

©А.Г. Малявин, 2021

ПОСЛЕДСТВИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ СИМПТОМОВ LONG-COVID

А.Г. МАЛЯВИН

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России



Аннотация. В статье рассмотрены актуальные международные данные по патогенезу и распространенности симптомов Long-COVID. По результатам всероссийского опроса врачей, проведенного Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ), показано, что неврологические, пульмонологические и гастроэнтерологические симптомы встречаются у большинства реконвалесцентов острого COVID-19 на приеме у врачей различных специальностей. **Цель обзора** – представить описание возможных подходов к фармакотерапии отдельных постковидных симптомов в соответствии с частотой встречаемости признаков Long-COVID у пациентов в российской практике.

Ключевые слова: Long-COVID, когнитивные нарушения, астения, функциональные нарушения ЖКТ, психоэмоциональные нарушения.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.Г. Малявин. Последствия коронавирусной инфекции COVID-19: распространенность и подходы к терапии симптомов Long-COVID.

Терапия. 2021; 10: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.10.XX-XX>

146

CONSEQUENCES OF COVID-19: PREVALENCE AND APPROACHES TO LONG-COVID SYMPTOMS THERAPY

MALYAVIN A.G.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Article reviews current international data on the pathogenesis and prevalence of Long-COVID symptoms. According to the results of All-Russian survey of physicians organized by Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM), it was shown that neurological, pulmonological and gastroenterological symptoms are found in most COVID-19 convalescents during appointments to doctors of various specialties.

The aim of the review is to provide a description of possible approaches to pharmacotherapy of post-COVID symptoms in accordance with the frequency of Long-COVID symptoms occurrence in patients in Russian clinical practice.

Key words: Long-COVID, cognitive disorders, asthenia, functional gastrointestinal disorders, psycho-emotional disorders.

The author declares no conflict of interests.

For citation: Malyavin A.G. Consequences of COVID-19: prevalence and approaches to long-COVID symptoms therapy.

Therapy. 2021; 10: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.10.XX-XX>

ВВЕДЕНИЕ

Long-COVID, или постковидный синдром, – общий термин, использующийся для обозначения группы персистирующих симптомов со стороны различных органов и систем, которые наблюдаются у реконвалесцентов острого COVID-19. В конце 2020 г. в связи с растущей актуальностью и высокой распространенностью постковидный синдром был внесен в Международный классификатор болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) под кодом U09.9 – Состояние после COVID-19 [1].

Результаты систематического анализа 25 наблюдательных исследований, проведенного в 2021 г., сообщают о наличии хотя бы одного симптома Long-COVID у 80% пациентов [2]. Согласно National Institute for Health and Care Excellence (NICE), длительность симптомов, связанных исключительно с перенесенным COVID-19 и не имеющих объяснения в контексте других диагнозов, может составлять более 4 нед [3]. Данные зарубежного наблюдательного исследования свидетельствуют о сохранении постковидных симптомов у 77,1% пациентов даже спустя 12 мес после COVID-19 [2]. К факторам риска развития длительного постковидного синдрома относятся тяжелое течение COVID-19, пожилой возраст, принадлежность к женскому полу, наличие сопутствующих заболеваний [2]. Тем не менее признаки Long-COVID нередко наблюдаются и у пациентов с легким и даже бессимптомным течением острой инфекции [4].

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ПРИ COVID-19 И LONG-COVID

Разнообразие клинических проявлений острого COVID-19 и Long-COVID связано с мультисистемностью поражений, индуцируемых SARS-CoV-2. Нарушение функции дыхательной системы происходит вследствие связывания вируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2) на поверхности альвеолоцитов при участии трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) с индукцией воспалительного каскада, развитием диффузного альвеолярного повреждения и гипоксии [5]. Все это приводит к классическим для COVID-19 клиническим признакам – одышке, снижению сатурации, дыхательной недостаточности, острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС).

Поражение нервной системы происходит в результате проникновения SARS-CoV-2 в центральную нервную систему (ЦНС) по обонятельным путям или через гематоэнцефалический барьер, функция которого нарушается из-за влияния вируса на эндотелиальные клетки [6].

Неврологические симптомы COVID-19 и, как следствие, постковидного синдрома обусловлены действием SARS-CoV-2 на рецепторы АПФ 2 в ЦНС, нейровоспалением, эксайтотоксичностью, гипоксией и гипоксемией (из-за поражения легких и нарушения газообмена), микротромбообразованием и ухудшением кровоснабжения нервной ткани [7–9]. Согласно данным ПЭТ в исследованиях Delorme C. et al. и Guedj E. et al., при COVID-19 наблюдается снижение церебрального метаболизма, в частности гипометаболизм глюкозы; это может отражаться на интенсивности протекания энергетических процессов в нейронах [9]. Высокий уровень провоспалительных цитокинов в ткани головного мозга (как часть нейровоспалительного процесса) и гипоксия при COVID-19 способствуют снижению синтеза серотонина, превращая его предшественник, триптофан, в кинуренин, метаболизм которого приводит к снижению выброса дофамина [10]. В результате сочетанного действия всех факторов повреждения нервной системы вследствие инфицирования SARS-CoV-2 проявления COVID-19 и Long-COVID включают персистирующие эмоциональные нарушения, астению и когнитивные нарушения (постковидный неврологический синдром).

Обилие рецепторов АПФ 2 и TMPRSS2 в эпителии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) делает его уязвимым для проникновения SARS-CoV-2 [11]. Механизм повреждения ЖКТ при COVID-19 обусловлен прямым цитотоксическим действием вируса на кишечный эпителий, воспалительной реакцией на поражение эпителия, микротромбообразованием, нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и мальабсорбцией триптофана – ключевой незаменимой аминокислоты, играющей важную роль в поддержании гомеостаза кишечника и регуляции экспрессии антимикробных пептидов, которые влияют на состав микробиоты [12]. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования композиции микробиома толстой кишки группы пациентов с верифицированной COVID-19 инфекцией и группы контроля с применением метода секвенирования ДНК показали статистически значимое различие в составе микробиоты между группами. Продемонстрированное в этом исследовании сохранение дисбиоза после разрешения острого периода заболевания может способствовать персистенции симптомов со стороны ЖКТ в рамках Long-COVID [13]. Имеются также данные о том, что в 36% случаев после острых инфекционных поражений ЖКТ развивается постинфекционный синдром раздраженного кишечника (СРК) [14].

В последнее время появляются данные о возможной роли синдрома активации тучных клеток в патогенезе воспалительных изменений, инду-

цируемых SARS-CoV-2. В пользу этого говорит схожесть проявлений COVID-19 и Long-COVID с симптомами, наблюдаемыми при синдроме активации тучных клеток, а также результаты эпидемиологических исследований, в которых показано положительное влияние систематического приема блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов 2-го поколения на устойчивость к инфекции SARS-CoV-2 и на тяжесть течения заболевания вследствие влияния на уровень воспаления [15, 16].

ЗАРУБЕЖНЫЕ ДАННЫЕ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СИМПТОМОВ LONG-COVID

Первые международные исследования по оценке распространенности постковидных симптомов, выполненные в 2020 г., подтвердили предположения о наличии у реконвалесцентов острого COVID-19 остаточных признаков повреждения не только респираторной системы в виде кашля и одышки, но и нервной, пищеварительной и других систем в результате прямого или опосредованного влияния SARS-CoV-2 [17–19].

В систематическом анализе 39 исследований в 2021 г. получены следующие результаты по частоте встречаемости различных симптомов Long-COVID: астения присутствовала у 44% пациентов, одышка – у 40%, тревога – у 34%, нарушения сна – у 33%, сниженное настроение – у 32%, кашель – у 22% [20]. По данным отдельных исследований, 56,3% реконвалесцентов острого COVID-19 в течение 12 мес сталкиваются с низкой переносимостью физических нагрузок, 50% – с когнитивными нарушениями, 36,9% – с трудностями в концентрации внимания [21, 22]. Более 44% пациентов испытывают головную боль, 22–25% – боль в мышцах и суставах, 17% – диарею, 7,5% – дискомфорт/боль в животе [17, 23–26].

В целом неврологические, пульмонологические и гастроэнтерологические симптомы лидируют среди всех симптомов Long-COVID. Также имеются сведения о том, что у пациентов с наличием хронических неврологических, пульмонологических и гастроэнтерологических заболеваний в анамнезе выраженность симптомов поражения нервной, дыхательной и пищеварительной систем после перенесенного COVID-19 может существенно увеличиваться [26–28].

Согласно метаанализу Malik P. et al., 58% пациентов, перенесших COVID-19, имеют низкий уровень качества жизни. Причиной тому почти в половине случаев является дискомфорт, связанный с сохраняющимися симптомами, в 37% – развитие тревожного/депрессивного расстройства, когнитивных нарушений, в 28% – низкая переносимость нагрузок, которая отражается на выполнении ежедневных активностей [29].

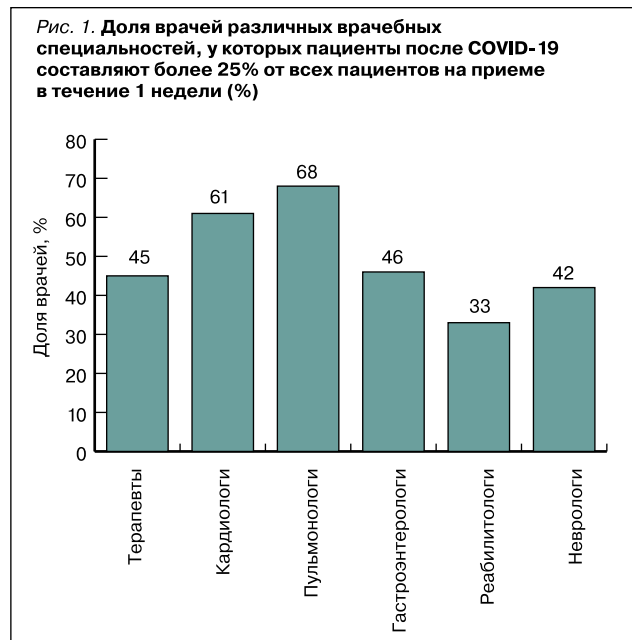
РЕЗУЛЬТАТЫ ВСЕРОССИЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СИМПТОМОВ LONG-COVID

В сентябре 2021 г. Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) был проведен всероссийский опрос 720 врачей различных специальностей: терапевтов и врачей общей практики (n=533; 74,1%), кардиологов (n=83; 11,5%), пульмонологов (n=47; 6,5%), гастроэнтерологов (n=37; 5%), неврологов (n=17; 2,4%) и реабилитологов (n=3; 0,4%). Доля различных специалистов, у которых пациенты после COVID-19 составляют более 25% от всех пациентов на приеме в течение 1 нед, оказалась равной 30–60%. Чаще всего реконвалесценты острого COVID-19 обращаются к пульмонологам, кардиологам и терапевтам (рис. 1). На приеме у 25% терапевтов и кардиологов, 30% неврологов, 32% гастроэнтерологов, 47% пульмонологов больше 50% всех посещений в неделю приходится на пациентов после перенесенного COVID-19.

Распределение симптомов, выявляемых у пациентов в постковидном периоде на приеме у врачей всех опрошенных специальностей по всем регионам России, представлено на рисунке 2. Наиболее частыми симптомами являются неврологические и респираторные нарушения: усталость/утомляемость (97%), когнитивные нарушения (снижение памяти у 85%, внимания – 82%), одышка (75%). Несколько реже встречаются признаки тревоги и сниженного настроения (62–70%), головокружение (52%) и гастроэнтерологические симптомы – дискомфорт в животе, нарушение стула, метеоризм (20–25%).

Был проведен анализ частоты встречаемости постковидных симптомов среди пациентов на

Рис. 1. Доля врачей различных врачебных специальностей, у которых пациенты после COVID-19 составляют более 25% от всех пациентов на приеме в течение 1 недели (%)



приеме у врачей-терапевтов, неврологов, гастроэнтерологов (рис. 3). Основными среди этих симптомов как на приеме у терапевтов, так и у неврологов выступают усталость и снижение памяти (98 и 87% соответственно в случае с терапевтами, 100 и 97% соответственно в случае неврологов). Поводами для обращения к гастроэнтерологу у пациентов становятся метеоризм (83%), нарушение стула – запор/диарея/их чередование (82%), усталость (79%) и дискомфорт/боль в животе (77%). При посещении пульмонолога пациенты после перенесенного COVID-19 сообщают об усталости (92%), снижении настроения (73%) и одышке (69%).

Таким образом, пациенты после перенесенного COVID-19 составляют более четверти пациентов у 33–68% врачей различных специальностей, более половины – у 25–47% врачей. Наиболее часто встречающиеся постковидные симптомы среди пациентов на приеме у любых специалистов в российской клинической практике – неврологические и пульмонологические. На приеме у гастроэнтеролога чаще других симптомов встречаются нарушение стула и дискомфорт в животе.

ТЕРАПИЯ СИМПТОМОВ LONG-COVID

Согласно данным зарубежной литературы, рекомендуемыми методами терапии пациентов с Long-COVID служат респираторная реабилитация, умеренная физическая нагрузка и психотерапия [30–32]. Ведутся отдельные исследования по использованию антидепрессантов, ноотропов, антиоксидантов, пробиотиков, противовоспалительных средств [33]. Тем не менее единый алгоритм реабилитации постковидных пациентов еще не принят.

В российской практике в реабилитации пациентов с Long-COVID используются Временные методические рекомендации (ВМР) «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2, 31.07.2020) [34], а также Методические рекомендации РНМОТ «Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию» [35].

На амбулаторном этапе ведения реконвалесцентов острого COVID-19 предлагаются комплекс респираторной реабилитации (дыхательная гимнастика, СРАР, физиотерапия, ингаляции муколитиков), поддержание физической активности, массаж. Для лечения эмоциональных нарушений рекомендована психотерапия [34]. Медикаментозные способы терапии эмоциональных нарушений, несмотря на их эффективность, в ВМР не описаны. К сожалению, в ВМР также не представлены способы помощи пациентам с когнитивными нарушениями, астенией, головокружением, нарушением пищеварительной функции, в то время как результаты зарубежных и российских исследований (опрос, проведенный РНМОТ) указывают на большую распространенность этих симптомов и их влияние на качество жизни. В настоящее время совместными усилиями РНМОТ, Национального научного общества инфекционистов и Союза реабилитологов России подготовлены к печати и одобрены методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции, терапевтические и реабилитационные мероприятия», в которых уже представлены подробные сведения о возможностях ее медикаментозной коррекции.

Разработка алгоритмов комплексной (как немедикаментозной, так и медикаментозной) терапии разнообразных постковидных симптомов

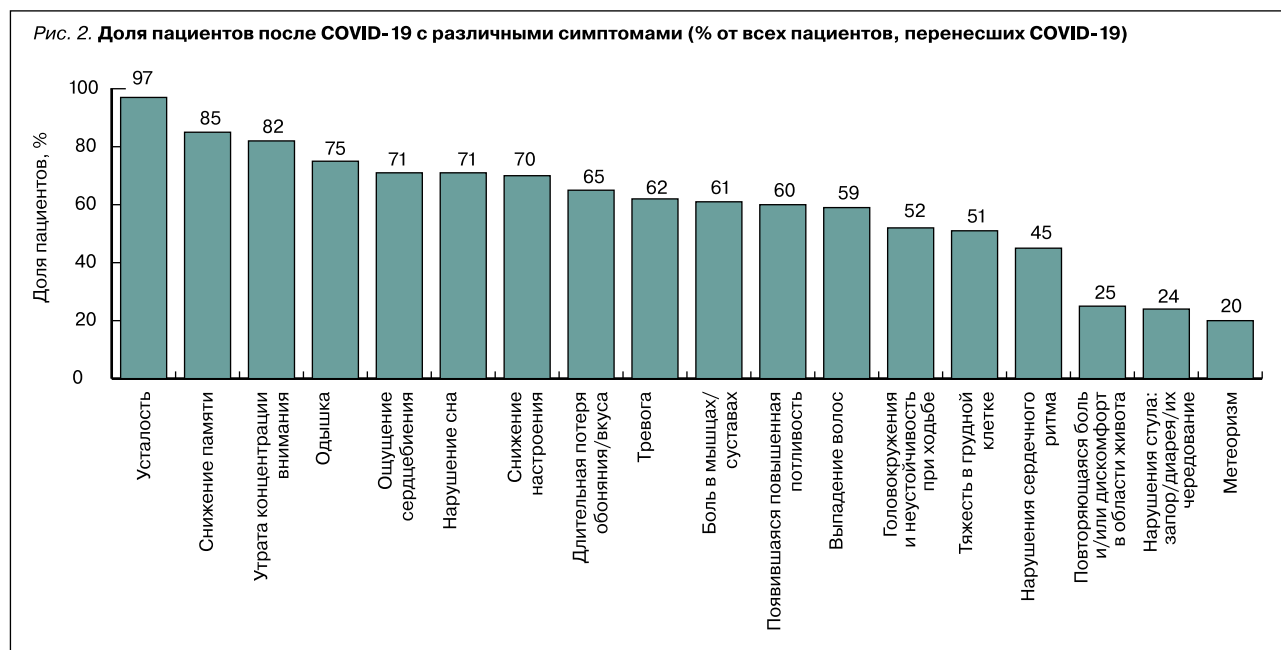
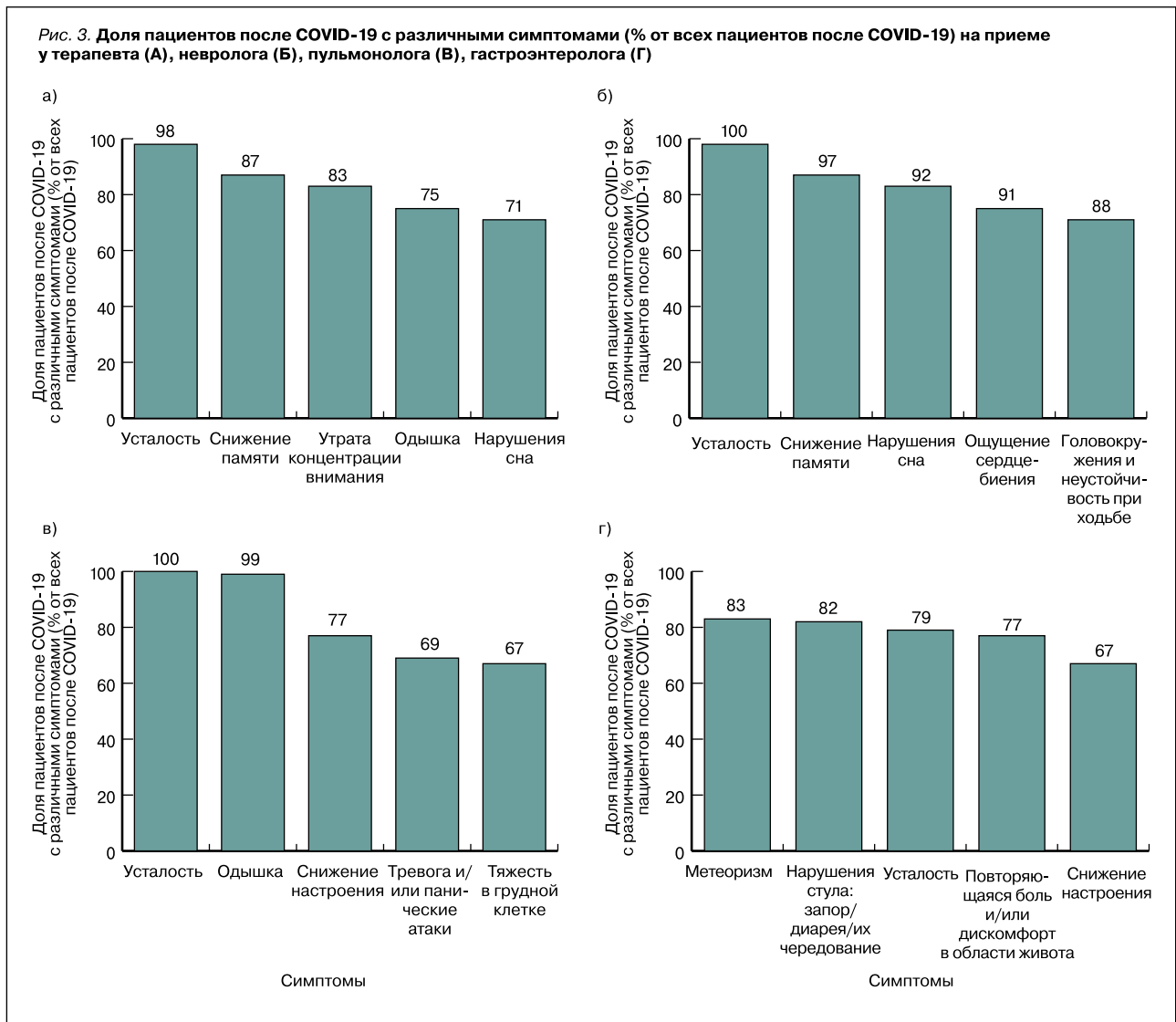


Рис. 3. Доля пациентов после COVID-19 с различными симптомами (% от всех пациентов после COVID-19) на приеме у терапевта (А), невролога (Б), пульмонолога (В), гастроэнтеролога (Г)



150

по-прежнему остается актуальной. В России проводятся исследования по использованию средств фармакотерапии для патогенетического лечения отдельных симптомов Long-COVID, однако они еще далеки от завершения. При этом количество пациентов с выраженными постковидными нарушениями и связанными с ними низкими показателями качества жизни только увеличивается. В сложившейся ситуации целесообразно рассмотреть применение препаратов, доказавших свою эффективность и безопасность в терапии отдельных симптомов (астении, одышки, нарушений пищеварения), а также продолжительного воспалительного синдрома еще до начала пандемии COVID-19.

В последнее время получены свидетельства того, что блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов 2-го поколения, наряду с некоторыми другими препаратами, оказывают положительное влияние на выраженность симптомов и на смертность пациентов с новой коронавирусной инфекцией [16, 36]. С учетом этих доказательств, а также явной взаимосвязи патогенеза COVID-19 и синдрома

активации тучных клеток была высказана гипотеза о возможности использования этих препаратов в том числе в постковидном периоде [16, 36–40].

Один из новых антигистаминных препаратов 2-го поколения – Теоретин® (МНН – бензгидрилпиперазинилбутилметилксантина сукцинат). Препарат был получен с помощью модификации метилксантиновых производных фармакоформным фрагментом современного высокоэффективного блокатора H₁-рецепторов цетиризина. Согласно полученным данным, Теоретин® обладает выраженной антигистаминной и противовоспалительной активностью, проявляющейся в достоверном снижении индуцированной продукции ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли-альфа) и сравнимой с действием дексаметазона [41]. Имеется убедительный опыт эффективного и безопасного применения Теоритина® в лечении пациентов с аллергическим ринитом и хронической идиопатической крапивницей [42, 43]. Существующие доказательства способно-

сти метилксантиновых производных регулировать активность тучных клеток, положительно влиять на мозговой кровоток, защищать нейроны от экс-айтотоксичности, а также появившиеся свидетельства актуальности применения этой группы препаратов для лечения COVID-19 дают основания рассматривать Теоритин® как перспективный препарат для применения у пациентов с постковидным симптомокомплексом [44–47].

В лечении когнитивных нарушений и астении хорошо зарекомендовал себя ноотропный препарат Нанотропил® Ново (МНН: фонтурацетам). Он является пирролидоновым производным, способным влиять на причины когнитивных нарушений, увеличивать количество NMDA, дофаминовых и н-ацетилхолиновых рецепторов, участвующих в процессах формирования памяти и внимания, увеличивать содержание дофамина, серотонина, норадреналина в головном мозге, повышать усвоение глюкозы, обеспечивая повышение энергетического потенциала нервных клеток [48, 49]. Влияние фонтурацетама на обратный переносчик дофамина в синапсах позволяет в патологических условиях поддерживать концентрацию дофамина, защищающую нейроны от эксайтотоксичности [50, 51]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании этого лекарственного средства у пациентов с когнитивными нарушениями было показано значимое улучшение когнитивных функций по шкале MMSE, снижение астении по шкале MFI-20, повышение внимания и скорости умственных процессов, выразившееся в увеличении скорости выполнения заданий теста Шульце ($p > 0,05$ по сравнению с плацебо) на фоне хорошей переносимости терапии [52]. В другом сравнительном исследовании с участием пациентов с когнитивными нарушениями препарат приводил к значимому клиническому улучшению у 62% пациентов, положительно влиял на функцию памяти и уменьшал астению [53]. Кроме того, показано положительное влияние фонтурацетама на качество жизни [54]. Нейрометаболическое, нейропротекторное, антиастеническое, адаптогенное, ноотропное действие препарата Нанотропил® Ново может быть использовано в целях купирования нарушений памяти, внимания и усталости, столь часто встречающихся у пациентов на приеме у различных специалистов.

Течение и прогноз развития COVID-19 усугубляются запускаемым вирусом SARS-CoV-2 процессом воспаления и его последствиями: «циткиновым штормом», повышением концентрации активных форм кислорода и метаболитов, нарушением и депривацией антиоксидантных механизмов с развитием оксидантного стресса, гипоксией, нарушением механизмов свертывания и реологии крови [55, 56]. Для воздействия на эти патогенетические механизмы возможно использование этил-

метилгидроксипиридина малата (Этоксидол®). Этоксидол® способствует нормализации как метаболических нарушений, так и сопутствующих неврологических расстройств, а также профилактике осложнений эндотелиальной дисфункции, которые распространены у пациентов в постковидном периоде. Этоксидол® является ингибитором свободно-радикальных процессов, оказывает мембранопротекторное, антиоксидантное, антиишемическое и антигипоксикантное действие, повышает устойчивость организма к стрессу, в том числе у пациентов с коронавирусной инфекцией [4, 56–60].

В клинических исследованиях был подтвержден комплексный механизм действия препарата Этоксидол®, продемонстрирована обоснованность его применения в лечении COVID-19 и других заболеваний [59–61]. Действие препарата Этоксидол® при COVID-19 основано на положительном сдвиге ключевых звеньев патогенеза, что влияет на течение и профилактику осложнений заболевания. Препарат повышает активность ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и каталазы, ингибирует перекисное окисление липидов, уменьшает содержание общих органических перекисей, редуцирует оксидантный стресс, препятствует накоплению первичных продуктов перекисного окисления липидов (лактата). Доказано, что Этоксидол® способствует энергопродукции в ишемизированной клетке при накоплении недоокисленных продуктов и ацидозе, ограничивает зону ишемического повреждения, улучшает кровоток в зоне ишемии, микроциркуляцию и реологию крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Этоксидол® способствует ограничению воспалительного процесса в легких за счет увеличения концентрации фоллистатина [4, 58–61]. В исследовании В.Г. Кукес с соавт. изучалось действие этого препарата на концентрацию метаболитов окислительного стресса, а также динамику парциального давления кислорода в артериальной крови в условиях окислительного стресса [61]. Терапия препаратом Этоксидол® приводила к статистически значимому повышению уровня парциального давления кислорода в артериальной крови, снижению общей концентрации органических перекисей, уменьшению уровня лактата. Полученные данные позволяют заключить, что Этоксидол® улучшает результаты лечения и профилактики ряда состояний за счет повышения активности ферментов антиоксидантной системы и уменьшения выраженности оксидантного стресса [61]. По результатам исследования было показано выраженное действие препарата Этоксидол® в снижении неврологической симптоматики (головокружения, нарушений равновесия, шума в ушах), улучшении общего состояния и повы-

шении качества жизни [29]. Антиоксидант нового поколения Этоксидол® рекомендован экспертами для использования в различные периоды терапии COVID-19 [4, 55–58].

Тералиджен® (МНН: алимемазин) – анксиолитическое и седативное средство. Этот препарат проявляет мультимодальное действие, влияя на различные типы рецепторных систем (α -адренергическую, H_1 -гистаминовую, серотониновую, D2-дофаминовую, M-холинергическую). Тералиджен® обладает анксиолитическим, седативным, гипнотическим, вегетостабилизирующим и антигистаминным эффектами, уменьшая возбуждение, тревогу, фобию, беспокойство, агрессию, вегетативные/соматоформные симптомы. Препарат применяется в терапии поведенческих расстройств (аффективных тревожно-депрессивных, невротических, генерализованного тревожного, фобического, ипохондрического), вегетативной дисфункции (соматоформных расстройств) и др. Отличительным от большинства психоактивных препаратов свойством Тералиджена® является редкость и незначительная выраженность побочных эффектов, связанных с его приемом. С учетом этих свойств препарат может использоваться на различных этапах лечения пациентов с COVID-19 для коррекции широкого спектра заболеваний с психоэмоциональными, поведенческими, невротическими, вегетативными расстройствами, бессонницей [4, 62–65].

В скрининговом тесте на ингибиторы проникновения вируса SARS-CoV-2 с использованием псевдотипированного вируса SARS2-S среди 1800 низкомолекулярных лекарственных средств тримепразин (алимемазин) оказался многообещающим ингибитором SARS-CoV-2, блокируя стадию проникновения вируса (репликацию нативного вируса в клетках Vero E6) в сравнении с контролем. Алимемазин также проявляет противовоспалительный эффект (уменьшает активность NF- κ B через фосфолипазу C и фосфатидилинозитол сигнальные пути, снижает презентацию антигена и экспрессию провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии и хемотаксических факторов) [66, 67]. Включение препарата Тералиджен® в терапию пациентов с COVID-19 и психоэмоциональными расстройствами (в комбинации с базовой терапией) вызвало быструю редукцию психовегетативной симптоматики, в том числе в случаях, резистентных к назначению других лекарственных средств [68]. В другом исследовании назначение пациентам с COVID-19 Тералиджена® оказалось эффективным в плане быстрого купирования нозогенных психических реакций, тревожно-фобических и вегетативных симптомов, включая гиперсимпатикотонию, был показан клинически сбалансированный снотворный, седативный и антигистаминный эффект препарата [66].

Антигипоксантами препарат Гипоксен® (МНН: полидигидроксибензентисульфат натрия) обладает способностью шунтировать 1-й и 2-й комплексы дыхательной цепи митохондрий, восстанавливая работу дыхательной цепи в условиях гипоксии, подавлять эндогенное образование свободных радикалов в митохондриях и снижать сродство эритроцита к кислороду путем изменения конформации порфирина и модификации его ионотранспортных систем; все это приводит к более легкому проникновению кислорода, связанного гемоглобином, в клетки [69–72]. Исследования препарата Гипоксен® с участием пациентов с заболеваниями органов дыхания продемонстрировали его эффективность в укорочении сроков выздоровления после острого заболевания, снижение на фоне его приема выраженности одышки (по TDI), повышение переносимости физической нагрузки (по результатам 6-минутного шагового теста), сокращение сроков восстановления кардиореспираторной системы после физической активности, уменьшение выраженности десатурации на фоне нагрузки и увеличение качества жизни у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями [70, 71].

Тримебутин (Тримедат®), воздействуя на энцефалинергическую систему ЖКТ, нормализует висцеральную чувствительность и моторику на всем его протяжении вне зависимости от типа нарушения моторики, т.е. оказывает спазмолитическое действие при гиперкинетических состояниях и стимулирующее при гипокинетических [73]. Благодаря этому тримебутин способствует устранению широкого круга симптомов функциональных заболеваний ЖКТ (боли, спазмов и дискомфорта в области живота, метеоризма и вздутия живота, диареи, запора, диспепсии, тошноты и рвоты), что продемонстрировано в клинических исследованиях, в том числе в метаанализе Кокрейновской библиотеки [74–76]. В исследованиях подтверждено положительное влияние тримебутина на качество жизни пациентов [77, 79].

В контексте проблемы нарушения функции ЖКТ, связанной с COVID-19, представляется важной способность тримебутина оказывать противовоспалительное действие, что было показано в статье Ogawa N. et al. [79]. В метаанализе Poynard T. et al. (2001) было показано, что разница между тримебутином в терапевтических дозах и плацебо в отношении нежелательных явлений статистически не значима [80]. Комплексный механизм действия тримебутина помогает избежать полипрагмазии и снизить лекарственную нагрузку на пациента.

Вовлечение дисбиотических изменений в кишечнике в формирование постинфекционных функциональных заболеваний ЖКТ делает целесообразным назначение пробиотиков. В плацебо-контролируемом исследовании было показа-

ВАЛЕНТА

153

но, что применение пробиотического комплекса, содержащего комбинацию штаммов *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, сопровождалось уменьшением выраженности симптомов СПК и устранением синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке [81]. В другом исследовании было показано, что добавление пробиотика к тримебутину повышает эффективность лечения функциональных заболеваний ЖКТ [82].

Таким образом, к настоящему времени доступна эффективная и безопасная терапия с подтвержденной способностью купировать неврологические, пульмонологические и гастроэнтерологические симптомы, персистирующий воспалительный синдром, которая может применяться для симптоматического лечения проявлений Long-COVID с целью улучшения состояния пациентов в постковидном периоде и повышения качества жизни за счет улучшения памяти, концентрации, повышения активности, снижения тревоги и нормализации функции пищеварительной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Long-COVID представляет собой сложный симптомокомплекс, который характерен для большинства переболевших COVID-19. По результатам как зарубежных исследований, так и данным опроса врачей – членов РНМОТ, наиболее распространенными в этом случае являются неврологические,

пульмонологические и гастроэнтерологические симптомы. Среди первых, по результатам проведенного опроса, преобладают усталость, когнитивные нарушения и психоэмоциональные нарушения, среди вторых – одышка, среди третьих – нарушение стула.

С учетом большого влияния разнообразных признаков Long-COVID на качество жизни пациентов необходима разработка подходов к терапии постковидного синдрома. Имеющиеся в настоящее время ВМР не включают реабилитационные мероприятия, направленные на купирование неврологических и гастроэнтерологических симптомов, а исследования возможности использования патогенетической терапии еще не завершены, поэтому применение препаратов с доказанной эффективностью в отношении наиболее распространенных симптомов Long-COVID является обоснованной и целесообразной мерой. К таким препаратам относятся ноотроп Нанотропил® Ново, направленный на снижение выраженности когнитивных симптомов, Тералиджен®, способствующий уменьшению выраженности психоэмоциональных нарушений, антиоксидант Этоксидол® и антигипоксант Гипоксен®, улучшающие процессы тканевого дыхания и защиты от свободно-радикального окисления, препараты Тримедат® и Теоретин® – лекарственные средства, доказавшие свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях, том числе в двойных слепых рандомизированных с плацебо-контролем.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/> [date of access – 01.12.2021].
2. Cabrera Martimbianco A.L., Pacheco R.L., Bagattini A.M., Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(10): e14357. doi: 10.1111/ijcp.14357.
3. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Dec 18. PMID: 33555768 Bookshelf ID: NBK567261.
4. Воробьева О.В. Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19. *Доктор.Ру.* 2021; 5: 13–19. [Vorobieva O.V. Combined therapy of COVID-19 infection consequences. *Doctor.Ru.* 2021; 5: 13–19 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19>.
5. Alabdali A.Y.M., Chinnappan S., Abd Razik B.M. et al. Impact of covid-19 on multiple body organ failure: A review. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 2021; 5(4): 835–44.
6. Li Z., Liu T., Yang N. et al. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. *Front Med.* 2020; 14(5): 533–41. doi: 10.1007/s11684-020-0786-5.
7. Wenting A., Gruters A., van Os Y. et al. COVID-19 neurological manifestations and underlying mechanisms: A scoping review. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 860. doi: 10.3389/fpsy.2020.00860.
8. Boldrini M., Canoll P.D., Klein R.S. How COVID-19 affects the brain. *JAMA Psychiatry.* 2021; 78(6): 682–83. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0500.
9. Rudroff T., Fietsam A.C., Deters J.R. et al. Post-covid-19 fatigue: Potential contributing factors. *Brain Sci.* 2020; 10(12): 1012. doi: 10.3390/brainsci10121012.
10. Ostergaard L. SARS CoV2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID19: Consequences of capillary time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021; 9(3): e14726. doi: 10.14814/phy2.14726.
11. Cardinale V., Capurso G., Ianaro G. Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: A working hypothesis. *Dig Liver Dis.* 2020; 52(12): 1383–89. doi: 10.1016/j.dld.2020.09.009.
12. Mitsuyama K., Tsuruta K., Takedatsu H. et al. Clinical features and pathogenic mechanisms of gastrointestinal injury in COVID-19. *J Clin Med.* 2020; 9(11): 3630. doi: 10.3390/jcm9113630.
13. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021; 70(4): 698–706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
14. Barbara G., Grover M., Bercik P. et al. Rome foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2019; 156(1): 46–58. e7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.

15. Reznikov L.R., Norris M.H., Vashisht R. et al. Identification of antiviral antihistamines for COVID-19 repurposing. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 538: 173–79. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.11.095.
16. Hogan Li R.B., Hogan Iii R.B., Cannon T. et al. Dual-histamine receptor blockade with cetirizine – famotidine reduces pulmonary symptoms in COVID-19 patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020; 63: 101942. doi: 10.1016/j.pupt.2020.101942.
17. Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(6): 603–05. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
18. Galvan-Tejada C.E., Herrera-Garcia C.F., Godina-Gonzalez S. et al. Persistence of COVID-19 symptoms after recovery in Mexican population. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(24): 9367. doi: 10.3390/ijerph17249367.
19. Goertz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020; 6(4): 00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
20. Jennings G., Monaghan A., Xue F. et al. A systematic review of persistent symptoms and residual abnormal functioning following acute COVID-19: Ongoing symptomatic phase vs. post-COVID-19 syndrome. *medRxiv.* 2021. doi: 10.1101/2021.06.25.21259372.
21. Frontera J.A., Yang D., Lewis A. et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci.* 2021; 426: 117486. doi: 10.1016/j.jns.2021.117486.
22. Seeble J., Waterboer T., Hippchen T. et al. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021; ciab611. doi: 10.1093/cid/ciab611. Online ahead of print.
23. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15(3): 869–75. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007.
24. Poyraz B.C., Poyraz C.A., Olgun Y. Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID. *Psychiatry Res.* 2021; 295: 113604. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113604.
25. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A. et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(2): 258–63. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
26. Blackett J.W., Li J., Jodorkovsky D., Freedberg D.E. Prevalence and risk factors for gastrointestinal symptoms after recovery from COVID-19. *Neurogastroenterol Motil.* 2021; e14251. doi: 10.1111/nmo.14251. Online ahead of print.
27. Wankowicz P., Szyllinska A., Rotter I. The impact of the COVID-19 pandemic on psychological health and insomnia among people with chronic diseases. *J Clin Med.* 2021; 10(6): 1206. doi: 10.3390/jcm10061206.
28. Fernandez-de-Las-Penas C., Torres-Machó J., Velasco-Arribas M. et al. Similar prevalence of long-term post-COVID symptoms in patients with asthma: A case-control study. *J Infect.* 2021; 83(2): 237–79. doi: 10.1016/j.jinf.2021.04.034.
29. Malik P., Patel K., Pinto C. et al. Post-acute COVID-19 syndrome and health-related quality of life – a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021; 94(1): 253–62. doi: 10.1002/jmv.27309.
30. Liu K., Zhang W., Yang Y. et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract.* 2020; 39: 101166. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166.
31. Available at: <https://app.magicapp.org/#/guideline/EQpzKn/section/L6qOzj> [date of access – 01.12.2021].
32. Wainwright T.W., Low M. Beyond acute care: Why collaborative self-management should be an essential part of rehabilitation pathways for COVID-19 patients. *J Rehabil Med.* 2020; 52(5): jrm00055. doi: 10.2340/16501977-2685.
33. Clinicaltrials.gov U.S. National Library of Medicine. Available at: <https://clinicaltrials.gov> [date of access – 01.12.2021].
34. Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 2 (31.07.2020). Минздрав России. Доступ: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020_Reab_COVID-19_v1.pdf [дата обращения – 01.12.2021]. [Temporary guidelines. Medical rehabilitation for the new coronavirus infection COVID-19. Version 2 (31.07.2020). Ministry of Healthcare of Russia. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/187/original/31072020_Reab_COVID-19_v1.pdf [date of access – 01.12.2021] (In Russ.)].
35. Малявин А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л. с соавт. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19-инфекцию. Методические рекомендации. *Терапия.* 2020; 55: 1–48. [Malyavin A.G., Adasheva T.V., Babak S.L. et al. Medical rehabilitation of COVID-19-survived patients. Methodological recommendations. *Terapiya = Therapy.* 2020; 55: 1–48 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5suppl.1-48>.
36. Mura C., Preissner S., Nahles S. et al. Real-world evidence for improved outcomes with histamine antagonists and aspirin in 22,560 COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6(1): 267. doi: 10.1038/s41392-021-00689-y.
37. Weinstock L.B., Brook J.B., Walters A.S. et al. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID. *Int J Infect Dis.* 2021; 112: 217–26. doi: 10.1016/j.ijid.2021.09.043.
38. Afrin L.B., Weinstock L.B., Molderings G.J. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis.* 2020; 100: 327–32. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.016.
39. Lam H.Y., Tergaonkar V., Kumar A.P., Ahn K.S. Mast cells: Therapeutic targets for COVID-19 and beyond. *IUBMB Life.* 2021; 73(11): 1278–92. doi: 10.1002/iub.2552.
40. Kazama I. Stabilizing mast cells by commonly used drugs: a novel therapeutic target to relieve post-COVID syndrome? *Drug Discov Ther.* 2020; 14(5): 259–61. doi: 10.5582/ddt.2020.03095.
41. Гушин И.С., Крышень К.Л., Бондаренко А.Б. Противовоспалительная активность противоаллергического препарата теоритина. *Российский аллергологический журнал.* 2021; 2: 20–31. [Gushchin I.S., Kryshen K.L., Bondarenko A.B. Anti-inflammatory activity of the antiallergic drug 7-[4-(4-benzhydrylpiperazinyl-1)butyl]-3-methylxanthine succinate (Theoritin). *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy.* 2021; 2: 20–31 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.36691/RJA1445>.
42. РКИ № 26 (23.01.2017). Многоцентровое, открытое, рандомизированное, сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Теоритин®, таблетки 2 мг, производства ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия, в сравнении с препаратом Эриус®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, производства Шеринг Плау Лабо Н.В., Бельгия, при лечении взрослых пациентов с хронической идиопатической крапивницей. Доступ: <https://grls.rosminzdrav.ru/> [дата обращения – 01.12.2021]. [RCI No. 26 (23.01.2017). Multicenter, open-label, randomized, comparative study to assess the efficacy and safety of Theoritin®, 2 mg tablets, manufactured by Obninsk Chemical-Pharmaceutical Company, Russia, in comparison with Erius®, 5 mg film-coated tablets, manufactured by Schering Plow Labo N.V., Belgium, in the treatment of adult patients with chronic idiopathic urticaria. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> [date of access – 01.12.2021] (In Russ.)].
43. РКИ № 270 (05.06.2018). Многоцентровое, открытое, рандомизированное, сравнительное исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Теоритин®, таблетки 4 мг, производства ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия, в сравнении с препаратом Эриус®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, производства Шеринг Плау

- Лабо Н.В., Бельгия, у взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом. Доступ: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения – 01.12.2021). [RCI No. 270 (05.06.2018). Multicenter, open, randomized, comparative study to assess the efficacy and safety of the drug Theoritin®, 4 mg tablets, manufactured by Obninsk Chemical-Pharmaceutical Company, Russia, in comparison with Erius®, film-coated tablets 5 mg, produced by Schering Plow Labo N.V., Belgium, in adult patients with seasonal allergic rhinitis. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (date of access – 01.12.2021) (In Russ.)].
44. Weston M.C., Peachell P.T. Regulation of human mast cell and basophil function by cAMP. *Gen Pharmacol.* 1998; 31(5): 715–19. doi: 10.1016/s0306-3623(98)00080-9.
 45. Finn D.F., Walsh J.J. Twenty-first century mast cell stabilizers. *Br J Pharmacol.* 2013; 170(1): 23–37. doi: 10.1111/bph.12138.
 46. Bhat J.A., Gupta S., Kumar M. Neuroprotective effects of theobromine in transient global cerebral ischemia-reperfusion rat model. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 571: 74–80. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.07.051.
 47. Seirafianpour F., Mozafarpour S., Fattahiet N. al. Treatment of COVID-19 with pentoxifylline: Could it be a potential adjuvant therapy? *Dermatol Ther.* 2020; 33(4): e13733. doi: 10.1111/dth.13733.
 48. Инструкция по медицинскому применению препарата Нанотропил® Ново. РУ: ЛП-004616. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступ: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения – 01.12.2021). [Instructions for the medical use of the medicinal product Nanotropil® Novo. Registration certificate: ЛП-004616. State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (date of access – 01.12.2021) (In Russ.)].
 49. Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансдачи. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2007; 4: 22–26. [Kovalev G.I., Akharpkina V.I., Abaimov D.A., Firstova Yu.Yu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neurotransmission. *Atmosfera. Nervnyye bolezni = Atmosphere. Nervous Diseases.* 2007; 4: 22–26 (In Russ.)].
 50. Zvejniece L., Svalbe V., Vavers E. et al. S-phenylpiracetam, a selective DAT inhibitor, reduces body weight gain without influencing locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017; 160: 21–29. doi: 10.1016/j.pbb.2017.07.009.
 51. Vaarmann A., Kovac S., Holmstrom K.M. et al. Dopamine protects neurons against glutamate-induced excitotoxicity. *Cell Death Dis.* 2013; 4(1): e455. doi: 10.1038/cddis.2012.194.
 52. Федин А.И., Амчеславская Е.В., Красноперов Е.Н., Белопасова А.В. Применение Фенотропила у больных с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями. *Нервные болезни.* 2010; 3: 22–31. [Fedin A.I., Amcheslavskaya E.V., Krasnoperov E.N., Belopasova A.V. The use of Phenotropil in patients with chronic cerebral ischemia and moderate cognitive impairment. *Nervnyye bolezni = Nervous Diseases.* 2010; 3: 22–31 (In Russ.)].
 53. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции. *Нервные болезни.* 2012; 1: 24–28. [Kadykov A.S., Shakhparonova N.V., Kashina E.M. Asthenic conditions in the clinic of vascular diseases of the brain and the possibility of their correction. *Nervnyye bolezni = Nervous Diseases.* 2012; 1: 24–28 (In Russ.)].
 54. Новикова Л.Б. Влияние Фенотропила на качество жизни больных с цереброваскулярной патологией. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2008; 1: 18–21. [Novikova L.B. Effect of Phenotropil on the quality of life of patients with cerebrovascular pathology. *Atmosfera. Nervnyye bolezni = Atmosphere. Nervous Diseases.* 2008; 1: 18–21 (In Russ.)].
 55. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 767–83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
 56. Кукес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г. с соавт. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID. *ПМЖ.* 2020; 4: 244–247. [Kukes V.G., Parfenova O.K., Sidorov N.G. et al. Oxidative stress and inflammation in COVID-19 pathogenesis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2020; 4: 244–247 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247>.
 57. Инструкция по медицинскому применению препарата Этоксидол®. РУ: ЛП-002227. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступ: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения – 01.12.2021). [Instructions for the medical use of the medicinal product Ethoxidol®. Registration certificate: ЛП-002227. State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (date of access – 01.12.2021) (In Russ.)].
 58. И.В. Кукес, Ж.М. Салмаси, К.С. Терновой с соавт. Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций. *Медицинский совет.* 2021; 12: 72–88. [Kukes I.V., Salmasi J.M., Ternovoy K.S. et al. Prerequisites for the creation of an atlas of postcovid inflammation as a way of personalized pharmacotherapy, as well as predicting and preventing organ and systemic dysfunctions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021; 12: 72–88 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-72-88>.
 59. Боголепова А.Н., Коваленко Е.А., Махнович Е.В., Осиновская Н.А. Оценка эффективности применения препарата Этоксидол у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 9: 31–37. [Bogolepova A.N., Kovalenko E.A., Makhnovich E.V., Osinovskaya N.A. The assessment of the efficacy of Ethoxidol treatment in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2021; 9: 31–37 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112109131>.
 60. Итоги исследования отечественного препарата, антиоксиданта II поколения – Этоксидола. Под ред. Арчакова А.И., Кукуса В.Г., Дмитриева Д.А. М.: МАКФИФ. 2014; 90 с. [Results of a study of a domestic drug, an antioxidant of the second generation – Ethoxidol. Ed. by Archakov A.I., Kukes V.G., Dmitriev D.A. Moscow: MAKFI. 2014; 90 pp. (In Russ.)].
 61. Кукес В.Г., Парфенова О.К., Романов Б.К. с соавт. Механизм действия Этоксидола на показатели окислительного стресса при сердечной недостаточности и гипертонии. *Современные технологии в медицине.* 2020; 2: 67–73. [Kukes V.G., Parfenova O.K., Romanov B.K. et al. The mechanism of action of Ethoxidol on oxidative stress indices in heart failure and hypotension. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine.* 2020; 2: 67–73 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17691/stm2020.12.2.08>.
 62. Инструкция по медицинскому применению препарата Тералиджен®. РУ: ЛП-000642. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступ: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения – 01.12.2021). [Instructions for the medical use of the medicinal product Teralygen®. Registration certificate: ЛП-000642. State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (date of access – 01.12.2021) (In Russ.)].
 63. Аведисова А.С. (под редакцией), Шаповалов Д.Л. (составитель). Применение нейролептика Алимемазина (Тералиджен) в лечении психических расстройств. Информационно-методические материалы. Воронеж. 2017; 1–18. [A.S. Avedisova (edited by), D.L. Sharovalov (compiler). The use of the neuroleptic Alimemazine (Teralign) in the treatment of mental disorders. Information and methodological materials. Voronezh. 2017; 1–18 (In Russ.)].
 64. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Алимемазин: обзор применения. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2016; 6: 10–20. [Bekker R.A., Bykov Yu.V. Alimemazine: a review. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2016; 6: 10–20 (In Russ.)].

65. Сиволап Ю.П. Систематика и лечение тревожных расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 7: 121–127. [Sivolap Yu.P. Systematics and treatment of anxiety disorders. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2020; 7: 121–127 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro2020120071121>.
66. Бухтояров О.В., Самарин Д.М. Антилетальная терапия COVID-19 для амбулаторного лечения в домашних условиях. European Journal of Medical and Health Sciences. 2021; 4: 1–8. [Bukhtoyarov O.V., Samarina D.M. Anti-lethal COVID-19 therapy for outpatient home care. European Journal of Medical and Health Sciences. 2021; 4: 1–8 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24018/ejmed.2021.3.4.960>.
67. Yang L., Pei R.J., Li H. et al. Identification of SARS-CoV-2 entry inhibitors among already approved drugs. Acta Pharmacol Sin. 2020; 42(8): 1347–53. doi: 10.1038/s41401-020-00556-6.
68. Бухтояров О.В., Самарин Д.М. Опыт сочетанного применения Ронколейкина и Виферона в лечении больных COVID-19. Терапевт. 2021; 2: 57–69. [Bukhtoyarov O.V., Samarina D.M. The experience of the combined use of Roncoleukin® and Viferon® in the treatment of patients with COVID-19. Terapevt = Therapist. 2021; 2: 57–69 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33920/MED-12-2102-07>.
69. Инструкция по медицинскому применению препарата Гипоксен®. РУ: Р N001939/02. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступ: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения – 01.12.2021). [Instructions for the medical use of the medicinal product Hypoxene®. Registration certificate: P N001939/02. State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (date of access – 01.12.2021) (In Russ.)].
70. Смирнов В.С., Кузьмич М.К. Гипоксен. СПб: ФАРМиндекс. 2001; 67 с. [Smirnov V.S., Kuzmich M.K. Hypoxene. Saint Petersburg: PHARMindex. 2001; 67 pp. (In Russ.)].
71. Игнатьев В.А., Петрова И.В., Цветкова Л.Н. Опыт применения Гипоксена (олифена) в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого и тяжелого течения. Terra medica. 2010; 3: 19–24. [Ignatiev V.A., Petrova I.V., Tsvetkova L.N. Experience of using Hypoxen (olifen) in the treatment of patients with moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. Terra medica. 2010; 3: 19–24 (In Russ.)].
72. Горошко О.А., Кукуес В.Г., Прокофьев А.Б. с соавт. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 4–5: 905–912. [Goroshko O.A., Kukues V.G., Prokofiev A.B. et al. Clinico-pharmacological aspects of application of antioxidant drugs. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research. 2016; 4–5: 905–912 (In Russ.)].
73. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тримедат®. РУ: ЛП-002527. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступ: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения – 01.12.2021). [Instructions for the medical use of the medicinal product Trimebat®. Registration certificate: ЛП-002527. State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (date of access – 01.12.2021) (In Russ.)].
74. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 8: CD003460. doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub3.
75. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H. et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2017; 17(1): 83. doi: 10.1186/s12876-017-0639-0.
76. Андреев Д.Н., Маев И.В. Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний ЖКТ и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование. Терапевтический архив. 2021; 8: 897–903. [Andreev D.N., Maev I.V. Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive. 2021; 8: 897–903 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200919>.
77. Кардашева С.С., Картавенко И.М., Максимова Н.Б. с соавт. Эффективность тримебутина малеата в лечении пациентов с функциональной диспепсией: результаты наблюдательного исследования TREND. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 5: 67–76. [Kardasheva S.S., Kartavenko I.M., Maksimova N.B. et al. Efficacy of trimebutine maleate (Trimebat®) in the treatment of patients with functional dyspepsia: results of the TREND observational study. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018; 5: 67–76 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-67-76>.
78. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M. et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. Mymensingh Med J. 2014; 23(1): 105–13.
79. Ogawa N., Nakajima S., Tamada K. et al. Trimebutine suppresses Toll-like receptor 2/4/7/8/9 signaling pathways in macrophages. Arch Biochem Biophys. 2021; 711: 109029. doi: 10.1016/j.abb.2021.109029.
80. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15(3): 355–61. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x.
81. Ivashkin V., Drapkina O.M., Poluektova E.A. et al. The effect of a multistrain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: A randomized, simple-blind, placebo-controlled trial. Am J Clin Med Res. 2015; 3(2): 18–23. doi: 10.12691/ajcmr-3-2-1.
82. Типикина М.Ю. Оценка роли воспалительных и микробиологических изменений при синдроме раздраженного кишечника у детей. Диссертация. 2014. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. [Tikipkina M.Yu. Assessment of the role of inflammatory and microbiological changes in irritable bowel syndrome in children. Thesis. 2014. Saint Petersburg State Pediatric Medical University (In Russ.)].

Поступила/Received: 14.08.2021

Принята в печать/Accepted: 06.12.2021



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Андрей Георгиевич Малявин, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: maliavin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6128-5914

ABOUT THE AUTHOR:

Andrei G. Malyavin, MD, professor, professor of the Department of phthisiology and pulmonology of the faculty of general medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/2 Losinoostrovskaya Str. E-mail: maliavin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6128-5914