

Современные аспекты лечения аллергического ринита

С.А.Карпищенко[✉], О.М.Колесникова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

[✉]karpishchenkos@mail.ru

Аннотация

Аллергический ринит (АР) – широко распространенное заболевание, его встречаемость наблюдается от 17 до 40% населения разных стран. АР негативно влияет на качество жизни пациентов и часто ассоциируется с астмой. Современная стратегия лечения АР основана на 3 принципах: устранения контакта с аллергеном, фармакотерапии и иммунотерапии. Антигистаминные препараты II поколения как представители фармакотерапии применяются на всех ступенях лечения АР из-за своей высокой терапевтической эффективности и оказывают не только противоаллергическое, но и противовоспалительное действие. В статье сделан сравнительный обзор эффективности антигистаминных препаратов II поколения между собой и в сравнении с антилейкотриеновыми препаратами. Несмотря на наличие эффективных лекарств для лечения АР, существует доля пациентов, на которых терапия не оказывает должного действия. В настоящее время идут поиски новых препаратов и/или способов доставки «старых» лекарств, которые бы обеспечили улучшение клинического течения АР. На первый взгляд, интраназальное введение препаратов сочетает в себе хороший профиль безопасности с эффективностью. Однако в контексте «точной медицины» после определения молекулярной мишени один препарат может оказывать влияние на большее число заболеваний или симптомов одного заболевания. С этой точки зрения предпочтительнее использовать один системный препарат для купирования многообразий аллергической реакции.

Ключевые слова: аллергический ринит, антигистаминные препараты, эбастин, стандарты.

Для цитирования: Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Современные аспекты лечения аллергического ринита. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 70–74. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190271

Review

New aspects of allergic rhinitis treatment

Sergei A. Karpishchenko[✉], Olga M. Kolesnikova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

[✉]karpishchenkos@mail.ru

Abstract

Allergic rhinitis is a worldwide disease, which occurred from 17% to 40% of the population in different countries. Allergic rhinitis affects negative on the quality of patient's life and is often associated with asthma. Modern strategy for the treatment of allergic rhinitis based on three principles: the elimination of contact with the allergic agent, pharmacotherapy and immunotherapy. The second generation of the antihistamines drugs, as a representative of pharmacotherapy, are used at all stages of the allergic rhinitis treatment due to their high therapeutic efficacy and have not only anti-allergic, but also anti-inflammatory effect. In this article provides a comparative review of the effectiveness of second-generation antihistamines drugs among themselves and in comparison with antileukotriene medications. Although the availability of effective drugs for allergic rhinitis treatment, there is some kind of patients who had no effect from drugs. At the recent time, there are some searches for a new drugs and / or delivery methods for "known" drugs that would improve allergic rhinitis treatment. At first sight, intranasal using of drugs combines a good safety with high efficiency. However, after determining the molecular goal, one drug can affect a greater number of diseases or symptoms. From this point of view, it is preferable to use one systemic drug for stopping the variations of an allergic reaction.

Key words: allergic rhinitis, antihistamines, ebastine, standards.

For citation: Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. New aspects of allergic rhinitis treatment. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 70–74. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190271

Аллергический ринит (АР) представляет собой ряд клинических симптомов, вызванных развитием IgE-опосредованной воспалительной реакции слизистой оболочки полости носа. Это заболевание встречается примерно у 17–29% жителей Европы [1]. Согласно информации Всемирной организации здравоохранения, у 40% населения Германии встречаются симптомы аллергии, в Дании и Канаде аллергия наблюдается у 30% населения. По данным Института иммунологии Российской Федерации, различные формы аллергии присутствуют у 17–30% жителей России [2]. АР часто ассоциируется с астмой [3], оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов [4].

С проявлениями «аллергии» врачи, целители, знахари столкнулись много веков назад. Гиппократ в V в. уже описывал «странные» кожные реакции и реакцию желудочно-кишечного тракта у некоторых людей в ответ на прием определенной пищи. Арабский медик Авиценна только спустя тысячелетие открыл «весенний насморк», который появлялся в период цветения растений. Лечил он данную болезнь мумие, принимая его внутрь или намазывая нос. Однако термин «аллергия» появился только в начале XX в., в 1906 г., когда австрийский врач Клеманс заметил необычные реакции у некоторых детей на введение противодифтерийной сыворотки и назвал это явление «аллергией» (от греч. allos – другой и ergia – способность к действию) [5]. Главный медиатор аллергических заболеваний – гистамин, был открыт в 1910 г., с этого периода начались

работы по созданию лекарственных препаратов против аллергии. Только в 1936 г. были открыты антигистаминные препараты (АГП) I поколения. Первые представители АГП были слишком токсичны и имели выраженные побочные эффекты. Главным недостатком, в ряде случаев, применения АГП I поколения является развитие седативного эффекта, рассеянность внимания, вялость, сухость во рту, задержка мочеиспускания, тахикардия. В 1980-е годы были синтезированы АГП II поколения, а затем и АГП III поколения, которые обладают некоторым преимуществом перед препаратами I поколения: практически не оказывают влияния на центральную нервную систему, вызывая седативный эффект; действие препарата достигает 24 ч, не вызывая привыкания при длительном применении.

С расширением понимания механизмов развития аллергического воспаления в арсенале противоаллергических средств появляются новые препараты. В настоящее время лечение АР включает в себя сочетание различных стратегий, начиная от избегания контактов с аллергеном, иммунотерапию, АГП, кортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), назначение кромонов.

Несмотря на наличие устоявшихся эффективных терапевтических стратегий по лечению АР, существует доля пациентов, на которых терапия не оказывает должного действия. Это связано с развитием ряда побочных эффектов от терапии, плохой приверженности пациента лече-

нию, но и от незнания или недопонимания лечащим врачом современных рекомендаций по лечению АР [6].

В работе G.Сaпoпiсa и соавт., были проанализированы ответы опросников врачей и фармацевтов, которые лечили пациентов с АР [7]. В анкетах были вопросы, касающиеся диагностики и лечения АР. Выявлено, что 68% пациентов с АР лечатся у врачей общей практики. Три наиболее часто встречаемых симптома у больных с АР, на которые ориентировались врачи общей практики, были ринорея в 64%, чиханье в 57%, затруднение носового дыхания в 49%. Фармацевты, рекомендуя те или иные препараты от аллергии, основывались на симптомах со стороны глаз (слезотечение, гиперемию конъюнктивы), которые наблюдали у 54% пациентов с симптомами аллергии. Врачи общей практики оценивали негативное влияние симптомов АР на повседневную жизнь у 62% пациентов. Почти 1/2 врачей общей практики (49%) и 87% фармацевтов не знали рекомендации по лечению АР, изложенные в национальных руководствах и АRIA (Аллергический ринит и его влияние на астму). Наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения пациентов с АР врачами общей практики были мометазона фуроат, дезлоратадин и эбастин, в 21% рекомендовалось гомеопатическое лечение. При среднетяжелых и тяжелых формах АР врачи общей практики назначали монотерапию АГП в 37% случаев и не меняли терапию в течение всего периода лечения в 78% случаев. Фармацевты рекомендовали АГП для 56% покупателей, которые обращались за советом, и назальные деконгестанты – для 21%. Симптомы АР оценивали как негативно влияющие на повседневную жизнь 57% пациентов. Пациенты с АР в 55% случаях сообщили об использовании нескольких методов лечения, а 43% не были удовлетворены или слабо довольны эффектом от лечения; 45% опрошенных пациентов с АР надеялись на значительное уменьшение симптомов от рекомендованного лечения, в то время как 22% – на окончательное излечение. Многие пациенты с АР (61%) были обеспокоены своим здоровьем и возможностью ухудшения симптомов.

Таким образом, несмотря на широко известное заболевание АР, осведомленность пациентов, фармацевтов и врачей о принципах терапии и существовании новых методов лечения должна поддерживаться различными видами средств массовой информации.

Современная стратегия лечения АР основана на 3 принципах [1]:

- 1) устранения контакта с аллергеном;
- 2) фармакотерапии;
- 3) иммунотерапии.

Первым шагом при лечении пациентов с АР является исключение воздействия аллергенов и других пусковых факторов. Тем не менее полная экологическая изоляция или предотвращение контакта с аллергенами не всегда возможны.

Создание механического барьера для слизистой оболочки полости носа может помочь избежать или уменьшить контакт с аллергеном. Применение интраназального порошка целлюлозы создает непроницаемый барьер, который препятствует связыванию аллергенов с клетками слизистой оболочки, тем самым предотвращая высвобождение вазоактивных веществ из клеток слизистой оболочки и последующие иммунологические реакции. В ряде работ по оценке эффективности назального порошка целлюлозы в сравнении с интраназальным глюкокортикостероидом (инГКС) обнаружено, что первый устранял не только симптомы со стороны носа, но и со стороны глаз, уменьшая слезотечение и гиперемию, в то время как инГКС не оказывал влияния на глазные симптомы. Орошения полости носа изотоническими растворами «смывают» аллергены со слизистой оболочки полости носа, предотвращая развитие тяжелой аллергической реакции.

Принципы фармакотерапии АР на основании рекомендаций ARIA-2016 [8] Principles of pharmacotherapy allergic rhinitis based on the ARIA-2016 guidelines [8]			
Фармакотерапия			
Базисная терапия			
1-я ступень (выбрать 1)	2-я ступень (выбрать 1)	3-я ступень (комбинация с ИНГКС 1 или несколько)	4-я ступень (специализированная помощь)
АГП II поколения перорально Интраназальный АГП II Интраназальные кромоны АЛТР	инГКС (предпочтительно) Интраназальный АГП II АГП II перорально АЛТР	Интраназальный АГП II АГП II перорально АЛТР	Рассмотреть терапию омализумабом тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Терапия «по потребности»			
Деконгестанты (пероральные или назальные) короткими курсами Антихолинергические средства		Пероральные глюкокортикостероиды	
До перехода на следующую ступень пересмотреть диагноз и/или приверженность лечению, коморбидные состояния или анатомические особенности			

Принципы фармакотерапии определяются видом ринита (интермиттирующий, персистирующий), его тяжестью, а у детей еще и возрастными особенностями. В ARIA-2016 отдельно оговаривается, что представленные рекомендации адресованы преимущественно больным со среднетяжелым/тяжелым АР.

АГП II поколения применяются на всех ступенях лечения АР, из-за своей высокой терапевтической эффективности оказывают не только противоаллергическое, но и противовоспалительное действие. Ряд авторов рассматривают АГП как лечение 1-й линии [9, 10].

Несмотря на четкие рекомендации о лечении АР АГП II поколения, существует ряд врачей, которые назначают АГП I поколения, оказывающие противоаллергический эффект, не уступающий АГП II поколения, но имеющие ряд побочных эффектов, зачастую несовместимых с повседневной деятельностью. В литературе описаны случаи передозировки АГП преимущественно I поколения. АГП II поколения за счет своей низкой растворимости в липидах не проникают через гематоэнцефалический барьер, практически не оказывают седативного эффекта. Риск передозировки АГП II поколения сведен к минимуму, но может быть связан с развитием таких побочных реакций, как тахикардия, головная боль, головокружение, олигурия и расстройства желудочно-кишечного тракта [11]. Эти симптомы объясняются тем фактом, что АГП II поколения метаболизируются в печени цитохромом P450. Побочные эффекты от приема АГП II поколения могут развиваться по двум сценариям: от передозировки, когда в крови может повышаться концентрация терфенадина и при совместном приеме с препаратами, которые способны ингибировать цитохром P450 (например, эритромицин и кетоконазол). Из АГП II поколения фексофенадин и эбастин не оказывают седативного эффекта даже при дозировках, превышающих рекомендуемые. Лоратадин и дезлоратадин не являются седативными в рекомендуемых дозах, но могут вызывать седативный эффект в более высоких дозах. Цетиризин и левоцетиризин имеют больший седативный потенциал, чем другие АГП II поколения [12]. Одним из современных АГП II поколения является эбастин: практически лишен влияния на холинорецепторы, не оказывает влияния на изменение артериального давления, не меняет частоту сокращений сердца и не сказывается на слюноотделении. Применение эбастина в дозировке 10 мг обладает меньшим терапевтическим эффектом, чем цетиризин и терфенадин [13], и большей эффективностью, чем фексофенадин и лоратадин. Таблетка эбастина 20 мг оказывает более высокую эффективность по сравнению с цетиризином (10 мг) или лоратадином (10 мг) [14]. A. Moss и соавт. не показали клинически значимых влияний на интервал QT на электрокардиографии при использовании рекомендуемой дозы эбастина 10 и 20 мг/сут у взрослых. Кроме

того, при совместном использовании эбастина в терапевтических дозах с кетоконазолом или эритромицином клинически значимого влияния на интервал QT на электрокардиографии выявлено не было [15]. Клинически значимых изменений и развития побочных эффектов не наблюдалось и при превышении дозировки эбастина в 3 раза (60 мг/сут) при 7-дневном и разовом приеме эбастина 100 мг [16]. Препараты эбастина рекомендуется назначать с 12 лет, однако эффективность и безопасность этого средства не были изучены в многоцентровых исследованиях с участием детей младше 12 лет. L. Pесогаго и соавт. наблюдали ребенка в возрасте 3 года 8 мес, 14,5 кг, который однократно проглотил дозу эбастина 60 мг. У малыша после проглатывания 6 таблеток эбастина 10 мг мать отмечала только сонливость в течение 20 мин, после чего ребенок был без признаков вялости, усталости. За время наблюдения за ребенком у него не выявлено каких-либо неврологических, кардиореспираторных и гастроэнтерологических симптомов [17].

В настоящее время для лечения АР широко используется препарат ЭСПА-БАСТИН®, содержащий в качестве действующего вещества эбастин. Данный препарат выпускается в двух дозировках – 10 и 20 мг. Взрослым и детям старше 12 лет рекомендуется начинать терапию с дозы 10 мг/сут, назначая препарат ЭСПА-БАСТИН® 10 мг по 1 таблетке в сутки. При недостаточной эффективности рекомендуется использовать двойную дозу, т.е. препарат ЭСПА-БАСТИН®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг по 1 таблетке в сутки (20 мг/сут). Прием ЭСПА-БАСТИНА совместим с теофилином, непрямые антикоагулянтами, циметидином, диазепамом, этанолом и этанолсодержащими препаратами. В терапевтических дозах не влияет на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами.

Для лечения АР помимо АГП широко используются инГКС: мометазона фураат, будесонид, беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат. Гидрокортизон, преднизолон и дексаметазон не должны применяться интраназально, так как для них характерна очень высокая биодоступность, что может вызвать при длительной терапии характерные для системной глюкокортикоидной терапии побочные явления. Назальные глюкокортикостероиды оказывают десенсибилизирующее и противовоспалительное действие – уменьшают секрецию желез слизистой оболочки, тканевой отек, снижают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям, т.е. воздействуют и на неспецифическую назальную гиперреактивность. Интраназальная глюкокортикостероидная терапия широко применяется для лечения АР, идиопатических ринитов и полипов полости носа, иногда в дополнение с краткими курсами системной глюкокортикоидной терапии. Назальные глюкокортикостероиды плохо растворимы в небольшом

объеме назальной жидкости, что приводит к отсроченному началу их действия. При назальном применении глюкокортикостероидов их нахождение в полости носа составляет около 15 мин [18], далее часть дозировки оседает в глотке, проглатывается и всасывается в кишечнике (более 50% от введенной дозы), часть всасывается в кровь со слизистой оболочки носа. Важной фармакокинетической характеристикой топических стероидов является биодоступность при интраназальном приеме. Эти показатели во многом определяют терапевтический индекс глюкокортикостероидов, т.е. отношение их местной противовоспалительной активности и возможного системного действия. Современные препараты этой группы (флутиказон и мометазон) имеют самую низкую биодоступность, которая составляет менее 2% и менее 0,1% соответственно.

Иногда на фоне течения круглогодичного АР происходит инфицирование риновирусом, что зачастую воспринимается пациентами как обострение АР. Под действием риновируса на слизистую оболочку полости носа у аллергиков наблюдается повышение выработки специфических IgE, что усиливает аллергическое воспаление [19]. Такой группе пациентов начинать лечение обострения АР целесообразно с АГП, так как инГКС, согласно инструкции, не показаны при острой вирусной инфекции.

Назальные кромоны не назначаются для снятия симптомов АР, они назначаются профилактически, за 10–14 дней до сезона цветения, для того чтобы уменьшить клинические проявления АР.

АГП и АЛТР широко назначаются для лечения АР. Во время развития аллергической реакции происходит выработка не только гистамина, но и лейкотриенов, а гистамин играет ключевую роль в развитии аллергического воспаления. Однако в клинических рекомендациях 2015 г. рекомендовано не назначать антилейкотриеновые препараты для лечения АР как препараты 1-й линии [20]. По исследованию C. Wei выявлено, что антилейкотриеновые препараты оказывают существенное влияние на улучшение качества жизни у пациентов с АР, но менее выражено, чем системные АГП. Антилейкотриеновые препараты имеют небольшое преимущество перед системными антигистаминными препаратами в облегчении ночных симптомов аллергии. Наилучший эффект по облегчению симптомов АР наблюдался при комбинации АГП и антилейкотриеновых препаратов [21].

Терапия омализумабом может быть рекомендована для лечения тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой (омализумаб в настоящее время не одобрен для терапии изолированного АР).

Иммунотерапия АР заключается в виде специфической вакцинации аллергенами, при этом именно в детском возрасте ей отводится приоритетное место, так как, начатая в раннем возрасте, она способна принципиально изменить характер реагирования ребенка на потенциальные аллергены. В настоящее время стимулирующая иммунотерапия вводится сублингвально или подкожно.

Несмотря на наличие эффективных лекарств для лечения АР, существует доля пациентов, которые плохо поддаются терапии. В настоящее время идут поиски новых препаратов и/или способов доставки «старых» лекарств,

которые бы обеспечили улучшение клинического течения АР [18]. На первый взгляд, интраназальное введение препаратов сочетает в себе хороший профиль безопасности с эффективностью. Однако в контексте «точной медицины» после определения молекулярной мишени один препарат может оказывать влияние на большее число заболеваний или симптомов одного заболевания. С этой точки зрения предпочтительнее использовать один системный препарат для купирования многообразий аллергической реакции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Brozek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (4): 950–8.
- <http://www.whogis.com/gho/ru/>
- Compalati E, Ridolo E, Passalacqua G et al. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6 (3): 413–23.
- Baiardini I, Braidò F, Tarantini F et al. ARIA-suggested drugs for allergic rhinitis: what impact on quality of life? A GA2LEN review. *Allergy* 2008; 63 (6): 660–9.
- Антонов В.Б., Медведова Т.В., Соболев А.В. Микогенные аллергии. *Аллергология*. 1998; 2: 23–6. [Antonov V.B., Medvedeva T.V., Sobolev A.V. Mikogennyye allergii. *Allergologia*. 1998; 2: 23–6 (in Russian).]
- Карпищенко С.А., Рябова М.А., Лаврова О.В. и др. К вопросу о дифференциальной диагностике воспалительной патологии верхних дыхательных путей у беременных. *Folia Otorhinolaryngologicae et Pathologiae Respiratoriae*. 2017; 23 (2): 20–2. [Karpishchenko S.A., Riabova M.A., Lavrova O.V. et al. K voprosu o differentsial'noi diagnostike vospalitel'noi patologii verkhnikh dykhatel'nykh putei u beremennykh. *Folia Otorhinolaryngologicae et Pathologiae Respiratoriae*. 2017; 23 (2): 20–2 (in Russian).]
- Canonica G, Triggiani M, Senna G. *Clin Mol Allergy* 2015; 13: 25. DOI: 10.1186/s12948-015-0029-5
- Белан Э.Б., Садчикова Т.Л. Аллергический ринит: современные подходы к диагностике и лечению. *Лекарственный вестн.* 2017; 3 (67). Т. 11: 3–11. [Belan E.B., Sadchikova T.L. Allergicheskii rinit: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniiu. *Lekarstvennyi vestn.* 2017; 3 (67). Т. 11: 3–11 (in Russian).]
- Bousquet J, Dahl R, Khaltaev N. GARD (Global alliance against chronic respiratory diseases). *Rev Maladies Respiratoires* 2006; 23 (4): 73–5. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01640.x
- Pawankar R. Allergic diseases and asthma: A global public health concern and a call to action. *World Allergy Organization J* 2014; 7 (1): 12. DOI: 10.1186/1939-4551-7-12
- Thomas SHL. Antihistamine poisoning. *Medicine* 2012; 40: 109–10.
- Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic. *Allergy, Asthma Immunol Res* 2011; 3 (3): 148. DOI: 10.4168/air.2011.3.3.148
- Grant JA, Danielson L, Rihoux JP, DeVos C. A double-blind single dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinestine, fexofenadine, terfenadine and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects. *Allergy* 1999; 54: 700–7.
- Gispert J, Antonijano R, Barbanjo M et al. Efficacy of ebastine, cetirizine, and loratadine in histamine cutaneous challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 259–64.
- Moss AJ, Chaikin P, Garcia JD et al. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Suppl. 3): 200–5.
- Gillen MS, Miller B, Chaikin P, Morganroth J. Effects of supratherapeutic doses of ebastine and terfenadine on the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 201–4.
- Pecoraro L, Paiola G, Pietrobelli A. Ebastine overdose in a child. *Clin Case Rep* 2017; 5 (4): 403–5. DOI: 10.1002/ccr.3.845
- Heffler E, Brussino L, Giacco S. New drugs in early-stage clinical trials for allergic rhinitis *Expert Opin Investig Drugs* 2019; 28 (3): 267–73. DOI: 10.1080/13543784.2019.1571581
- Hamed A, Preston D, Eschenbacher W. Nasal IgE Production in Allergic Rhinitis: Impact of Rhinovirus Infection *Clin Exp Allergy*. 2019. DOI: 10.1111/cea.13372
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY et al. Guideline Otolaryngology Development Group, Clinical practice guideline: allergic rhinitis, Otolaryngol. *Head Neck Surg* 2015; 152: S1–43.
- Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother* 2016; 83: 989–97.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

Колесникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: olga_lozo@mail.ru;

Sergei A. Karpishchenko – D. Sci. (Med.), Full Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

Olga M. Kolesnikova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: olga_lozo@mail.ru