводится снижению синтеза и нарушению транспорта ЖК. При нарушении энтерогепатической циркуляции ЖК в кишечнике образуется их существенный дефицит. В тонкой кишке недостаток ЖК обуславливает нарушение всасывания и переваривания пищи, в толстой — приводит к потере «стерилизующих» и нутритивных свойств желчи, способствуя дисбиозу [9].

Нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры также способствует избыточному поступлению в гепатоцит СЖК, микробной контаминации тонкой (подвздошной) кишки и синтезу провоспалительных цитокинов вследствие поступления через систему воротной вены с кровью повышенного количества эндотоксина грамотрицательной микрофлоры. Это способствует формированию и прогрессированию стеатогепатита, в т. ч. и у пациентов, не страдающих ожирением [12]. Огромную роль в формировании и прогрессировании НАЖБП играют генетические факторы. Таким модификатором риска стеатоза и цирроза выступает полиморфизм генов адипонутрина (*PNPLA3*), рецепторов PPAR, а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса (например, циклооксигеназы COX2) [11]. В настоящее время имеются данные о том, что такой вариант гена увеличивает вероятность развития НАЖБП более чем в 3 раза [8].

Метаанализ: оценка влияния УДХК на гликемические параметры (результаты клинических исследований)

УДХК широко используется для лечения заболеваний печени, однако ее потенциальное влияние на метаболические параметры изучено недостаточно. Кроме того, из-за расходящихся данных целью этого метаанализа была оценка влияния УДХК на параметры гликемии в клинических испытаниях.

Клинические испытания, изучающие влияние лечения УДХК на гликемические маркеры, были найдены в базах данных PubMed-Medline, SCOPUS, Web of Science и Google Scholar (с начала до 16 апреля 2018 г.). Модель случайных эффектов и общий метод обратной дисперсии использовались для количественного синтеза данных. Анализ чувствительности проводился с использованием метода исключения. Для оценки влияния потенциальных искажающих факторов на гликемические параметры была проведена взвешенная метарегрессия со случайными эффектами.

Метаанализ семи исследований, включающих восемь групп лечения, выявил значительное снижение уровня глюкозы натощак после терапии УДХК (WMD: -3,30 мг/дл, 95% ДИ -6,36, -0,24, $p = 0,034$; $I^2 = 28,95\%$). Кроме того, метаанализ двух групп лечения показал значительное снижение концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (WMD: -0,41% мг/дл, 95% ДИ -0,81, -0,01, $p = 0,042$; $I^2 = 0\%$). Кроме того, метаанализ четырех групп лечения также выявил значительное снижение уровня инсулина в плазме (WMD: -1,50 мг/дл, 95% ДИ -2,81, -0,19, $p = 0,025$; $I^2 = 67,90\%$), но незначительное влияние на индекс НОМА-IR (показатель оценки гомеостаза ИР) (WMD: -0,20 мг/дл, 95% ДИ -0,42, 0,01, $p = 0,057$; $I^2 = 85,34\%$).

Результаты этого метаанализа показывают значительное снижение концентрации глюкозы в плазме натощак, HbA_{1c} и концентрации инсулина после терапии УДХК. В связи с этим в предыдущих клинических исследованиях сообщалось о противоречивых результатах, при этом в одних работах было обнаружено значительное влияние УДХК на гликемические маркеры [4, 9], в других — нет [10, 11]. Возможные метаболические действия УДХК не могут

быть объяснены прямым биологическим механизмом. Экспериментальные исследования показали, что снижение веса может быть связано с благотворным влиянием УДХК на гликемический контроль и чувствительность к инсулину [15, 16]; тем не менее результаты клинических испытаний не подтвердили эту гипотезу [4]. Другие исследования показали, что УДХК снижает сывороточные уровни ФНО- α [17], провоспалительного цитокина, который ингибирует передачу сигналов инсулина и его биологическое действие [8], что указывает на возможный метаболический путь, который может улучшить чувствительность к инсулину. Кроме того, сообщалось, что тауроурсодезоксихолевая кислота, производное ЖК, улучшает действие инсулина в печени и мышцах посредством регуляции сигнального пути инсулина в мышцах [2]; тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, проявляет ли УДХК сама по себе такие же эффекты, как тауроурсодезоксихолин.

Более того, предыдущее экспериментальное исследование показало, что лечение УДХК снижает резистентность печени к инсулину за счет снижения продукции глюкозы в печени, что приводит к улучшению гипергликемии и гиперинсулинемии. Кроме того, другое клиническое исследование показало, что УДХК увеличивает секрецию глюкагоноподобного пептида-1 посредством передачи сигналов TGR5 и снижает концентрацию циркулирующей глюкозы посредством этого механизма. Тем не менее основные механизмы, с помощью которых УДХК улучшает метаболизм глюкозы, неясны, и их предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

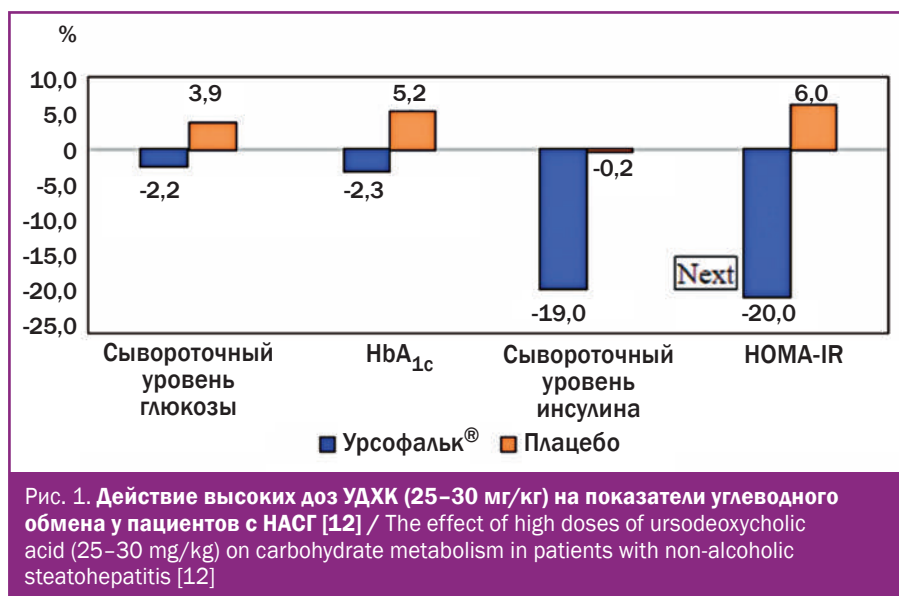
Важно отметить, что включенные испытания были проведены у пациентов с НАЖБП, что связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [13]; следовательно, в будущих исследованиях еще предстоит установить, могут ли метаболические преимущества, вызванные УДХК, снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний при НАЖБП [10].

Данные другого исследования продемонстрировали, что комбинация УДХК и ситаглиптина вызывает более выраженное снижение HbA_{1c} , чем моно-

терапия УДХК или ситаглиптином. В исследование включены пациенты с СД 2 типа ($HbA_{1c} \geq 7,0\%$) и хронической болезнью печени (НАЖБП). Первая группа исходно получала только УДХК в дозе 900 мг в течение 12 нед с последующим дополнительным включением в терапию ситаглиптина в дозе 50 мг на 12 нед (UDCA-first group). Вторая группа сначала получала монотерапию ситаглиптином в дозе 50 мг в течение 12 нед с последующим включением УДХК в дозе 900 мг на 12 нед. Исходные характеристики схожи между группами, получавшими сначала УДХК, а затем и ситаглиптин. Продemonстрировано снижение уровня HbA_{1c} ($7,0 \pm 0,3\%$ до $6,4 \pm 0,5\%$; $p = 0,01$) в первой группе, где пациенты принимали только УДХК. Уровень HbA_{1c} еще больше снизился после добавления ситаглиптина ($6,4 \pm 0,5\%$ до $6,0 \pm 0,4\%$; $p < 0,01$). Выводы исследования: прием УДХК в монотерапии уже приводил к статистически достоверному снижению уровня HbA_{1c} в среднем на 0,6%. Соответственно, комбинация УДХК и ситаглиптина приводит к более выраженному снижению уровня HbA_{1c} [3, 6]. Согласно современным рекомендациям УДХК может быть применена при всех формах НАЖБП, в том числе на стадии НАСГ и в сочетании с другими диффузными заболеваниями печени. Доказана эффективность УДХК в лечении НАЖБП, в частности НАСГ [1]. Важно отметить, что УДХК в дозе 15-30 мг/кг массы тела ежедневно в течение 24-48 нед приводит к достоверному снижению активности печеночных трансаминаз. Так, материалы метаанализа продемонстрировали не только безопасность применения УДХК у пациентов с СД 2 типа, но и тенденцию к снижению HbA_{1c} на 0,5% за счет лечения НАСГ.

Согласно данным представленного исследования выявлены дополнительные эффекты высоких доз УДХК (дозировка 25-30 мг/кг) при НАСГ. Продemonстрировано улучшение показателей углеводного обмена при СД 2 типа и нарушении толерантности к глюкозе (рис. 1) [12].

Сочетание НАЖБП и СД 2 типа обусловлено множеством сходных по типу патогенетических механизмов. Учитывая представленные данные,



патогенетически обоснованным является применение препаратов УДХК в комплексной терапии СД 2 типа и ожирения. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено достаточное количество препаратов УДХК. Референтным препаратом УДХК в странах Европы (EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, June 2009), а также в России является препарат Урсофальк. Урсофальк выпускается в 2 формах: капсулы по 250 мг и таблетки по 500 мг. При назначении высоких доз удобно применение в виде таблеток — 500 мг. Для профилактики образования желчных конкрементов Урсофальк назначают в дозе 8–10 мг/кг массы тела в сутки (вся доза однократно на ночь) в течение 1–3 мес. При НАСГ УДХК (Урсофальк) назначается в дозе 10–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Длительность терапии составляет от 6–12 мес и более [9].

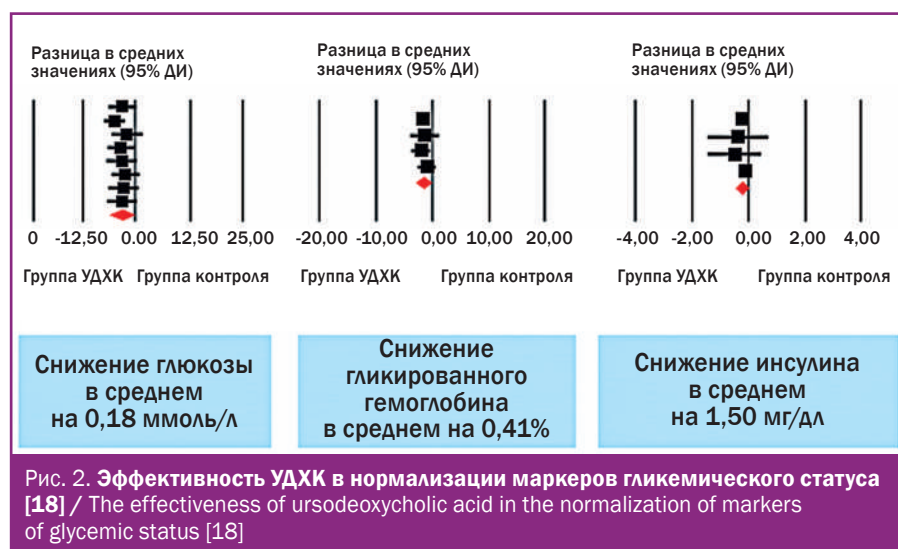
Помимо этого, последние метаанализы A. Sánchez García и соавт. (2018 г.), а также L. E. Simental-Mendía и соавт. (2019 г.) свидетельствуют, что использование УДХК достоверно способствует нормализации маркеров гликемического статуса (глюкоза, гликированный гемоглобин и инсулин) (рис. 2), а также снижению общего холестерина, что важно в рамках оптимальной модели лечения НАЖБП.

Печень отвечает за производство 90% эндогенной глюкозы и является критически важным органом ее системного

гомеостаза. Хотя печень поглощает только до 1/3 экзогенной глюкозы, поступившей с пищей, печень также за счет снижения выделения эндогенной глюкозы в постпрандиальный период облегчает поглощение поступившей с пищей глюкозы мышечной и жировой тканями, способствуя эффективному распределению глюкозы в организме. Вызванная накоплением липидов внутри гепатоцитов ИР — один из главных патофизиологических процессов нарушения регуляции метаболизма глюкозы при СД 2 типа. Нарушенная толерантность к глюкозе связана с накоплением триглицеридов внутри гепатоцитов, что характеризует НАЖБП. Показано, что содержание триглицеридов вну-

три гепатоцитов является лучшим предиктором ИР, чем висцеральное ожирение и ИМТ у пациентов с ожирением, но без СД 2 типа. Доказано, что уменьшение содержания триглицеридов внутри гепатоцитов приводит к восстановлению их чувствительности к инсулину [18].

Однако необходимо упомянуть ограничения проведенных метаанализов. Во-первых, из-за небольшого количества клинических испытаний, которые соответствовали критериям отбора, объединенная проанализированная популяция включала ограниченное число субъектов. Во-вторых, влияние УДХК на гликемические параметры не являлось основной целью включенных исследований. В-третьих, несколько отобранных испытаний представили недостаточную информацию в плане сокрытия распределения и ослепления участников, персонала и экспертов по оценке результатов, что привело к неопределенности в отношении общего качества. Наконец, все выбранные клинические испытания проводились только у пациентов с заболеваниями печени. Таким образом, будущие клинические испытания на более крупных популяциях являются обязательными для изучения влияния УДХК на метаболизм глюкозы в качестве основного исхода у пациентов с нарушениями ее метаболизма. Кроме того, дальнейшие исследования смогут предоставить подтверждающие данные о возможных противодиабетических свойствах этой ЖК [12].



Диагностика НАЖБП

Поводом для обследования на наличие НАЖБП могут быть выявление у больного бессимптомного повышения уровней аминотрансфераз, наличие постоянной гепатомегалии после исключения всех других причин, приводящих к увеличению печени.

При подозрении на наличие у пациента НАЖБП прежде всего необходимо исключить конкурирующие этиологические факторы и сопутствующие хронические заболевания печени: алкогольную болезнь печени, хронический вирусный гепатит, болезнь Вильсона — Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунные заболевания печени, вторичные факторы развития НАЖБП.

Основным условием диагностики НАЖБП является обнаружение избыточного содержания жира в печени по данным инструментальных и/или морфологических исследований. С целью верификации жировой инфильтрации печени и портальной гипертензии проводится ряд инструментальных исследований: УЗИ, КТ, МРТ [1-7].

Основными ультразвуковыми признаками стеатоза печени являются дистальное затухание эхо-сигнала, диффузная гиперэхогенность печени («яркая белая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость и обеднение сосудистого рисунка. Поскольку результаты лабораторной диагностики не всегда отражают наличие или отсутствие стеатоза печени, его обнаружения только по данным УЗИ достаточно для подтверждения диагноза НАЖБП [3].

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики НАЖБП считается пункционная биопсия печени, позволяющая диагностировать НАЖБП, оценить степень воспаления и стадию фиброза, прогнозировать течение заболевания. В соответствии с утвержденными рекомендациями Научного общества гастроэнтерологов России необходимо рассматривать вопрос о проведении пункционной биопсии у пациентов в следующих случаях [6]:

- возраст старше 45 лет и хронический цитолиз неустановленной этиологии;
- сочетание хронического цитолиза неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями мета-

болического синдрома, независимо от возраста;

- невозможность другими методами исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени;

- высокая вероятность наличия стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени;

- подозрение на НАЖБП в сочетании с устойчивым выраженным увеличением содержания железа и сывороточного ферритина на фоне гомозиготной или гетерозиготной мутации *C282Y* в гене *HFE*.

Биопсия печени не показана лицам с НАЖБП со стеатозом, выявленным при инструментальном обследовании, в случае отсутствия признаков или симптомов печеночного заболевания и при нормальных биохимических показателях, а также пациентам с установленной НАЖБП в рутинном обследовании для динамического наблюдения [8]. Есть мнение, что наличие метаболического синдрома может свидетельствовать о высоком риске стеатогепатита и фиброза у пациента, поэтому метаболический синдром может быть критерием отбора пациентов для проведения пункционной биопсии [9]. Однако эта инвазивная процедура сопровождается определенными рисками и ограничениями. В этой связи актуальными становятся неинвазивные методики установления степени выраженности некровоспалительных изменений и стадии фиброза печени.

У пациентов с НАЖБП применяют следующие диагностические тесты: «ФиброМакс», FibroTest, шкалу оценки фиброза (NAFLD fibrosis score), тест Original European Liver Fibrosis (OELF), транзитную эластографию (фибросканирование, фиброэластометрия). СД 2 типа отягощает НАЖБП, значительно повышая вероятность развития у пациента фиброза печени. Существует взаимосвязь между показателями ИР и признаками поражения печени: уровнем инсулина сыворотки крови и наличием лабораторного синдрома цитолиза, уровнем С-пептида и степенью стеатоза и размерами печени по данным ультрасонографического исследования, а также увеличением показателя НОМА-IR и выраженностью фиброза печени [12].

Лечение НАЖБП

Лечение НАЖБП у пациентов с СД 2 типа, несомненно, требует коррекции углеводного обмена, дислипидемии и избыточной массы тела. У пациентов с НАЖБП выявлены специфические паттерны пищевого поведения, которые на фоне «западного» городского образа жизни и питания неуклонно ведут к набору веса и требуют направленной коррекции в любом возрасте [3, 4].

В комплексном лечении больных СД, осложненным НАЖБП, гепатопротекторам отводится важная роль [1, 3, 5, 14]. Обширная литература об этих лекарственных средствах позволяет считать использование в рассматриваемых случаях УДХК патогенетически обоснованным [7-10]. Примером такого препарата при НАЖБП является УДХК (Урсофальк®). К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и Российской Федерации препарат Урсофальк®.

Эталонный статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. Урсофальк® производится на заводах Германии с 1979 г. Субстанция для препарата производится в Италии, а изготовление финальных лекарственных форм осуществляется только в Германии. Важно отметить, что подавляющая часть исследований по эффективности и безопасности УДХК в Европе проведена с применением Урсофалька. Для всех других УДХК при регистрации в любой стране должны предоставляться доказательства фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку. Аналоги препарата отличаются от Урсофалька по эффективности, безопасности и вероятности побочных эффектов. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии. Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препа-

рата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта.

Урсофальк® производится в трех лекарственных формах:

- капсулы по 250 мг, которые широко применяются в клинической практике;
- таблетки по 500 мг, которые более удобны для тучных людей, т. к. доза УДХК подбирается по массе тела. Например, пациенту весом 100 кг нужно принять минимум 1000 мг препарата в сутки, а многим и больше, что составляет ≥ 4 капсул в день по 250 мг или 2-3 таблетки Урсофалька по 500 мг. При этом размер таблетки даже чуть меньше размера стандартной капсулы;
- суспензия, содержащая 250 мг УДХК в 5 мл, общий объем флакона 250 мл. Изначально суспензия была разработана для лечения грудных детей, страдающих тяжелыми заболеваниями печени, но она также хорошо подходит для применения у тех пациентов, которые не могут или не хотят по тем или иным причинам глотать таблетки или капсулы.

УДХК (Урсофальк®) — гидрофильная, нетоксичная, третичная ЖК. УДХК (Урсофальк®) представляет собой лекарственный препарат плеiotропного действия, что выражается в наличии холеретического, цитопротективного, иммуномодулирующего, антиапоптотического, гипохолестеринемического и литолитического механизмов действия. На фоне приема препарата уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных ЖК, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Все механизмы действия УДХК сложны и на сегодняшний день окончательно не изучены. Наиболее понятными представляются цитопротективный и холеретический эффекты вследствие вытеснения пула токсических гидрофобных ЖК. Как было недавно установлено, цитопротективное влияние на клетки билиарного эпителия реализуется через предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов. Помимо этого, УДХК обладает иммуномодулирующим действием, уменьшая экспрессию молекул HLA I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижая продукцию

провоспалительных цитокинов. Гипохолестеринемический эффект УДХК обусловлен снижением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в печени и уменьшением экскреции холестерина в желчь. Применение УДХК (Урсофалька) эффективно улучшает функциональное состояние печени [4, 16]. Как отмечалось выше, Урсофальк® — лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не дающее побочных эффектов. Применение УДХК при НАСГ в дозе 10 мг/кг в сутки, длительностью 6 месяцев и более, оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы и уменьшению выраженности стеатоза печени и воспаления. Пациенты с СД имеют не только проявления НАЖБП, но и патологию со стороны желчевыводящих путей: билиарный сладж, холестеромы, камни желчного пузыря [1]. Литолитические свойства УДХК, а именно снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней, позволяют назначать его больным с метаболическим синдромом [15].

К достоинствам применения УДХК можно отнести: 1) уменьшение выраженности синдромов цитолиза и холестаза; 2) обладание прямыми антиапоптотическим и иммуномодулирующим эффектами, опосредованным и антифибротическим действием; 3) единственный препарат, показавший эффективность при лечении тяжелых холестатических заболеваний печени; 4) может применяться у детей с рождения (у детей до 3 лет — только в виде суспензии); 5) может применяться во II-III триместрах беременности; 6) обширная доказательная база (степень доказательности А-В) [17].

Курсовое лечение УДХК (Урсофальк®) у всех больных СД способствует улучшению функционального состояния гепатобилиарной системы, уменьшению литогенности желчи в 1,3 раза, нормализации показателей иммунитета за счет снижения иммуноглобулинов и уровня циркулирующих

иммунных комплексов, повышению метаболической активности нейтрофилов, способствующих стабилизации течения СД [1, 3, 7]. Таким образом, лечение УДХК (Урсофальк®) в дозе из расчета 10 мг/кг массы тела в сутки в течение нескольких месяцев у пациентов с СД ведет к улучшению функционального состояния гепатобилиарной и иммунной систем, что помогает достигать продолжительной компенсации данного заболевания.

Заключение

Таким образом, данные результатов клинических исследований и многолетняя клиническая практика свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности препаратов УДХК (Урсофальк®) в профилактике и лечении заболеваний гепатобилиарной системы. Всесторонний подход к ведению пациентов с НАЖБП и СД 2 типа должен быть направлен не только на терапию, но и на профилактику ассоциированных метаболических нарушений. Кроме того, лечение УДХК (Урсофальк®) значительно снижает уровень глюкозы в плазме натощак, HbA_{1c} и концентрацию инсулина, что свидетельствует о положительном влиянии на гомеостаз глюкозы. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Урсова Н. И., Тюрина Т. К., Иванова И. Е., Дациева Н. И. Клинические аспекты диагностики и лечения жировой дистрофии печени у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом // Трудный пациент. 2010; 9: 23-28.
[Ursova N. I. Clinical aspects of diagnosis and treatment of fatty liver in children with insulin-dependent diabetes mellitus / N. I. Ursova, T. K. Tyurina, I. Ye. Ivanova, N. I. Datsiyeva // Trudnyy patsiyent. 2010. № 9. P. 23-28.]
2. Diabetes mellitus a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart Lung and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association // Circulation. 2009. Vol. 100. P. 1132-1133.

3. Урсова Н. И., Римарчук Г. В., Лебедева А. В. Клинико-функциональные нарушения печени у детей с сахарным диабетом 1 типа // *Consilium medicum*. «Механизмы формирования метаболических заболеваний печени и принципы их коррекции» (экстравыпуск). 2002. Р. 8-9.
[Ursova N.I. Clinical and functional disorders of the liver in children with type 1 diabetes mellitus / N. I. Ursova, G. V. Rimarchuk, A. V. Lebedeva // *Consilium medicum* «Mekhanizmy formirovaniya metabolicheskikh zabolevaniy pecheni i printsipy ikh korrektsii» (ekstravypusk). 2002. Р. 8-9.]
4. Dahyeon Lee, Jeong Seop Park, Doyoung Kim, Hyun Sook Hong, Substance P. Hinders Bile Acid-Induced Hepatocellular Injury by Modulating Oxidative Stress and Inflammation, Antioxidants, 10.3390/antiox11050920, 11, 5, (920), (2022).
5. Бабич Е. М. Клинико-функционально-морфологическая характеристика гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом. Дисс. ... к.м.н. Томск, 2004. 146 с.
[Babich Ye.M. Clinical, functional and morphological characteristics of the hepatobiliary system in patients with diabetes mellitus. Diss. na soiskaniye uchenoy stepeni kand.med.n. Tomsk. 2004. Р. 146.]
6. Woojae Hong, Jeon Hwang-Bo, Hyelin Jeon, Minsung Ko, Joongyeon Choi, Yong-Joon Jeong, Jae-Hyun Park, Inhye Kim, Tae-Woo Kim, Hyunggun Kim, Se-Chan Kang. A Comparative Study of the Hepatoprotective Effect of Centella asiatica Extract (CA-HE50) on Lipopolysaccharide/d-galactosamine-Induced Acute Liver Injury in C57BL/6 Mice, Nutrients, 10.3390/nu13114090, 13, 11, (4090), (2021).
7. Ashwani Sood, Deepa Singh, Usha Dutta, Bhagwant Rai Mittal, Madan Parmar, Gurminder Kaur, Komalpreet Kaur. Effect of ursodeoxycholic acid in facilitating early hepatic clearance of radiotracer among patients undergoing 99mTc-sestamibi myocardial perfusion scintigraphy: A randomized double blind placebo controlled parallel trial, Journal of Nuclear Cardiology, 10.1007/s12350-019-01597-z, 27, 6, (2337-2348), (2019).
8. Ильченко А. А., Богатырева О. Е., Шибяева Л. О. и др. Урсодезоксихолевая кислота. Клинико-морфологическое исследование при желчнокаменной болезни, сочетающейся с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны // Южно-рос. мед. журн. 2002; 1: 48-53.
[Il'chenko A. A., Bogatyreva O. Ye., Shibayeva L. O. i dr. Ursodeoxycholic acid. Clinical and morphological study in cholelithiasis, combined with erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone // Yuzhno-ros. med. zhurn. 2002. № 1. Р. 48-53.]
9. Sangeetha Mathavan, Nigel Chen-Tan, Frank Arfuso, Hani Al-Salami. Morphological, Stability, and Hypoglycemic Effects of New Gliclazide-Bile Acid Microcapsules for Type 1 Diabetes Treatment: the Microencapsulation of Anti-diabetics Using a Microcapsule-Stabilizing Bile Acid, AAPS PharmSciTech, 10.1208/s12249-018-1127-8, 19, 7, (3009-3018), (2018).
10. Christopher L. Bowlus, Primary Sclerosing Cholangitis, Liver Immunology, 10.1007/978-3-030-51709-0, (395-418), (2020).
11. Mohammad Mehdi Ommati, Ali Amjadinia, Khadijeh Mousavi, Negar Azarpira, Akram Jamshidzadeh, Reza Heidari. N-acetyl cysteine treatment mitigates biomarkers of oxidative stress in different tissues of bile duct ligated rats, Stress, 10.1080/10253890.2020.1777970, (1-40), (2020).
12. Mei Lan Chen, Kiyoshi Takeda, Mark S. Sundrud, Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation, Mucosal Immunology, 10.1038/s41385-019-0162-4, 12, 4, (851-861), (2019).
13. Бугеверов А. О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Фарматека. 2010; 1: 14-19.
[Bugeverov A. O. Possibilities of clinical application of ursodeoxycholic acid // Farmateka. 2010. №1. Р. 14-19.]
14. Вовк Е. И. Молекулярные механизмы токсичности и побочных эффектов урсодезоксихолевой кислоты: замедление регенерации и индукция состояния клеточного покоя // ПМЖ. 2014; 15: 1120-1129.
[Vovk Ye. I. Molecular mechanisms of toxicity and side effects of ursodeoxycholic acid: slowing down regeneration and inducing a state of cellular rest // RMJ. 2014. № 15. Р. 1120-1129.]
15. O'Brien C. B., Senior J. R., Arora-Mirchandani R., et al. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study // Hepatology. 1991; 14: 838-847.
16. Gong Y., Huang Z., Christensen E., Glud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses // Am. J. Gastroenterol. 2007; 102 (8): 1799-1807.
17. Силивончик Н. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени // Медицинские новости. 2003; 7: 49-54.
[Silivonchik N. N. Non-alcoholic fatty liver disease / N.N. Silivonchik // Meditsinskiye novosti. 2003. № 7. Р. 49-54.]
18. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L. E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // Pharmacol Res. 2018; 135: 144-149.

Сведения об авторах:

Халилова Ульяр Алимирзаевна, кардиолог клиники Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; khalilova.ulia@yandex.ru

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, 1; vskvortsovI@ya.ru

Information about the authors:

Ulia A. Khalilova, cardiologist of the clinic at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; khalilova.ulia@yandex.ru

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsovI@ya.ru

Поступила/Received 02.04.2023
Принята в печать/Accepted 04.04.2023

Обзор визуализирующих методов исследования, применяемых в диагностике стабильной ишемической болезни сердца

И. В. Тарасова¹, ira.tar76@yandex.ru

А. Л. Вёрткин², ORCID: 0000-0001-8975-8608, kafedrakf@mail.ru

В. А. Кожушков³, ORCID: 0000-0001-7347-0124, tri_brata@mail.ru

И. А. Кожушков³, ORCID: 0000-0001-5416-5482, ikozhushkov@mail.ru

Н. Е. Чеботарь⁴, ORCID: 0009-0000-1586-0562, ncebotari98@mail.ru

Э. М. Гейдарова³, ORCID: 0009-0003-1372-6863, scuderia.ferrari99@mail.ru

¹ Государственное казенное учреждение Центральный клинический госпиталь Федеральной таможенной службы России; 107143, Россия, Москва, Открытое ш., 32

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме. Ишемическая болезнь сердца сохраняет лидерство в структуре заболеваемости и смертности как в России, так и во всем мире, поэтому вопросы ее своевременной диагностики весьма актуальны. Инвазивная коронарная ангиография остается «золотым стандартом» оценки анатомии коронарного русла, однако далеко не все обструктивные стенозы коронарных артерий являются функционально значимыми и требуют реваскуляризации. Это определяет необходимость предварительной оценки коронарного русла с помощью неинвазивных визуализирующих методов диагностики, которые являются альтернативой инвазивной коронарной ангиографии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Многочисленные исследования подтвердили роль компьютерной томографической ангиографии сердца в дифференциальной диагностике пациентов с болью в грудной клетке. Компьютерная томографическая ангиография предпочтительна у пациентов с наиболее низкими значениями предтестовой вероятности ишемической болезни сердца, так как обладает очень высоким отрицательным прогностическим значением. Растущая доступность программного анализа делает компьютерную томографическую ангиографию сердца универсальным методом визуализации, способным определять анатомическую и функциональную значимость стеногического поражения коронарных артерий, выявлять признаки интра- и перикоронарного воспаления, оценивать некоронарные структуры. Методы функциональной визуализации (такие как стресс-эхокардиография, позитронная эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография с проведением стресс-теста) предпочтительны у пациентов с более высокой предтестовой вероятностью ишемической болезни сердца, так как предназначены для выявления ишемии и определения показаний к реваскуляризации. Выбор наиболее информативного в каждой конкретной ситуации метода диагностики позволяет уменьшить частоту назначения, повысить обоснованность и результативность инвазивных коронарных ангиографий и реваскуляризаций, тем самым повысив эффективность лечения и улучшив прогноз. Целью представленной статьи является систематизация современного диагностического подхода к ведению пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца с акцентом на визуализирующие методики.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарная болезнь сердца, сердечно-сосудистый риск, визуализация.

Для цитирования: Тарасова И. В., Вёрткин А. Л., Кожушков В. А., Кожушков И. А., Чеботарь Н. Е., Гейдарова Э. М. Обзор визуализирующих методов исследования, применяемых в диагностике стабильной ишемической болезни сердца // Лечащий Врач. 2023; 4 (26): 48-55. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.007

Overview of imaging methods used in the diagnosis of stable coronary artery disease

Irina V. Tarasova¹, ira.tar76@yandex.ru

Arkadiy L. Vertkin², ORCID: 0000-0001-8975-8608, kafedrakf@mail.ru

Vasiliy A. Kozhushkov³, ORCID: 0000-0001-7347-0124, tri_brata@mail.ru

Ivan A. Kozhushkov³, ORCID: 0000-0001-5416-5482, ikozhushkov@mail.ru

Natalia E. Chebotar⁴, ORCID: 0009-0000-1586-0562, ncebotari98@mail.ru

Esmer M. Geydarova³, ORCID: 0009-0003-1372-6863, scuderia.ferrari99@mail.ru

¹ State State Institution Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia; 32 Otkrytoe sh., Moscow, 107143, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Abstract. Ischemic heart disease retains its leadership in the structure of morbidity and mortality both in Russia and worldwide. Because of this, the issues of timely diagnosis of coronary artery disease are very relevant. Invasive coronary angiography remains the "gold standard" for assessing the anatomy of the coronary bed, however, not all obstructive coronary artery stenosis are functionally significant and require revascularization. This determines the need for a preliminary assessment of the coronary bed using non-invasive imaging diagnostic methods, which are an alternative to invasive coronary angiography in patients with stable ischemic heart disease. Numerous studies have confirmed the role of computed tomography angiography of the heart in the differential diagnosis of patients with chest pain. Computed tomographic angiography is preferred in patients with the lowest values of the pre-test probability of coronary heart disease, as it has a very high negative prognostic value. The growing availability of software analysis makes computed tomographic angiography of the heart a universal imaging method capable of determining the anatomical and functional significance of stenotic lesions of the coronary arteries, identifying signs of intra- and pericoronary inflammation, and evaluating non-coronary structures. Functional imaging methods (such as stress echocardiography, PET, SPECT, stress MRI) are preferred in patients with a higher pre-test probability of coronary artery disease, as they are designed to detect ischemia and determine indications for revascularization. Choosing the most informative diagnostic method in each specific situation allows you to reduce the frequency of prescribing, increase the validity and effectiveness of invasive coronary angiography and revascularization, thereby increasing the effectiveness of treatment and improving the prognosis. The purpose of this article is to systematize the modern diagnostic approach to the management of patients with stable coronary heart disease with an emphasis on imaging techniques.

Keywords: ischemic heart disease, coronary heart disease, cardiovascular risk, imaging.

For citation: Tarasova I. V., Vertkin A. L., Kozhushkov V. A., Kozhushkov I. A., Chebotar N. E., Geidarova E. M. Overview of imaging methods used in the diagnosis of stable coronary artery disease // *Lechaschi Vrach*. 2023; 4 (26): 48-55. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.007

Лидирующую позицию в структуре смертности в России, как и во всем мире, занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). По данным Росстата, в 2020 г. от болезней системы кровообращения умерло 938,5 тыс. человек (43,9%), из них от ишемической болезни сердца (ИБС) — 508,7 тыс. (23,8% от числа всех умерших в 2020 г.) [1]. Россия относится к странам очень высокого риска ССЗ. Этим обусловлена актуальность совершенствования диагностики и лечения ИБС.

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), ИБС — это поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям (КА) [2]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) введено понятие коронарной болезни сердца (КБС) —

патологического процесса, характеризующегося наличием атеросклеротических бляшек в КА [3].

Являются ли понятия ИБС и КБС синонимами? Данная работа отвечает на этот вопрос и систематизирует современный подход к диагностике стабильной ИБС с акцентом на роль визуализирующих методов исследования.

Согласно рекомендациям ЕОК, клиническими вариантами хронических коронарных синдромов являются:

- стабильная стенокардия напряжения;
- впервые возникшая систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ);
- бессимптомные и симптомные пациенты со сроками менее года после первичной диагностики ИБС, острого коронарного синдрома (ОКС) или реваскуляризации;

- бессимптомные и симптомные пациенты со сроками более года после первичной диагностики ИБС, ОКС или реваскуляризации;

- пациенты с клиникой стенокардии и подозрением на ее вазоспастический или микроваскулярный характер;

- бессимптомные лица, у которых при скрининге выявлена ИБС.

Для диагностики ИБС необходимо наличие следующих критериев: характерных жалоб, факторов сердечно-сосудистого риска, а также признаков ишемии, подтвержденных с помощью диагностических методов.

Алгоритм диагностики ИБС (из рекомендаций РКО 2020 г. [2]) представлен на рис. 1.

Этап 1 — оценка жалоб для выявления симптомов стабильной ИБС и исключения нестабильной стенокардии.



Признаками типичной стенокардии являются:

- боль в области грудины, которая может иррадиировать в левую руку, спину, нижнюю челюсть, эпигастральную область, продолжительностью менее 20 минут. Эквивалентами боли могут быть одышка, ощущения тяжести, жжения за грудиной;
- боль возникает во время физической нагрузки или психоэмоционального стресса;
- боль исчезает после прекращения нагрузки или через 1-3 минуты после приема нитроглицерина.

Для диагностики типичной стенокардии необходимо наличие всех трех вышеперечисленных признаков одновременно. При атипичной боли присутствуют любые два из трех признаков. Если выявлен только один из этих признаков или не выявлено ни одного, это неангинозная боль.

Этап 2 — оценка анамнеза и сопутствующих заболеваний.

Этап 3 — базовое обследование (физиологическое и лабораторные исследования, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, холтеровское мониторирование, ЭКГ с нагрузкой).

Этап 4 — определение предгестовой вероятности (ПТВ) ИБС на основании жалоб, пола, возраста, модифицирующих факторов.

Факторы, повышающие ПТВ ИБС: отягощенный семейный анамнез, дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, ожирение, наличие зубца Q или изменений интервала ST-T на ЭКГ, систолическая дисфункция ЛЖ, патологическая ЭКГ с нагрузкой, кальциноз КА.

Факторы, снижающие ПТВ ИБС: отрицательный результат ЭКГ с нагрузкой, отсутствие коронарного кальция при КТ сердца.

Для определения ПТВ используются шкалы Diamond-Forrester [4], Duke [5], CAD Consortium [6]. ПТВ < 15% определяется как низкая, 15-85% — промежуточ-

ная, > 85% — высокая. В рекомендациях ЕОК (2019) [3] приведены обновленные значения ПТВ ИБС в зависимости от возраста, пола и характера болей в грудной клетке.

В клинических рекомендациях РКО (2020) [2] всем пациентам с подозрением на ИБС рекомендована оценка ПТВ по шкале (рис. 2).

При ПТВ 5-15% назначение визуализирующих методов диагностики может обсуждаться после оценки модифицирующих факторов и отдается предпочтение КТ-коронарографии (КТА). При ПТВ > 15% в качестве первичных специфических методов диагностики предпочтительны визуализирующие стресс-тесты.

Тактика в зависимости от ПТВ ИБС:

- при ПТВ < 15% и отсутствии факторов, повышающих ПТВ, и/или наличии факторов, снижающих ПТВ, диагноз ИБС может быть отвергнут, дополнительные визуализирующие тесты не требуются;
- при ПТВ < 15% и наличии факторов, повышающих ПТВ, показано проведение неинвазивных визуализирующих диагностических тестов (при низкой ПТВ предпочтительна КТА);
- при ПТВ ≥ 15% показано проведение неинвазивных визуализирующих диагностических тестов (чем выше ПТВ, тем более предпочтительны методы функциональной визуализации);
- при наличии типичной стенокардии 3-4 функционального класса, рефрактерности к терапии, систолической дисфункции ЛЖ, предполагающей ИБС, а также при ПТВ > 85% по шкале CAD Consortium показано выполнение инвазивной коронарной ангиографии (КАГ), в том числе без предварительного проведения неинвазивных визуализирующих методов исследования.

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль		Одышка при нагрузке	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Рис. 2. Шкала оценки предгестовой вероятности у пациентов с подозрением на ИБС [2] / Pretest probability scale in patients with suspected IHD [2]



Рис. 3. Диагностические пути при подозрении на ИБС [2, 3] / Diagnostic pathways for suspected IHD [2, 3]

Этап 5 — проведение неинвазивных визуализирующих тестов.

Диагностические пути при подозрении на ИБС (из рекомендаций ЕОК 2019 г. [3] и РКО 2020 г. [2]) представлены на рис. 3.

В качестве начальных неинвазивных тестов рекомендуется либо функциональная визуализация ишемии миокарда, либо КТА [2, 3]. Выбор первого визуализирующего метода проводится на основании ПТВ ИБС, вероятности получения изображения хорошего качества, с учетом рисков, противопоказаний, технических возможностей медицинской организации.

1. Коронарная КТ-ангиография — метод анатомической визуализации КА. Является предпочтительным методом у пациентов с наиболее низкими значениями ПТВ, так как обладает высоким отрицательным прогностическим значением (99–100%) [2, 3]. Может достоверно исключить как анатомически, так и функционально значимую КБС и выявить субклинический коронарный атеросклероз. Обеспечивает высокую чувствительность (95%) в выявлении стенозов, определяемых как гемодинамически значимые при инвазивной КАГ, и умеренную специфичность (81,5%). При выявлении на КТА коронарных стенозов в диапазоне 50–90% необходима оценка их гемодинамической значимости с помощью проведения стресс-тестирования.

Показания [7]:

- подозрение на ИБС у пациентов с низкой и промежуточной ПТВ без предшествующего коронарного анамнеза;
- подозрение на ИБС при сомнительном или недиагностичном результате визуализирующего стресс-теста;
- подозрение на ИБС у пациентов с впервые выявленной систолической дисфункцией ЛЖ при низкой и промежуточной ПТВ;
- оценка проходимости шунтов после операций аортокоронарного шунтирования и маммарно-коронарного шунтирования;
- оценка проходимости коронарных стентов диаметром ≥ 3 мм;
- выявление аномалий КА;
- оценка некоронарной патологии: клапанного аппарата, перикарда, аорты, околосердечных структур, выявление тромбов, объемных образований, аномалий строения сердца;

• оценка состояния левого предсердия и его ушка, анатомии легочных вен перед лечением нарушений сердечного ритма.

Противопоказания:

- почечная недостаточность при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²;
- аллергическая реакция на йодсодержащее контрастное вещество;
- неспособность задерживать дыхание;

- беременность.

Ограничения: ионизирующее излучение, необходимость применения контраста, недостаточная визуализация при тяжелом ожирении, выраженном кальцинозе, малом калибре КА (< 2 мм), при необходимости оценки проходимости стентов диаметром $< 2,5$ мм.

Важными условиями оптимального качества изображений являются низкая частота сердечных сокращений (ЧСС) и регулярный сердечный ритм. Целевая ЧСС для КТА составляет 60–65 ударов в минуту.

2. Методы функциональной визуализации включают определение перфузии миокарда с помощью стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ), магнитно-резонансной томографии (стресс-МРТ).

Стресс-ЭхоКГ — исследование локальной сократимости ЛЖ на фоне нагрузки (физической, фармакологической нагрузок или чреспищеводной электрокардиостимуляции).

Преимущества — широкая доступность, низкая стоимость, отсутствие ионизирующего излучения.

Ограничения — сильная зависимость от окна визуализации и опыта исследователя, субъективность оценки, отсутствие непосредственной визуализации перфузии миокарда.

ОФЭКТ и ПЭТ — исследование перфузии миокарда с помощью радиофармацевтических препаратов.

Преимущество — высокая информативность.

Ограничения — низкая доступность, ионизирующее излучение, высокая стоимость.

Стресс-МРТ — исследование перфузии и сократимости миокарда с помощью фармакологической нагрузки.

Преимущество — высокая информативность.

Ограничения — высокая стоимость, низкая доступность, контрастирование.

По сравнению с КТА, визуализирующие стресс-тесты способны лучше выявлять гемодинамически значимые коронарные стенозы, однако необструктивные стенозы остаются невыявленными.

По сравнению с нагрузочной ЭКГ без визуализации, визуализирующие стресс-тесты способны определять локализа-

цию гипоперфузии и обладают большей информативностью (медиана чувствительности стресс-ЭхоКГ – 85%, ОФЭКТ – 87%, ПЭТ и стресс-МРТ – 90%) [2, 3].

Для принятия решений о реваскуляризации большинству пациентов требуется подтверждение наличия ишемии, поэтому стресс-тесты предпочтительны у пациентов:

- с более высокой ПТВ;
- если ранее была диагностирована ИБС;
- при неинформативном результате КТА.

3. ЭКГ с нагрузкой без визуализации (включающая такие методы исследования, как велоэргометрия, тредмил-тест, чреспищеводная электрокардиостимуляция) имеет ограниченную способность определять или исключать обструктивную ИБС (чувствительность 58%, специфичность 62%) [3].

• Как метод диагностики ИБС не рекомендуется, однако может играть важную роль в качестве фактора, повышающего или понижающего ПТВ ИБС.

• Может рассматриваться как альтернатива неинвазивным визуализирующим стресс-тестам, если последние недоступны.

• Может использоваться для определения толерантности к нагрузкам, реакции артериального давления (АД), оценки эффективности лечения пациентов с установленным ранее диагнозом ИБС.

Диапазоны клинической вероятности, при которых тест может подтверждать (красное) или исключать (зеленое) обструктивную КБС (рис. 4, из рекомендаций ЕОК 2019 г. [3]).

(А) *Эталонный стандарт* – анатомическая оценка при инвазивной коронарной ангиографии.

(В) *Эталонный стандарт* – функциональная оценка с использованием инвазивного определения фракционного резерва кровотока.

Этап 6 – оценка сердечно-сосудистого риска; при наличии показаний – выполнение инвазивной КАГ и решение вопроса о реваскуляризации [2, 3].

• КАГ рекомендуется пациентам с тяжелой стабильной стенокардией (3-4 функциональный класс) или клиническими признаками высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе без предшествующего стресс-тестирования. При выявлении по данным КАГ стенозов (50-90%) при отсутствии данных стресс-тестирования показано инвазивное измерение фракционного резерва кровотока (ФРК) для определения гемодинамической значимости стеноза и показаний к реваскуляризации. При наличии стеноза > 90% показана реваскуляризация без измерения ФРК.

• КАГ рекомендуется для переоценки выраженности стенозирования при тяжелом кальцинозе по данным КТА, особенно у пациентов с высокой ПТВ ИБС.

• КАГ, дополненная измерением ФРК, рекомендуется бессимптомным пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском при выявлении ишемии по данным неинвазивного стресс-тестирования, а также при необъяснимом снижении локальной сократимости миокарда ЛЖ.

• КАГ, дополненная измерением ФРК, рекомендуется симптомным пациентам с сомнительными или противоречивыми результатами неинвазивного тестирования.

• КАГ показана пациентам с подозрением на вазоспастическую стенокардию. При наличии клиники стенокардии и отсутствии гемодинамически значимых стенозов следует учитывать возможность вазоспастического или микроциркуляторного происхождения стенокардии.

Следование вышеуказанному алгоритму позволяет установить диагноз и определить тактику лечения в кратчайшие сроки с максимальной клинической и экономической эффективностью.

Коронарная КТА как диагностический инструмент первой линии у пациентов с подозрением на ИБС – обзор исследований

В отличие от функционального тестирования, КТА позволяет проводить анатомическую визуализацию КА. Из-за высокой чувствительности КТА способна выявлять необструктивные атеросклеротические бляшки, предоставляя важную прогностическую информацию. Однако из-за меньшей специфичности КТА может быть связана с ложноположительными результатами и, как следствие, с излишними назначениями инвазивной КАГ [8]. В связи с этим возникает вопрос: насколько целесообразно использовать КТА в качестве метода диагностики первой линии у пациентов с подозрением на ИБС? Дать на него ответ помогает обзор исследований.

Два крупных рандомизированных клинических исследования, PROMISE (10 003 пациента) [9] и SCOT-HEART (4146 пациентов) [10], сравнивали функциональное тестирование (включавшее ОФЭКТ, стресс-ЭхоКГ и тредмил-тест) с коронарной КТА. В исследовании PROMISE пациенты со средней ПТВ $53,3 \pm 21,4\%$ были распределены на группы анатомического и функционального

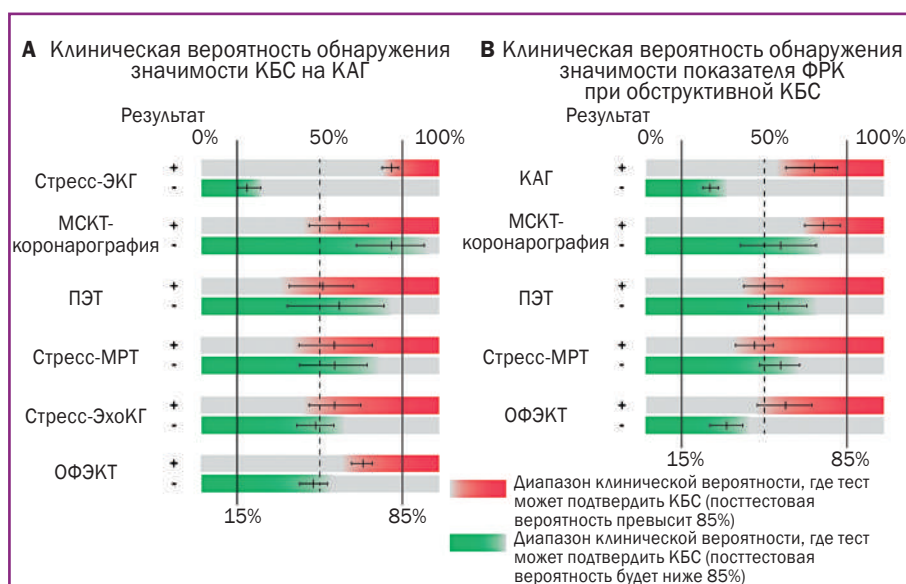


Рис. 4. Диапазоны клинической вероятности, при которых тест может подтверждать (красное) или исключать (зеленое) обструктивную КБС [3] / Clinical probability ranges at which a test can confirm (red) or rule out (green) obstructive coronary heart disease [3]

тестирования и наблюдались в течение 25 месяцев. Значимых различий в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов между группами с анатомическим и функциональным тестированием выявлено не было. Обращало на себя внимание, что более половины неблагоприятных сердечно-сосудистых событий возникали у пациентов с необструктивной КБС, что указывало на прогностическую ценность КТА [11], способной выявить атеросклеротическое поражение КА на доклиническом этапе.

В исследовании SCOT-HEART результаты 5-летнего наблюдения продемонстрировали снижение частоты сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 41% при добавлении КТА к стандартному обследованию, что было обусловлено эффектом медикаментозного лечения, назначенного после выявления КБС.

Результаты анализа датского кардиологического регистра [12], включавшего 86 705 пациентов, прошедших либо коронарную КТА, либо функциональное тестирование, показали на 43% большую частоту назначения статинов пациентам в группе КТА. Аналогичным образом в исследовании SCOT-HEART сообщалось об увеличении использования статинов после КТА на 24%. Оба исследования позволили сделать вывод о снижении частоты ИМ у пациентов, обследованных с помощью КТА, за счет коррекции лечения.

Роль коронарной КТА была признана Национальным институтом здравоохранения и передового опыта (NICE) Великобритании, который в рекомендациях 2016 г. предложил КТА в качестве теста первой линии для всех пациентов с болью в груди и подозрением на ИБС, что было обусловлено способностью КТА достоверно исключать КБС [13].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 г. коронарная КТА указана как альтернатива функциональным стресс-тестам [3].

С помощью программного обеспечения можно еще больше повысить информативность КТА, дополнив анатомическую визуализацию функциональной диагностикой — определением ФРК. Исследования показали, что ФРК при КТА имеет специфичность 61–86% по сравнению с инвазивно измеренным ФРК [14]. Определение ФРК снижает частоту ложноположительных результа-

тов КТА, уменьшает частоту назначения и повышает результативность инвазивных КАГ. Исследования продемонстрировали, что необходимость в проведении инвазивной КАГ после внедрения КТА с ФРК снижалась на 60% [15].

В 2022 г. было опубликовано исследование DISCHARGE [16], в котором проводилось сравнение КТА и инвазивной КАГ в качестве начальной стратегии диагностической визуализации у пациентов со стабильной стенокардией. Выборка из 3561 пациента была разделена на две группы, одной выполнена КТА, другой КАГ. Пациенты из группы КТА чаще проходили дополнительные функциональные тесты и реже процедуры реваскуляризации, чем в группе КАГ. Стратегия КТА была связана с гораздо меньшим количеством серьезных осложнений, при этом за 3,5 года наблюдения не было обнаружено различий в частоте возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Был сделан вывод о том, что у пациентов с промежуточным риском неинвазивная визуализация не уступала в предотвращении смерти от ССЗ и имела меньшую частоту процедурных побочных эффектов по сравнению с инвазивной КАГ.

Таким образом, во многих исследованиях были показаны важная роль КТА в первичной диагностике ИБС, а также возможность использования КТА в качестве альтернативы инвазивной КАГ у пациентов с промежуточной ПТВ ИБС. Точность неинвазивной диагностики ИБС с помощью коронарной КТА повышается при сочетании с функциональными тестами и достигает максимума при определении ФРК.

Инвазивная коронарография и чрескожное коронарное вмешательство при стабильной ИБС: кому и когда?

Вопрос о том, приносит ли реваскуляризация прогностическую, а не симптоматическую пользу при стабильной ИБС и в каких ситуациях это происходит, продолжает изучаться. Еще в 2007 г. в исследовании COURAGE (1149 пациентов) было показано, что у больных со стенозами КА $> 70\%$ и положительными результатами стресс-теста добавление чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) к оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) не приводило к улучшению прогноза, так как не снижало риск

смерти, ИМ и других серьезных сердечно-сосудистых событий [17].

Исследование ISCHEMIA [18], включавшее 5179 пациентов со стабильной ИБС, также не обнаружило снижения риска в отношении сердечно-сосудистой смерти, госпитализации по поводу ОКС у пациентов после ЧКВ по сравнению с пациентами на ОМТ без ЧКВ. Однако как в исследовании COURAGE, так и в исследовании ISCHEMIA визуализирующие стресс-тесты проводились не всем испытуемым.

Дальнейшие исследования с использованием метода измерения ФРК подтвердили, что далеко не все обструктивные стенозы КА являются функционально значимыми и требуют реваскуляризации. Так, исследование DEFER [19], продолжавшееся 15 лет, показало нецелесообразность ЧКВ при ФРК $\geq 0,75$. Отмечалось значительное увеличение показателей ИМ, если при функционально незначимом стенозе выполнялось ЧКВ. Причем частота перипроцедурных ИМ была минимальной, и в большинстве случаев ИМ происходил позднее чем через 5 лет после ЧКВ.

В исследовании FAME (1005 пациентов) реваскуляризация коронарных стенозов с инвазивно измеренным ФРК $< 0,8$ приводила к уменьшению частоты неблагоприятных событий на 30% по сравнению с консервативной терапией [20]. В том же исследовании было показано, что при ЧКВ на стенозах с ФРК $> 0,8$ вероятность неблагоприятных событий, напротив, увеличивалась, поскольку преобладал риск тромбоза и рестеноза стента.

Аналогичные данные были получены в Датском кардиологическом регистре [21], сравнившем пациентов с нормальной перфузией по данным ОФЭКТ и пациентов с признаками нарушения перфузии. В первой группе реваскуляризация приводила к значительному увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смерти (6,2% после ЧКВ, 1,9% на ОМТ без ЧКВ) в отличие от второй группы, в которой, однако, ЧКВ также не приводило к улучшению прогноза.

В 2018 г. был проведен метаанализ данных 28 664 пациентов из 132 исследований, который подтвердил, что наибольшей прогностической ценностью в определении показаний к ЧКВ обладает инвазивное определение ФРК [22].

По итогам исследований подход к выполнению ЧКВ без доказанной ишемии у пациентов со стабильной ИБС стал считаться не только обоснованным, но и вредным, приводящим к повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Учитывая частое несоответствие между анатомической и гемодинамической значимостью стенозов КА, определение ФРК должно дополнять инвазивную КАГ при наличии стенозов 50–90%. Альтернативой может быть измерение ФРК при выполнении КТА или проведение визуализирующих стресс-тестов. Исследования показывают, что выполнение ЧКВ при стабильной ИБС необходимо только при доказанной гемодинамической значимости стеноза. Основной акцент должен быть сделан на оптимальной медикаментозной терапии, имеющей не меньшую прогностическую ценность по сравнению с ЧКВ.

Новые возможности КТА в диагностике ИБС

Большинство ОКС вызваны obstructивными нестабильными атеросклеротическими бляшками с активным воспалением [23]. Отсутствие значимого стенозирования не позволяет выявлять уязвимые бляшки с помощью стресс-тестирования, однако это возможно посредством КТА. В исследованиях было показано, что при воспалении бляшек высвобождаются цитокины, под воздействием которых локально меняется морфология периваскулярного эпикардального жира, находящегося в непосредственной близости с адвентицией пораженного сосуда. Эти изменения поддаются количественной оценке с использованием коронарной КТА [24]. Новый биомаркер визуализации — индекс затухания периваскулярного эпикардального жира — способен выявлять коронарное воспаление путем картирования изменений периваскулярного жира. Клинические исследования показали корреляцию между наличием нестабильных бляшек и значениями индекса затухания. В исследовании CRISP-CT [25] был проведен анализ данных КТА 1872 пациентов, выполнено картирование индекса периваскулярного затухания эпикардального жира вокруг трех основных коронарных артерий и обнаружено, что его высокие значения ассоциированы с более высоким риском неблаго-

приятных сердечно-сосудистых исходов и смерти. Поскольку индекс периваскулярного затухания эпикардального жира выявляет уязвимые бляшки, его определение способно оказывать влияние на назначение превентивного лечения, выявляя риски ОКС и сердечно-сосудистой смерти на доклиническом этапе.

Таким образом, исследования подтверждают важную прогностическую роль коронарной КТА, способной неинвазивно и достоверно исключать КБС, выявлять кальцификацию, коронарные стенозы, аномалии КА, визуализировать некоронарные структуры сердца и экстракардиальную патологию. Внедрение определения ФРК и индекса затухания периваскулярного эпикардального жира в протокол коронарной КТА способно еще больше повысить ее диагностическую ценность, сделав инструментом динамической стратификации сердечного риска.

Выводы

1. Далеко не всегда КБС приводит к ИБС, а obstructивные стенозы — к нарушениям коронарной гемодинамики. Наличие гемодинамически незначимого obstructивного стеноза КА не является основанием для реваскуляризации.
2. Коронарная КТА может быть методом диагностики первой линии у пациентов с подозрением на ИБС и низкой ПТВ.
3. КТА выявляет скрытую КБС и способствует раннему назначению статинов, что является критически важным в плане влияния на прогноз.
4. Определение ФРК при КТА значительно повышает ее информативность и снижает частоту назначения инвазивной КАГ.
5. Неинвазивные визуализирующие методы диагностики являются альтернативой инвазивной КАГ у пациентов с промежуточной ПТВ.
6. КТА предоставляет широкий спектр информации, в том числе относящейся к характеристикам эпикардальной жировой ткани и выявлению интра- и перикоронарного воспаления, и является необходимым методом диагностики стабильной ИБС. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Здравоохранение в России. 2021: Стат. сб. / Росстат.М., 2021. 171 с.
[Health care in Russia. 2021: Stat. sb. / Rosstat.M., 2021. P. 171.]
2. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. М., 2020.
[Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines. Moscow: 2020.]
3. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // Eur Heart J. 2019; 41 (3): 407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Diamond G. A., Forrester J. S. Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery Disease // New England Journal of Medicine. 1979; 300 (24): 1350–1358.
5. Pryor D. B., Shaw L., McCants C. B., Lee K. L., Mark D. B., Harrell F. E., Jr., et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease // Annals of internal medicine. 1993; 118 (2): 81–90.
6. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // European heart journal. 2013; 34 (38): 2949–3003.
7. Журавлев К. Н. КТ-коронарография / Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 45. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. 36 с.
[Zhuravlev K. N. CT coronary angiography / Seriya «Luchshiye praktiki luchevoj i instrumental'noy diagnostiki». Vyp. 45. M.: GBUZ «NPKTS DiT DZM», 2020. P. 36.]
8. Shreibati J. B., Baker L. C., Hlatky M. A. Association of coronary CT angiography or stress testing with subsequent utilization and spending among Medicare beneficiaries // JAMA. 2011; 306 (19): 2128–2136. DOI: 10.1001/jama.2011.1652.
9. Douglas P. S., Hoffmann U., Patel M. R., et al. PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease // N Engl J Med. 2015; 372 (14): 1291–300. DOI: 10.1056/NEJMoa1415516.
10. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial // Lancet. 2015; 385 (9985): 2383–2391. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60291-4.
11. Hoffmann U., Ferencik M., Udelson J. E., et al. PROMISE Investigators. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients With Stable Chest Pain: Insights From the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) //

- Circulation. 2017; 135 (24): 2320-2332.
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024360.
12. Jørgensen M. E., Andersson C., Nørgaard B. L., et al. Functional Testing or Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Stable Coronary Artery Disease // J Am Coll Cardiol. 2017; 69 (14): 1761-1770. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.046.
 13. Excellence NifHaC Chest pain. NICE pathway. Manchester: NICE, 2017.
 14. Koo B. K., Erglis A., Doh J. H., et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study // J Am Coll Cardiol. 2011; 58 (19): 1989-97. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.066.
 15. Douglas P. S., De Bruyne B., Pontone G., et al. PLATFORM Investigators. 1-Year Outcomes of FFRCT-Guided Care in Patients With Suspected Coronary Disease: The PLATFORM Study // J Am Coll Cardiol. 2016; 68 (5): 435-445. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.057.
 16. DISCHARGE Trial Group, Maurovich-Horvat P., Bossert M., Kofoed K. F., Rieckmann N., et al. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain // N Engl J Med. 2022; 386 (17): 1591-1602. DOI: 10.1056/NEJMoa2200963.
 17. Boden W. E., O'Rourke R. A., Teo K. K., et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N Engl J Med. 2007; 356 (15): 1503-1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829.
 18. Maron D. J., Hochman J. S., Reynolds H. R., et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease // N Engl J Med. 2020; 382 (15): 1395-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa1915922.
 19. Zimmermann F. M., Ferrara A., Johnson N. P., et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial // Eur Heart J. 2015; 36 (45): 3182-3188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv452.
 20. Tonino P. A., De Bruyne B., Pijls N. H., et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention // N Engl J Med. 2009; 360 (3): 213-224. DOI: 10.1056/NEJMoa0807611.
 21. Simonsen J. A., Mickleth H., Johansen A., Hess S., Thomassen A., Gerke O., Jensen L. O., Hallas J., Vach W., Hoiland-Carlson P. F. Outcome of revascularisation in stable coronary artery disease without ischaemia: a Danish registry-based follow-up study // BMJ Open. 2017; 7(8): e016169. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016169.
 22. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L. E., et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability // Eur Heart J. 2018; 39 (35): 3322-3330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy267.
 23. Fishbein M. C., Siegel R. J. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? // Circulation. 1996; 94 (10): 2662-2666. DOI: 10.1161/01.cir.94.10.2662.
 24. Antonopoulos A. S., Sanna F., Sabharwal N., et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat // Sci Transl Med. 2017; 9 (398): eaal2658. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal2658.
 25. Oikonomou E. K., Marwan M., Desai M. Y., et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data // Lancet. 2018; 392 (10151): 929-939. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31114-0.

Сведения об авторах:

Тарасова Ирина Владимировна, заведующая кардиологическим отделением Центрального клинического госпиталя Федеральной таможенной службы России, Москва, Открытое ш., 32; ira.tar76@yandex.ru

Вёрткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; kafedrakf@mail.ru

Кожушков Василий Андреевич, студент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; tri_brata@mail.ru

Кожушков Иван Андреевич, студент Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; ikozhushkov@mail.ru

Чеботарь Наталия Евгеньевна, студентка Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ncebotari98@mail.ru

Гейдарова Эсмер Мушвиговна, студентка Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; scuderia.ferrari99@mail.ru

Information about the authors:

Irina V. Tarasova, Head of the Cardiology Department at the State State Institution Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russia; 32 Otkrytoe sh., Moscow, 107143, Russia; ira.tar76@yandex.ru

Arkadiy L. Vertkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; kafedrakf@mail.ru

Vasily A. Kozhushkov, student of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; tri_brata@mail.ru

Ivan A. Kozhushkov, student of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; ikozhushkov@mail.ru

Natalia E. Chebotar, student of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; ncebotari98@mail.ru

Esmer M. Geydarova, student of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., 117997, Russia; scuderia.ferrari99@mail.ru

Поступила/Received 10.03.2023

Принята в печать/Accepted 13.03.2023

Medical Journal Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Оформить подписку на научно-практический журнал «Лечащий врач» легко:

- в каталоге Почты России (Индекс П1642)
- на сайте издательства на физическое или юридическое лицо

<https://www.lvrach.ru/subscribe/>

ТЕМЫ НОМЕРОВ:

01 Педиатрия
Уронефрология

02 Кардиология
Ангиология
Гастроэнтерология
Гепатология

03 Эндокринология
Гинекология

04 Аллергология
Ревматология

05 Психоневрология
Дерматовенерология

06 Педиатрия
Нутрициология

07 Кардиология
Ангиология
Ревматология

08 Гастроэнтерология
Гепатология

09 Уронефрология
Педиатрия
Неонатология

10 Бронхопульмонология
ЛОР-заболевания
Психоневрология

11 Дерматовенерология
Инфекции
Вакцинопрофилактика

12 Гинекология
Эндокринология



Научно-практический журнал «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»

- издаётся с 1998 года;
- с 2008 года решением Президиума Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) включён в список ведущих рецензируемых научных журналов;
- префикс DOI 10.51793;
- издание занимает 63 место из 445 в рейтинге SCIENCE INDEX по тематике «Медицина и здравоохранение» (входящие в перечень ВАК);
- двухлетний импакт-фактор журнала с учётом цитирования из всех источников составляет 0,458;
- научно-практические статьи для врачей общей практики, терапевтов, педиатров, узких специалистов;
- 12 выпусков в год.

Реклама 16+

Отдел подписки и распространения: xpress@osp.ru

Дифференциальная диагностика острых респираторных инфекций в условиях смешанной циркуляции

Ж. Б. Понежева, ORCID: 0000-0002-6539-4878, doktorim@mail.ru

А. Н. Турапова, ORCID: 0000-0002-2893-0854, alyaspid@gmail.com

А. Р. Маржохова, ORCID: 0000-0003-4207-5919, asya_marzhoh@mail.ru

С. Б. Яцышина, ORCID: 0000-0003-4737-941X, Svetlana.yatsyshina@pcr.ms

Ю. Н. Хлыповка, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4821-676X, yu.khlypovka@gmail.com

А. А. Плоскирева, Scopus: 56848285800, ORCID: 0000-0002-3612-1889, antonina@ploskireva.com

Федеральное бюджетное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Резюме. Острые респираторные инфекции самая распространенная группа инфекционных заболеваний, характеризующаяся выраженным тропизмом к респираторному тракту. Острые респираторные инфекции занимают ведущее место в структуре инфекционных и паразитарных болезней на протяжении десятилетий. Высокая распространенность заболеваний, наличие неблагоприятных исходов и осложнений, трудность диагностики и выбора индивидуальной стратегии лечения делают актуальными проблемы, связанные с острыми инфекциями респираторного тракта. В обзорной статье подробно описаны особенности проявлений острых респираторных инфекций вирусной этиологии, занимающих до 80% всех случаев в эпидемический сезон (грипп, парагрипп, аденовирусы, риновирусы, респираторно-синтициальный вирус, коронавирусы, метапневмовирус, бокавирус). Также представлены характеристика и особенности течения острых инфекций респираторного тракта бактериальной этиологии (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*). Проанализированы особенности различных клинических проявлений циркулирующих респираторных инфекций. Представлены особенности нозологических форм при острых респираторных инфекциях. Отмечены факторы риска неблагоприятного течения острых инфекций, тропных к респираторному тракту. Изложены современные методы лабораторной диагностики острых респираторных инфекций. Диагностика респираторных инфекций представлена в удобном алгоритме. Также подчеркнута необходимость ранней этиологической верификации острых респираторных инфекций для своевременного назначения адекватной терапии, которая позволяет снизить риск развития тяжелого течения и осложнений. Таким образом, схожесть клинических проявлений острых вирусных инфекций респираторного тракта, особенно при одновременной циркуляции различных респираторных вирусов, в период продолжающейся пандемии COVID-19 требует обязательной лабораторной верификации патогена для своевременной этиотропной терапии и недопущения распространения инфекции, а также проведения своевременных противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дифференциальная диагностика, лабораторные методы диагностики, этиотропная терапия гриппа, ОРВИ, COVID-19.

Для цитирования: Понежева Ж. Б., Турапова А. Н., Маржохова А. Р., Яцышина С. Б., Хлыповка Ю. Н., Плоскирева А. А. Дифференциальная диагностика острых респираторных инфекций в условиях смешанной циркуляции // Лечащий Врач. 2023; 4 (26): 57-63. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.008

Differential diagnosis of acute respiratory infections in mixed circulation

Zhanna B. Ponezheva, ORCID: 0000-0002-6539-4878, doktorim@mail.ru

Aleksandra N. Turapova, ORCID: 0000-0002-2893-0854, alyaspid@gmail.com

Asiyat R. Marzhokhova, ORCID: 0000-0003-4207-5919, asya_marzhoh@mail.ru

Svetlana B. Yatsyshina, ORCID: 0000-0003-4737-941X, Svetlana.yatsyshina@pcr.ms

Yuliya N. Khlypovka, ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4821-676X, yu.khlypovka@gmail.com

Antonina A. Ploskireva, Scopus: 56848285800, ORCID: 0000-0002-3612-1889, antonina@ploskireva.com

Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia

Abstract. Acute respiratory infections are the most common group of infectious diseases characterized by pronounced tropism to the respiratory tract. Acute respiratory infections has occupied a leading place in the structure of infectious and parasitic diseases for decades. The high prevalence of diseases, the presence of adverse outcomes and complications, the difficulty of diagnosis and the choice of an individual treatment strategy making relevant the problems of an associated with acute respiratory tract infections. The review article describes in detail the features of manifestations of acute respiratory infections of viral etiology, occupying up to 80% of all cases

in the epidemic season (influenza, parainfluenza, adenoviruses, rhinoviruses, respiratory syncytial virus, coronaviruses, metapneumovirus, bocavirus). The characteristics and severity of the course of acute respiratory tract infections of bacterial etiology (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*) are also presented. The features of various clinical manifestations of circulating respiratory infections are analyzed. The features of nosological forms in acute respiratory infections are presented. Risk factors for the unfavorable course of acute infections pathways to the respiratory tract were noted. Modern methods of laboratory diagnostics of acute respiratory infections are described, illustrated in a convenient algorithm. The necessity of early etiological verification of acute respiratory infections for the timely appointment of adequate therapy, which reduces the risk of severe course and complications, is also emphasized. Thus, the similarity of clinical manifestations of acute viral infections of the respiratory tract, especially with the simultaneous circulation of various respiratory viruses during the ongoing COVID-19 pandemic, requires mandatory laboratory verification of the pathogen for timely etiotropic therapy and prevention of the spread of infection, as well as timely anti-epidemic measures.

Keywords: acute respiratory infections, differential diagnosis, laboratory methods of diagnosis, etiotropic influenza therapy, SARS, COVID-19.

For citation: Ponezheva Zh. B., Turapova A. N., Marzhokhova A. R., Yatsyshina S. B., Khlypovka Yu. N., Ploskireva A. A. Differential diagnosis of acute respiratory infections in mixed circulation // *Lechaschi Vrach*. 2023; 4 (26): 57-63. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.008

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — самая распространенная группа инфекционных заболеваний, поражающая все возрастные группы, характеризующаяся выраженным тропизмом к эпителию слизистой оболочки дыхательных путей и поражением различных отделов дыхательного тракта. Этиологическая структура респираторных инфекций полиморфна и представлена возбудителями вирусной, бактериальной, грибковой, протозойной и смешанной этиологии.

На протяжении десятилетий ОРИ занимают ведущее место в структуре инфекционных и паразитарных болезней. Наибольшая заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации регистрируется у детей в возрасте 1-6 лет [1].

ОРИ преимущественно являются антропонозными заболеваниями. Источником инфекции служат бессимптомные носители и больные. Инкубационный период для большинства ОРИ составляет от 2 до 7 дней. Максимальное выделение вирусов больным в окружающую среду происходит на 3-5 день болезни, а элиминация вируса в среднем — на 5-7 день болезни. Дети болеют чаще (в среднем 5-8 раз в год), чем взрослые (2-4 эпизода). Наиболее частыми путями передачи инфекции являются воздушно-капельный и контактно-бытовой. Инфицирование происходит через слизистую оболочку носа или конъюнктиву, руки, загрязненные при контакте с больным или с зараженными вирусом поверхностями, при вдыхании частиц аэрозоля, содержащего вирус, или при оседании более крупных капель на слизистые оболочки при тесном контакте с больным. Заболеваемость ОРИ зависит от активности циркуляции возбудителей, численности восприимчивого населения, плотности населения и интенсивности контактов [2].

Чаще всего возбудителями ОРИ являются вирусы (до 80% всех случаев острых вирусных инфекций респираторного тракта), второе место по значимости занимают пневмотропные бактерии: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др. Частота ОРИ сочетанной этиологии по разным данным составляет от 20% до 80% [3].

В настоящее время актуальны коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, а также коронавирусы человека (*Human Coronavirus 229E*, *Betacoronavirus 1* (ранее именовавшийся OC43), NL63, HKU1), вирусы гриппа (*Influenza virus A, B, C*), респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус, *Human orthopneumovirus*), риновирусы (*Rhinovirus A, B, C*), вирусы парагриппа 1-го, 2-го, 3-го, 4-го типа (*Human respirovirus*

1, 3 и *Human orthorubulavirus 2*, 4), метапневмовирус (*Human metapneumovirus*), бокавирус (*Primate bocaparvovirus 1*), аденовирусы (*Human mastadenovirus B, C, E*), некоторые энтеровирусы (*Human Enterovirus D*). Из числа бактериальных возбудителей наиболее часто встречаются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* и другие.

ОРИ могут возникать в любое время года, но, как правило, их высокая распространенность приходится на осенние и зимние месяцы. В северном полушарии ежегодная эпидемия начинается с роста числа риновирусных инфекций в сентябре, за которыми следуют инфекции, вызываемые вирусом парагриппа в октябре и ноябре. Для зимних месяцев характерен рост числа случаев заболевания респираторно-синцитиальной инфекцией, гриппом, ОРВИ, спровоцированными сезонными коронавирусами. Аденовирусная инфекция постоянно присутствует в небольшом количестве в течение всего сезона ОРВИ. Окончательно эпидемия заканчивается небольшой волной риновирусной инфекции в марте и апреле. SARS-CoV-2 присутствует круглый год. В осенне-зимний период и летом с цикличностью в 3-5 лет регистрируются вспышки микоплазменной инфекции (*Mycoplasma pneumoniae*). Среди всех ОРИ особое социально-эпидемиологическое значение имеют грипп и новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19, способные вызывать эпидемии и пандемии, характеризующиеся высокими показателями заболеваемости и смертности [4].

При формулировке диагноза ОРИ учитывают нозологическую и клиническую формы, степень тяжести, длительность болезни. При наличии осложнений и сопутствующих заболеваний указывают их отдельной строкой. Виды классификации острых инфекций респираторного тракта представлены в табл. 1. Начало и течение ОРИ, гриппа и COVID-19 вне зависимости от этиологии чаще острое, а их клинические проявления похожи, основными синдромами являются лихорадочно-интоксикационный (повышение температуры тела, головная боль, ломота в суставах и мышцах, астения, диспепсические явления, миалгия) и катаральный (заложенность носа, ринорея, боль/першение в горле), также могут наблюдаться конъюнктивит, увеличение регионарных лимфоузлов, кашель.

Особенности нозологических форм при ОРИ

Острый ринит — воспаление слизистой оболочки носовой полости. Характерные симптомы — чихание, отделение слизи

Таблица 1

Классификация ОРВИ [таблица составлена авторами] / Classification of acute respiratory infections [table compiled by the authors]

Этиология	Грипп, парагрипп, рино-, адено-, энтеро- и реовирусы, респираторно-синтициальный вирус (РСВ), коронавирусы, метапневмовирус, бокавирус, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> и др.
По течению	Типичное (манифестное) Атипичное (бессимптомное, стертые формы)
По тяжести	Легкая, среднетяжелая, тяжелая и очень тяжелые формы При гриппе — гипертоксическая
По локализации поражения	Ринит, риноконъюнктивит, фарингит, ларингит, трахеит, ларинготрахеит, бронхит, трахеобронхит, бронхолит, пневмония, бронхопневмония
Характер течения	Неосложненный или осложненный (присоединение бактериальной флоры, ОРДС-синдром, обострение хронических заболеваний)
По длительности течения	Острое (5–10 дней) Подострое (11–30 дней) Затяжное (более 30 дней)

из носа (ринорея), нарушение носового дыхания. Отток слизи по задней стенке глотки вызывает кашель.

Фарингит — воспаление слизистой оболочки глотки. Для него характерны внезапно возникающее ощущение першения и сухости в горле, а также болезненность при глотании.

Тонзиллит — местные изменения в небных миндалинах чаще как проявление обострения бактериальной (стрептококковой) инфекции. Характерны интоксикация, гиперемия и отечность миндалин, небных дужек, язычка, задней стенки глотки, рыхлые наложения в лакунах.

Ларингит — воспаление гортани с вовлечением голосовых связок и подвязочного пространства. Первые симптомы — сухой лающий кашель, осиплость голоса.

Трахеит — воспалительный процесс в слизистой оболочке трахеи. Симптомы — саднение за грудиной, сухой кашель.

Бронхит — поражение бронхов любого калибра. Основным симптом — кашель (в начале заболевания сухой, через несколько дней — влажный с увеличивающимся количеством мокроты). Мокрота чаще имеет слизистый характер, но на 2-й неделе может приобретать зеленоватый оттенок за счет примеси фибрина. Кашель сохраняется в течение 2 недель и дольше (до 1 мес) при заболеваниях аденовирусной, РСВ, микоплазменной и хламидийной природы [5].

Бронхиолит — воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол развивается у детей в возрасте до 2 лет (наиболее часто до 1 года).

Симптомокомплекс острого бронхиолита включает обструкцию нижних дыхательных путей, возникающую на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) (или при воздействии раздражителей) и сопровождающуюся кашлем и признаками дыхательной недостаточности (затрудненным хрипящим дыханием, тахипноэ, втяжением межреберных промежутков и/или подреберий, раздуванием крыльев носа и двусторонними хрипами в легких) [6].

Пневмония — острое инфекционное заболевание, различное по этиологии (преимущественно бактериальное), характеризующееся очаговыми поражениями легких с внутриальвеолярной экссудацией, что проявляется выраженными

ми в различной степени интоксикацией, респираторными нарушениями, локальными физикальными изменениями со стороны легких и наличием инфильтративной тени на рентгенограмме грудной клетки [7].

Основные клинические проявления в зависимости от поражения респираторного тракта представлены в табл. 2.

Наиболее характерные признаки распространенных респираторных вирусных инфекций представлены в табл. 3.

Инкубационный период **НКИ** при циркулирующем с начала этого эпидемического сезона вирусе *SARS-CoV-2* (штамм омикрон) длится 2–3 дня. В большинстве случаев заболевание протекает легко или бессимптомно. В клинической картине преобладает интоксикационный синдром. Температура тела в большинстве случаев не превышает 38 °С. Начало заболевания острое, возникают ломота в мышцах и суставах, головная боль, общая слабость, быстрая утомляемость, насморк и заложенность носа, кашель, чихание. Заболевание длится до 5–10 дней, может осложняться пневмонией, менингоэнцефалитом, аутоиммунными поражениями периферической нервной системы. У детей возможно развитие бронхиолита. В отличие от симптоматики, вызываемой предыдущими штаммами коронавируса, заражение омикроном у взрослых сопровождается более выраженной слабостью и ломотой в теле, пульсирующей головной болью, а у детей — кожной сыпью [7].

Восприимчивость к **группу** всеобщая, заболеваемость преобладает в осенне-зимний период. Инкубационный период

Таблица 2

Клинические проявления ОРВИ в зависимости от этиологического фактора [таблица составлена авторами] / Clinical manifestations of acute respiratory viral infection depending on the etiological factor [table compiled by the authors]

Поражение респираторного тракта	Вирусы	Клиническая картина
Ринит	Риновирусы, аденовирусы	Отечность и гиперемия слизистой оболочки носа, чихание, выделение из носа серозного или слизистого отделяемого
Фарингит	Аденовирусы, энтеровирусы, коронавирусы	Отечность, гиперемия и зернистость задней стенки глотки. Чувство першения, саднения, жжения в горле
Ларингит	Парагрипп, коронавирусы	Утолщение и гиперемия голосовых связок, сужение голосовой щели за счет отека. Осиплость голоса вплоть до афонии, грубый «лающий» кашель
Трахеит	Грипп, коронавирусы	Грубый, надсадный кашель, саднение и болезненные ощущения за грудиной
Бронхит	РС-вирус	Упорный кашель, вначале сухой, затем со слизистой мокротой, осиплость голоса
Пневмония	Грипп, SARS-CoV-2, РС-вирус, метапневмовирусы, аденовирусы, бокавирусы, парагрипп	Длительная лихорадка, одышка, малопродуктивный кашель, отсутствие хрипов

Таблица 3

«Визитная карточка» острой вирусной инфекции респираторного тракта [таблица составлена авторами] / "Business card" of acute viral infection of the respiratory tract [table compiled by the authors]

Инфекция	Основной симптом/синдром
Грипп	Явления интоксикации и сухого кашля без выраженного катарального синдрома
Парагрипп	Стенозирующий ларинготрахеит
РС-инфекция	Бронхообструктивный синдром
Аденовирусная инфекция	Фарингоконъюнктивальная лихорадка, лимфаденопатия
Риновирусная инфекция	Выраженный ринит
НКИ при циркулирующем геноварианте омикрон	Выраженная слабость, ломота в теле, головная боль

гриппа в среднем составляет 1-2 дня. Характерно внезапное начало, лихорадка до 39 °С, головная боль, миалгия и недомогание, сопровождающиеся симптомами поражения дыхательных путей (кашель, боль в горле и ринит), которые в первые дни выражены минимально. Характерным синдромом поражения респираторного тракта является трахеит, который проявляется сухим, болезненным кашлем, болью за грудиной. При объективном осмотре отмечаются гиперемия и одутловатость лица, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив. Изменения в ротоглотке представлены умеренной гиперемией, зернистостью задней стенки глотки, инъекцией сосудов слизистой оболочки. Возможен геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи на коже лица и шеи, геморрагий в слизистой оболочке полости рта, конъюнктивы, носовых кровотечений. Заболевание длится до 7-10 дней. Возможные осложнения гриппа включают пневмонию, стенозирующий ларинготрахеит, кардиомиопатию, отит, синусит [8].

Парагрипп преобладает в осенне-зимний период и чаще поражает детей от 6 месяцев до 5 лет. Инкубационный период длится 1-6 дней. Начало заболевания постепенное, реже острое. В клинической картине преобладает выраженный с первых дней болезни катаральный синдром с умеренным экссудативным компонентом. Синдром интоксикации выражен слабо, реже умеренно, длится 3-5 дней. Ведущий синдром респираторных поражений — ларингит, который проявляется осиплостью голоса, грубым лающим кашлем. Характерны также субфебрильная температура, заложенность носа, серозно-слизистое отделяемое, отсутствие головной боли. Заболевание длится до 7-10 дней, может осложняться бронхитом, пневмонией, стенозирующим ларинготрахеитом.

Аденовирусы принадлежат к 7 видам (А-Г) и более 60 типам: поражение эпителия дыхательных путей вызывают виды В, С, Е, конъюнктивы — D, В и С, желудка и кишечника — F, G, урогенитального тракта — В, D. Аденовирусная этиология в структуре sporadicческой заболеваемости ОРИ составляет от 2,9% до 6%. Однако аденовирусы нередко становятся причиной вспышек ОРИ в изолированных коллективах (домах ребенка и др.) и среди военнослужащих срочной службы, при этом чаще идентифицируют аденовирусы В7, Е4, В14, В21, реже — В55 и В3. Особую опасность аденовирусы представляют для иммунокомпрометированных пациентов, однако и у иммунокомпетентных лиц наблюдаются случаи тяжелой инфекции, вызванные аденовирусом В7, реже — В3, В11, В21,

В55 и С5 [9]. Аденовирусы распространены по всему миру, случаи инфекции встречаются в течение всего года с подъемом в холодное время.

Аденовирусы чаще поражают детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Инкубационный период может составлять от 5 до 14 дней. Обычная продолжительность болезни — от 5 до 7 дней, хотя симптомы могут сохраняться до 2-3 недель. Катаральный синдром является ведущим в клинике аденовирусной инфекции и ярко выражен с первых дней болезни. Ринофарингит и конъюнктивит являются частыми проявлениями заболевания. Характерны влажный кашель, фебрильная лихорадка, слабость, умеренная головная боль, миалгия. Интоксикационный синдром умеренный, длится 5-14 дней. При объективном осмотре обращают на себя внимание конъюнктивит, затруднение носового дыхания и обильное слизисто-серозное отделяемое, умеренная гиперемия и отечность слизистой оболочки глотки, зернистость ее задней стенки. Миндалины отечные, с белесоватыми наложениями. Во многих случаях могут присутствовать тонзиллит, шейная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, возможно развитие мононуклеозоподобного заболевания. К осложнениям аденовирусной инфекции относят пневмонию, тонзиллит, отит и синусит [10].

Респираторно-синцитиальный (РС) вирус, вызывающий сезонные вспышки по всему миру, является наиболее частой причиной инфекции нижних дыхательных путей у детей до 5 лет. РС-инфекция составляет от 19% до 81% случаев ОРВИ тяжелого течения у детей, из которых от 2% до 12% нуждаются в интенсивной терапии [11]. Инкубационный период составляет 3-7 дней. У новорожденных и детей до года РС-вирус может вызывать бронхолит, обструктивный бронхит, пневмонию. Начало заболевания, как правило, постепенное, ведущим клиническим синдромом является дыхательная недостаточность. Характерны субфебрильная температура тела, сухой спастический кашель, обильное серозное отделяемое из носа. Заболевание длится до 7-10 дней. У детей старшего возраста и взрослых РС-вирус чаще поражает верхние дыхательные пути. Симптомы включают кашель, насморк, ринорею и конъюнктивит.

Риновирусная инфекция регистрируется в течение всего года с подъемом заболеваемости весной и осенью. Инкубационный период длится не более 7 дней, чаще 1-3 дня. Начало заболевания острое, возникают сухой кашель, обильное серозное, затем слизистое отделяемое из носа, чихание, затрудненное носовое дыхание при нормальной или субфебрильной температуре. Крылья носа гиперемированы, отмечается слабая гиперемия слизистых оболочек ротоглотки, мелкая зернистость мягкого неба, редко — гиперемия конъюнктивы, слезотечение, инъекция сосудов склеры. Заболевание длится 5-7 дней, возможные осложнения включают отит и синусит [12].

Метатневмовирусная инфекция поражает как верхние, так и нижние дыхательные пути. Симптомы инфекции верхних дыхательных путей включают ринофарингит и ларингит. У детей до 4 лет часто развиваются острый бронхолит и пневмония. Сезонность — осенне-зимняя. Инкубационный период составляет от 2 до 8 дней. Заболевание может начинаться остро или постепенно. Ведущим в клинической картине является катаральный синдром. Синдром интоксикации выражен умеренно, температура повышается до 38-39,5 °С. Частыми симптомами являются затруднение носового дыхания, скудное серозное отделяемое из носа, сухой кашель, который усиливается ко вторым суткам заболевания, становится частым, надсадным. При объективном

осмотре отмечаются умеренная гиперемия, отечные миндалины, шейная лимфаденопатия. Заболевание в среднем длится 4–13 дней. Осложнения метапневмовирусной инфекции включают отит, синусит и пневмонию [13].

Бокавирусная инфекция вызывает респираторные заболевания в основном у детей. Бокавирусы циркулируют круглогодично с пиком активности в осенние месяцы. Характеризуется развитием обструктивного синдрома и явлениями диспепсии. Заболевание начинается остро с умеренно выраженного катарального синдрома и синдрома интоксикации. Температура повышается до 37,5–40 °С. Бокавирусная инфекция может длиться до 2–3 недель, возможными осложнениями являются пневмония, бронхит, отит.

Сезонная коронавирусная инфекция может вызвать поражение различных отделов дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, а также других органов и систем. Циркуляция сезонных коронавирусов имеет отчетливую сезонность (ноябрь – май) с пиком регистрации в декабре – феврале [14]. Инкубационный период составляет 2–7 дней, максимум до 10 дней. Проявляется умеренно выраженным катаральным синдромом в виде ринита и сухого кашля. Синдром интоксикации выражен слабо, температура субфебрильная. Возможны гастроинтестинальные симптомы (рвота, срыгивание, жидкий стул). Инфекция длится 5–7 дней, может осложняться бронхитами и отитами [15].

Первичные бактериальные инфекции респираторного тракта развиваются вследствие активизации микробной аутофлоры при нарушении барьерной функции респираторного тракта, снижении защитных свойств организма. Типичными бактериальными возбудителями являются *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *M. pneumoniae* [16].

Для пневмоний бактериальной этиологии во всех возрастных группах характерно сочетание фебрильной лихорадки с выраженной интоксикацией, нарушением общего состояния, скудными данными физикального осмотра. Атипичную пневмонию с обилием хрипов трудно отличить от бронхита. Клинические особенности бактериальных ОРВИ представлены в табл. 4.

Схожесть клинических проявлений и частое выявление респираторной инфекции сочетанной этиологии требуют проведения лабораторных исследований с применением современных методов верификации патогенов для дифференциальной диагностики. Постановка достоверного диагноза гриппа, COVID-19, ОРВИ требует обязательного лаборатор-

ного подтверждения современными методами лабораторной диагностики этиологии респираторной инфекции и должна проводиться на амбулаторном этапе, особенно для инфекций респираторного тракта, относящихся к группе риска тяжелого течения.

Факторы риска неблагоприятного течения ОРВИ:

- позднее обращение;
- отсутствие стартовой противовирусной терапии и применение препаратов с низкой эффективностью;
- беременность;
- возраст до 2 лет и старше 65 лет;
- сопутствующие хронические соматические заболевания;
- метаболические нарушения, включая сахарный диабет и патологическое ожирение (индекс массы тела > 40);
- злокачественные новообразования;
- иммунодефицитные состояния.

Современные методы этиологической диагностики острых вирусных инфекций дыхательных путей основаны на выявлении РНК/ДНК возбудителей методами амплификации нуклеиновых кислот, в частности с помощью наиболее широко используемой полимеразной цепной реакции (ПЦР); обнаружении антигенов (АГ) методами иммунохроматографии (ИХА), иммуноферментного анализа (ИФА), иммунофлюоресценции (РИФ).

В настоящее время для скрининга пациентов можно использовать экспресс-тесты, основанные на ИХА (для диагностики COVID-19, гриппа А и В, РС-инфекции, определения антигенов *Streptococcus pyogenes* в респираторных мазках и пневмококка в моче у взрослых пациентов) и позволяющие в течение нескольких минут определить наличие в биоматериале больного возбудителей инфекций. Это дает возможность еще на амбулаторном этапе выявить, изолировать и предупредить смешивание потоков ОРВИ различной этиологии в момент госпитализации пациентов (в том числе из группы риска тяжелого течения ОРВИ). Однако следует иметь в виду, что экспресс-тесты на основе ИХА эффективны в первые сутки заболевания, и чем позднее пациент обращается за медицинской помощью, тем выше вероятность ложноотрицательного результата исследования [17]. ПЦР является наиболее чувствительным и специфичным методом, основанным на обнаружении ДНК/РНК возбудителей ОРВИ в мазках из респираторного тракта, мокроте и другом биологическом материале дыхательных путей. ПЦР-диагностика позволяет увеличить процент идентификации возбудителя в 2,5 раза,

Таблица 4
Клинические особенности ОРВИ бактериальной этиологии [таблица составлена авторами] / Clinical features of ARI of bacterial etiology [table compiled by the authors]

Возбудитель	Возраст	Сезонность	Особенности клинических проявлений
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Любой, чаще до 5 лет	Холодное время года	Пневмония, менингит, выраженная интоксикация, фебрильная лихорадка, кашель
<i>Haemophilus influenzae</i>	Чаще до 5 лет	Зимне-весенний, регистрируется в виде спорадических случаев	Пневмония, менингит, эпиглотит (острейшее начало с повышения температуры тела, боль в горле, тризм, слюнотечение, положение «треножника», приоткрытый рот, быстрое развитие стридора)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Взрослые, дети старше 5 лет	Осень, лето, подъемы с периодичностью 3–5 лет	Пневмония без выраженной интоксикации, бронхит. Вне респираторных симптомов: лимфаденопатия, летучие миалгии и артралгии, конъюнктивит
<i>Chlamydothyla pneumoniae</i>	Взрослые, дети старше 5 лет	Осенне-зимний	Пневмония характеризуется постепенным началом, фарингит, осиплость голоса, повышения температуры не отмечается. Кашель по типу стаккато
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Чаще в возрасте 2–7 лет	В течение всего года	Скарлатина, тонзиллит, стрептококковые пиодермии, пневмония

однако около 30–40% случаев ОРИ остаются неидентифицированными [18]. Для ретроспективной диагностики ОРИ используют методы определения специфических антител (серологические), оценивая нарастание их титров в парных сыворотках крови, при этом первый забор крови проводят в начале заболевания, а второй — в период реконвалесценции (через 2–3 недели после первого забора крови).

Определение специфических антител методом ИФА в парных сыворотках крови применяется для диагностики инфекций, вызванных *Chlamydomydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* [19].

При острой инфекции верхних дыхательных путей важно правильно осуществлять забор биоматериала:

- ПЦР (РНК/ДНК) — мазки со слизистой носо- и ротоглотки (два зонда с мазками в одной пробирке) для диагностики при первом обращении за медицинской помощью в первые-третьи сутки болезни.
- Иммунофлуоресцентный анализ (АГ) — мазки со слизистой носоглотки.
- Иммунохроматографический анализ (АГ) — мазки со слизистой носо- и ротоглотки (согласно инструкции производителя).
- Выделение вирусов — мазки со слизистой носоглотки.
- Обнаружение антител — парные сыворотки крови (первая — в острой фазе заболевания, вторая — спустя 2–3 недели после первого забора крови).

Отбор материала для исследований при инфекции нижних дыхательных путей проводится для быстрой этиологической диагностики пневмонии методом ПЦР, рекомендуется исследовать биологический материал из нижних дыхательных путей (мокрота при глубоком откашливании, аспираты из трахеи, мокрота, полученная в результате индукции посредством ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида, жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ),

получаемая с помощью фибробронхоскопии), полученный согласно МУК 4.2.3115-13. Основные методы лабораторной диагностики ОРИ представлены на рис.

Повышение уровня маркеров бактериального воспаления в клиническом анализе крови является поводом для поиска бактериального очага с помощью лабораторно-инструментальных методов исследования.

Дифференциальная диагностика ОРИ представляет собой актуальную проблему и с учетом сходства клинико-эпидемиологических особенностей требует обязательной лабораторной верификации патогена, особенно в этом эпидемическом сезоне, когда циркулируют одновременно вирусы гриппа, SARS-CoV-2, РС-вирус и другие респираторные вирусы. Особенности течения инфекций, вызванных различными возбудителями, требуют различных подходов к терапии респираторных инфекций.

Так, при этиотропной терапии гриппа и ОРВИ используют две группы противовирусных препаратов: прямого действия (ингибиторы нейраминидазы, ингибиторы эндонуклеазы, производные азалоазинов, производные индола) и опосредованного действия (ингибиторы NP-белка, интерфероны, индукторы интерферонов). Ингибиторы нейраминидазы и ингибиторы эндонуклеазы разработаны и применяются только для профилактики и лечения гриппа. Остальные группы препаратов могут быть использованы для лечения гриппа и других ОРВИ [20, 21].

Основным же подходом к терапии COVID-19 является ранний старт терапии для предупреждения развития жизнеугрожающих состояний. Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны получать поддерживающую патогенетическую и симптоматическую терапию, лечение сопутствующих заболеваний и осложнений. В настоящее время в лечении COVID-19 применяются следующие препараты: селективный ингибитор РНК-полимеразы, синтетическая

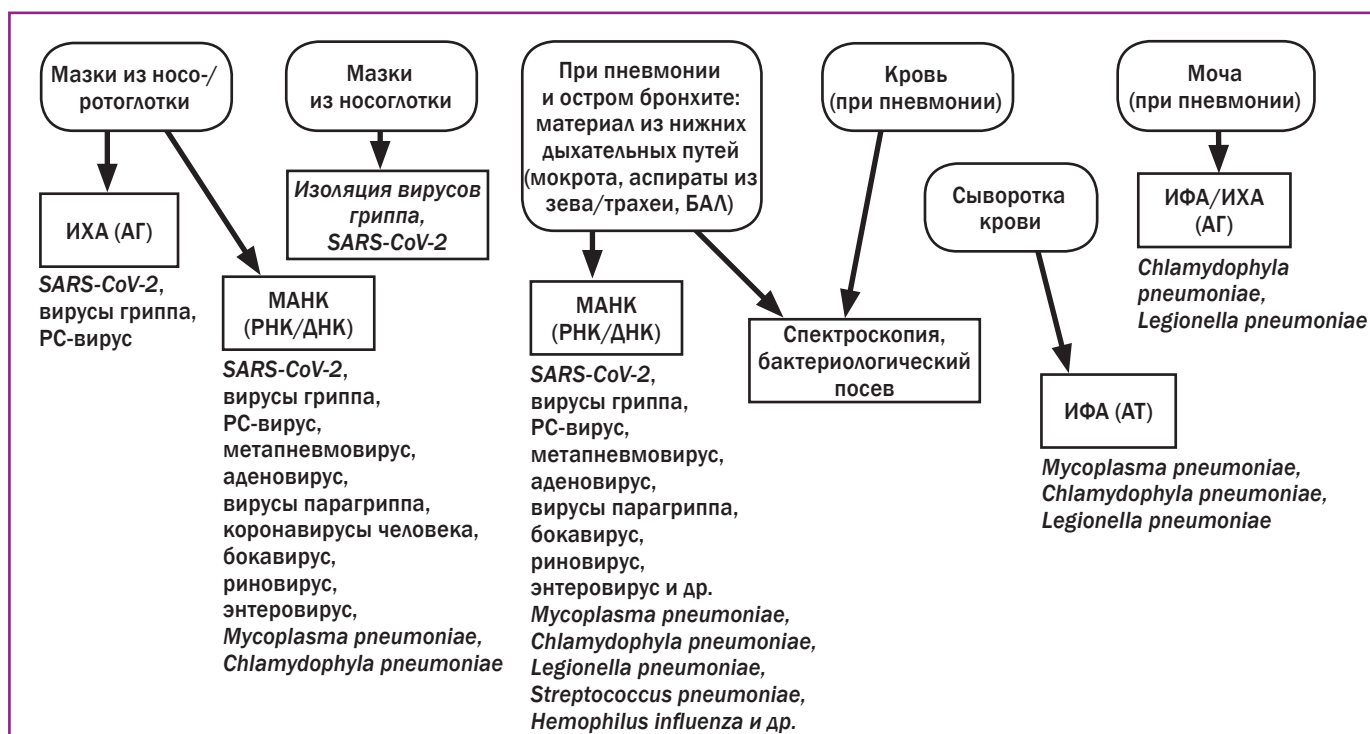


Рис. Алгоритм лабораторной диагностики ОРИ [составлено авторами] / Algorithm of laboratory diagnostics of ARI [compiled by the authors]

малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота, активный метаболит трифосфата N-гидроксицитидина, аналог аденозинтрифосфата, интерфероны, производные индола, искусственные моноклональные антитела [7].

Таким образом, дифференциальная диагностика ОРИ представляет актуальную проблему и обусловлена особенностями течения инфекций, вызванных различными возбудителями, а также подходами к терапии. В связи со снижением чувствительности и развитием резистентности бактерий к антибактериальным препаратам, специалистам необходимо уметь дифференцировать вирусные и бактериальные поражения респираторного тракта и определять показания для проведения эффективной антибиотикотерапии. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году». С. 120-130
[“On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021”. pp. 120-130.]
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 848 с.
[Infectious diseases: national guidelines / Pod red. N. D. Yushchuka, YU. YA. Vengerova. M.: GEOTAR-Media, 2020. 848.]
3. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Колобихина Л. В. и др. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в отдельных регионах России // Вопросы вирусологии. 2020; 65 (6): 335–349.
[L'vov D. K., Burtseva Ye. I., Kolobukhina L. V. i dr. Features of the circulation of influenza and SARS viruses in the epidemic season of 2019–2020. in certain regions of Russia // Voprosy virusologii. 2020; 65 (6): 335–349.]
4. UpToDate: The common cold in children: Clinical features and diagnosis. Last updated: Nov 17, 2022.
5. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых, 2021.
[Clinical guidelines. Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults, 2021.]
6. Клинические рекомендации. Острый бронхит, 2021.
[Clinical guidelines. Acute bronchitis, 2021.]
7. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022).
[Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Versiya 17 (14.12.2022).]
8. Калюжнин О. В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. Медицинские информационные технологии. М., 2014. С. 140.
[Kalyuzhin O. V. Acute respiratory viral infections: modern challenges, antiviral response, immunoprophylaxis and immunotherapy. / Meditsinskiye informatsionnyye tekhnologii. M., 2014. P. 140.]
9. Агеева М. Р., Яцышина С. Б. Недооцененная инфекция — к вопросу о факторах патогенности аденовирусов человека // Вопросы вирусологии. 2019; 2 (64): 53–62.
[Ageeva M. R., Yatsyshina S. B. Underestimated infection — on the pathogenicity factors of human adenoviruses // Voprosy virusologii. 2019; 2 (64): 53–62.]
10. Горелов А. В., Понежева Ж. Б., Турапова А. Н. и др. Острые респираторные вирусные инфекции в схемах и таблицах: Учебно-методическое пособие для врачей. 2-е издание, доп. М.: МедКонгресс, 2022. 44 с.
[Gorelov A. V., Ponezhova ZH. B., Turapova A. N. i dr. Acute respiratory viral infections in charts and tables: A teaching aid for physicians. 2-ye izdaniye, dop. M.: MedKongress, 2022. P. 44.]

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; doktorim@mail.ru

Турапова Александра Николаевна, младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; alyaspid@gmail.com
Маржохова Асият Руслановна, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; asya_marzhoh@mail.ru

Яцышина Светлана Борисовна, к.б.н., заведующая лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций дыхательных путей Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; Svetlana.yatsyshina@pcr.ms
Хлыповка Юлия Николаевна, к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; yu.khlypovka@gmail.com

Плюскирева Антонина Александровна, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по клинической работе Федерального бюджетного учреждения науки Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; antonina@ploskireva.com

Information about the authors:

Zhanna B. Ponezhova, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Pathology at the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru
Alexandra N. Turapova, Junior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology at the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; alyaspid@gmail.com
Asiyat R. Marzhokhova, MD, Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases at the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; asya_marzhoh@mail.ru
Svetlana B. Yatsyshina, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory for Molecular Diagnostics and Epidemiology of Respiratory tract Infections at the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; Svetlana.yatsyshina@pcr.ms
Yuliya N. Khlypovka, MD, Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology at the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; yu.khlypovka@gmail.com
Antonina A. Ploskireva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Clinical Work of the Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор, 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; antonina@ploskireva.com

Поступила/Received 01.03.2023

Принята в печать/Accepted 03.03.2023

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Практическая гастроэнтерология	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	03.04-28.04	1 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	03.04-28.04	1 мес
Ишемическая болезнь сердца: вопросы диагностики и лечения	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи)	10.04-14.04	1 нед
Кардиология с основами ЭКГ	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	03.04-28.04	1 мес
Инфекционные и паразитарные болезни кожи	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	15.05-19.05	1 нед
Патогенетически обоснованная терапия наркологических заболеваний	РНИМУ, кафедра наркомании и токсикомании ФДПО, Москва	Психиатры-наркологи, психиатры, психотерапевты	15.05-19.05	1 нед
Нарушения артериального и венозного кровообращения головного и спинного мозга	РНИМУ, кафедра неврологии ФДПО, Москва	Неврологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), кардиологи	10.04-14.04	1 нед
Аллергические заболевания и реакции: диагностика и терапия	РМАНПО, кафедра аллергологии и иммунологии терапевтического факультета, Москва	Иммунологи, хирурги, стоматологи, ортопеды, нефрологи, неонатологи, педиатры, врачи общей практики (семейные врачи), гастроэнтерологи и др.	11.05-07.06	1 мес
Клинические рекомендации по кислотозависимой патологии органов пищеварения	РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии терапевтического факультета, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, педиатры, диетологи, эндокринологи, кардиологи, врачи общей практики (семейные врачи)	15.05-20.05	1 нед
Алгоритм пульмонологического лечения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19	РМАНПО, кафедра пульмонологии терапевтического факультета, Москва	Пульмонологи, фтизиатры, инфекционисты, педиатры, терапевты, гериатры, врачи общей практики (семейные врачи)	17.04-22.04	1 нед
Ревматология	РМАНПО, кафедра ревматологии терапевтического факультета, Москва	Ревматологи	10.05-06.06	1 мес
Терапия	РМАНПО, кафедра терапии и подростковой медицины терапевтического факультета, Москва	Терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), кардиологи, гастроэнтерологи, неврологи, пульмонологи, нефрологи, аллергологи и др.	15.05-10.06	1 мес
Диагностика, лечение и профилактика болезней органов дыхания	РМАНПО, кафедра пульмонологии терапевтического факультета, Москва	Пульмонологи, инфекционисты, профпатологи, гастроэнтерологи, фтизиатры, ревматологи, оториноларингологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), врачи скорой медицинской помощи, педиатры и др.	28.03-24.05	2 мес
Современные подходы к ведению пациентов дерматовенерологического профиля	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета, Москва	Дерматовенерологи, косметологи, аллергологи-иммунологи, педиатры, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи) и др.	03.04-08.04	1 нед



• НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ • СТАТЬИ • ИССЛЕДОВАНИЯ • КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

Нас читают более 50 000 профессионалов ежедневно.

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К ГРУППЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ



<https://vk.com/lvrach>



<https://t.me/lvrach>

ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫЙ ДАЙДЖЕСТ

Подписывайтесь и не пропускайте главное!



Аллергостин®

ПЛАНЫ — В СИЛЕ, АЛЛЕРГИЯ — НЕТ!

12+

10 таблеток

Аллергостин®

Антигистаминный препарат системного действия

ЗБАСТИН | 10 мг

10 таблеток

Аллергостин®

ЗБАСТИН | 20 мг

Действует более 48 часов

совместим с алкоголем

не вызывает привыкания

МНН: ЗБАСТИН

Для взрослых
и подростков с 12 лет

ОТ КРАПИВНИЦЫ

ОТ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО
РИНИТА

Аллергостин снимает
различные симптомы аллергии^{1,2,3}

Насморк, чихание,
заложенность
носа



Отек слизистых,
першение
в гортан

Покраснение
глаз,
слезотечение



Зуд,
покраснение
кожи

Подходит для длительного применения.

Продолжительность курса – до исчезновения симптомов заболевания.

СХЕМА ПРИЕМА



1 ТАБ. 10 МГ

или



1 ТАБ. 20 МГ

или



2 ТАБ. 10 МГ

Аллергостин 10 мг и 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, №10. РУ ЛП-№(001179)-(РГ-РУ). РЕКЛАМА. Информация для сотрудников здравоохранения.

1. Е.С.Феденко и соавт. Изучение противоаллергической и противовоспалительной активности эбастина в суточных дозах 10 и 20 мг у больных интермиттирующим аллергическим ринитом. Российский аллергологический журнал. 2008. №6. С. 26-32

2. О.С.Бодня и соавт. Сравнительная эффективность различных антигистаминных препаратов II поколения у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом. Consilium Medicum 2017. Том 19. №3. С. 66-73

3. К.Т. Плиева и соавт. Возможности контроля кожных аллергических реакций. Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология. 2016. №3. С.3-6

