

# CONSILIUM MEDICUM

Том 24, №12, 2022

VOL. 24, No. 12, 2022

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

## SELECTED ISSUES OF CLINICAL MEDICINE

Алгоритмы ведения пациентов  
с тяжелыми формами гриппа A/H1N1

Обновленные рекомендации  
Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса  
по лечению инфекции *Helicobacter pylori*

Препараты урсодезоксихолевой кислоты  
в растворении билиарного сладжа

Влияние ожирения и социодемографических  
факторов на хроническую боль

Влияние спорта на нормальное функционирование  
предстательной железы

Стеноз ствола левой коронарной артерии  
при идиопатической легочной гипертензии

Роль интерлейкина-6 в развитии  
сердечно-сосудистых заболеваний

Направления нейрореабилитации пациентов  
с синдромом афазии в зависимости от периода  
восстановления

Атопические заболевания и онкопатология.  
Что общего?

# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)  
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 24, №12, 2022

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

## Главный редактор журнала:

**Фомин Виктор Викторович,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,

Первый Московский государственный

медицинский университет

им. И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет),

Москва, Россия

## Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2022, том 24, №12

**Насонов Евгений Львович,**

академик РАН, д.м.н., профессор,

Научно-исследовательский институт

ревматологии им. В.А. Насоновой,

Москва, Россия

**Яхно Николай Николаевич,**

академик РАН, д.м.н., профессор,

Первый Московский государственный

медицинский университет им. И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет),

Москва, Россия

**Пушкарь Дмитрий Юрьевич,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Московский

государственный медико-стоматологический

университет им. А.И. Евдокимова,

Москва, Россия

**Авдеев Сергей Николаевич,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Научно-

исследовательский институт пульмонологии,

Москва, Россия

**Мартынов Анатолий Иванович,**

академик РАН, д.м.н., профессор,

Московский государственный

медико-стоматологический университет

им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

**Маев Игорь Вениаминович,**

академик РАН, д.м.н., профессор,

Московский государственный медико-

стоматологический университет

им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

**Ткачева Ольга Николаевна,**

д.м.н., профессор, Российский

геронтологический научно-клинический центр,

Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 42 000 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: [consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2022 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

**ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»**

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: [omnidocctor.ru](http://omnidocctor.ru)

Коммерческий отдел

E-mail: [sales@omnidocctor.ru](mailto:sales@omnidocctor.ru)

Наталья Лазарева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

[n.lazareva@omnidocctor.ru](mailto:n.lazareva@omnidocctor.ru)

Работа с подписчиками:

[subscribe@omnidocctor.ru](mailto:subscribe@omnidocctor.ru)

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,  
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@omnidocctor.ru](mailto:editor@omnidocctor.ru)

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва,

Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM  
MEDICUM

OmniDoctor.ru

# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)  
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 24, NO. 12, 2022

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

## Editor-in-Chief:

**Victor V. Fomin,**

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Editorial Board, Consilium Medicum, 2022, Volume 24, No. 12

**Evgenii L. Nasonov,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

**Nikolai N. Iakhno,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Dmitrii Yu. Pushkar,**

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**Sergei N. Avdeev,**

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

**Anatoliy I. Martynov,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**Igor V. Maev,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**Olga N. Tkacheva,**

M.D., Ph.D., Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 42 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2022.

## PUBLISHER:

**CONSILIUM MEDICUM**

**Address:** P.O. box 106,  
Moscow, Russia

**Website:** [omnidocctor.ru](http://omnidocctor.ru)

## Sales Department

**E-mail:** [sales@omnidocctor.ru](mailto:sales@omnidocctor.ru)

Natalia Lazareva

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

[n.lazareva@omnidocctor.ru](mailto:n.lazareva@omnidocctor.ru)

## Subscription:

[subscribe@omnidocctor.ru](http://subscribe@omnidocctor.ru)

## EDITORIAL OFFICE

**Address:** 13k1 Alabiana st.,  
Moscow, Russia

**Phone:** +7 (495) 098-03-59

**E-mail:** [editor@omnidocctor.ru](mailto:editor@omnidocctor.ru)

## Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

## Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

## Literary editor-proofreader:

Mariia Manziuk

## Design and Layout:

Sergey Sirotnin

## Printing House:

Radugaprint  
28A Varshavskoe hw,  
Moscow, Russia



**CONSILIUM  
MEDICUM**

**OmniDoctor.ru**

**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ**

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

**ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ**

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Косьяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)  
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)  
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)  
Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ**

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)  
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Омск)  
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)  
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)  
Погожева А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ**

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ**

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)  
Гаджигорова А.Г., д.м.н. (Москва)  
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)  
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)  
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ**

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**КАРДИОЛОГИЯ**

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)  
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА**

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

**НЕВРОЛОГИЯ**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**НЕФРОЛОГИЯ**

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)  
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)

Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)  
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Секачева М.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)  
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)  
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)  
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**РЕВМАТОЛОГИЯ**

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

**РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ**

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

**УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ**

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)  
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**ФТИЗИАТРИЯ**

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

**ХИРУРГИЯ**

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY**

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**OTORHINOLARYNGOLOGY**

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTERNAL MEDICINE**

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)  
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oksana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GASTROENTEROLOGY**

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GERONTOLOGY AND GERIATRICS**

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**DERMATOVENEROLOGY**

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)  
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Olga Iu. Olishova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTENSIVE THERAPY**

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)  
 Leonid E. Tsyppin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY**

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**CARDIOLOGY**

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)  
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**DIAGNOSTIC RADIOLOGY**

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEUROLOGY**

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEPHROLOGY**

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)  
 Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ONCOLOGY**

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nikolai A. Ognereubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)

Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**PULMONOLOGY**

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)  
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**RHEUMATOLOGY**

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOVASCULAR SURGERY**

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**UROLOGY AND ANDROLOGY**

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)  
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PHTHISIOLOGY**

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**SURGERY**

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Magomed D. Dibirv, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOCRINOLOGY**

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

# Содержание

МЕТОДИЧЕСКИЕ И НОРМАТИВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

**Алгоритмы ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа А/Н1N1:  
от диагностики до методов респираторной поддержки. Методические рекомендации**

С.Н. Авдеев, А.А. Зайцев, К.В. Жданов, М.Б. Паценко, С.А. Чернов, В.В. Стец, Н.П. Потехин, А.А. Серговец,  
Д.В. Давыдов, Е.В. Крюков, В.А. Чернецов

843

ОБЗОР

**Обновленные рекомендации Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса  
по лечению инфекции *Helicobacter pylori***

С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко

851

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты  
и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ**

Ю.А. Кучерявый, С.В. Черемушкин

860

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Влияние ожирения и социодемографических факторов на хроническую боль  
(когортное исследование в общеврачебной практике)**

Т.Е. Морозова, О.В. Воробьева, А.А. Герцог

865

ОБЗОР

**Влияние спорта на нормальное функционирование предстательной железы**

А.В. Ершов

871

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Стеноз ствола левой коронарной артерии при идиопатической легочной гипертензии. Клинический случай**

С.Н. Иванов, А.Г. Едемский, О.Я. Васильцева, А.М. Чернявский, М.В. Калашникова, С.В. Селецкая

876

ОБЗОР

**Роль интерлейкина-6 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний**

А.М. Алиева, А.В. Бутенко, Н.В. Теплова, Е.В. Резник, Р.К. Валиев, Э.А. Скрипниченко, А.В. Созыкин, И.Г. Никитин

882

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Дифференциальные клинические признаки синдрома афазии в остром и резидуальном  
восстановительных периодах. Направления нейрореабилитации пациентов с синдромом афазии  
в зависимости от периода восстановления**

М.М. Щербакова

888

ОБЗОР

**Атопические заболевания и онкопатология. Что общего?**

В.И. Устименко, Н.И. Логвиненко

894

# Contents

STANDARDS OF SPECIALIZED MEDICAL CARE

**Algorithms for management of patients with severe A/H1N1 influenza: from diagnosis to respiratory support techniques. Guidelines**

Sergey N. Avdeev, Andrey A. Zaytsev, Konstantin V. Zhdanov, Mikhail B. Patsenko, Sergei A. Chernov, Valerii V. Stets, Nikolai P. Potekhin, Aleksander A. Sergoventsev, Denis V. Davydov, Evgeniy V. Kryukov, Vladimir A. Chernetsov 843

REVIEW

**Updated the Maastricht VI/Florence Consensus recommendations for the treatment of *Helicobacter pylori* infection**

Sergei I. Pimanov, Elena V. Makarenko 851

ORIGINAL ARTICLE

**Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: a meta-analysis**

Yury A. Kucheryavyy, Sergei V. Cheremushkin 860

ORIGINAL ARTICLE

**Effect of obesity and sociodemographic factors on chronic pain: a cohort study in general practice**

Tatiana E. Morozova, Olga V. Vorob'eva, Anna A. Gertsog 865

REVIEW

**The impact of sports on the normal functioning of the prostate gland**

Anton V. Ershov 871

CASE REPORT

**Stenosis of the trunk of the left coronary artery in idiopathic pulmonary hypertension**

Sergei N. Ivanov, Alexander G. Edemskiy, Oksana Ya. Vasil'tseva, Aleksandr M. Chernyavskiy, Maria V. Kalashnikova, Svetlana V. Seletskaya 876

REVIEW

**The role of interleukin-6 in the development of cardiovascular diseases**

Amina M. Alieva, Aleksei V. Butenko, Natalia V. Teplova, Elena V. Reznik, Ramiz K. Valiev, Elina A. Skripnichenko, Aleksei V. Sozykin, Igor G. Nikitin 882

ORIGINAL ARTICLE

**Differential clinical signs of aphasia syndrome in acute and residual recovery periods. Directions of neurorehabilitation of patients with aphasia syndrome depending on the recovery period**

Maria M. Shcherbakova 888

REVIEW

**Atopic diseases and oncopathology. What do they have in common?**

Valeriya I. Ustimenko, Nadezhda I. Logvinenko 894

## МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ Москва, 2022



МЕТОДИЧЕСКИЕ И НОРМАТИВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

# Алгоритмы ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа А/Н1N1: от диагностики до методов респираторной поддержки. Методические рекомендации

С.Н. Авдеев<sup>1</sup>, А.А. Зайцев<sup>2,3</sup>, К.В. Жданов<sup>4</sup>, М.Б. Паценко<sup>4</sup>, С.А. Чернов<sup>2</sup>, В.В. Стец<sup>2</sup>, Н.П. Потехин<sup>2</sup>, А.А. Серговец<sup>5</sup>, Д.В. Давыдов<sup>2</sup>, Е.В. Крюков<sup>4</sup>, В.А. Чернецов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>Главное военно-медицинское управление Минобороны России, Москва, Россия

### Аннотация

В 2022 г. наблюдается выраженный подъем заболеваемости «свиным» (А/Н1N1) гриппом, который вызывает синдром легочного повреждения, схожего с повреждением, вызываемым SARS-CoV-2. Настоящие практические рекомендации посвящены вопросам ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа: от алгоритма диагностики до особенностей терапии и использования методов респираторной поддержки. В рекомендациях особое внимание уделено принципам рациональной фармакотерапии: противовирусной, антибактериальной, мукоактивной, антикоагулянтной и симптоматической. Указано на необходимость избегать назначения препаратов, которые могут ухудшить состояние пациентов с гриппом А/Н1N1, имеющих положительный эффект при других вирусных поражениях легких, включая SARS-CoV-2. Дан подробный разбор критериев назначения и принципов проведения респираторной поддержки.

**Ключевые слова:** грипп А/Н1N1, SARS-CoV-2, острая дыхательная недостаточность, практические рекомендации, ингибиторы вирусной нейраминидазы, осельтамивир, занамивир, балоксавир марбоксил, ингибиторозащищенные аминопенициллины, респираторные фторинолоны, противокашлевые препараты, мукоактивные препараты, N-ацетилцистеин, эрдостеин, респираторная поддержка

**Для цитирования:** Авдеев С.Н., Зайцев А.А., Жданов К.В., Паценко М.Б., Чернов С.А., Стец В.В., Потехин Н.П., Серговец А.А., Давыдов Д.В., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Алгоритмы ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа А/Н1N1: от диагностики до методов респираторной поддержки. Методические рекомендации. Consilium Medicum. 2022;24(12):843–850. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.202015

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

### Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ, засл. врач РФ. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

**Авдеев Сергей Николаевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. пульмонолог Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5999-2150

**Жданов Константин Валерьевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3679-1874

**Паценко Михаил Борисович** – канд. мед. наук, нач. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в г. Москве, гл. терапевт Минобороны России, засл. врач РФ. ORCID: 0000-0001-8391-1691

**Чернов Сергей Александрович** – проф., гл. терапевт ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», засл. врач РФ

**Стец Валерий Викторович** – нач. центра анестезиологии и реанимации ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зам. гл. реаниматолога Минобороны России

**Потехин Николай Павлович** – д-р мед. наук, проф., вед. терапевт ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

<sup>✉</sup>**Andrey A. Zaytsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, BIOTECH University. ORCID: 0000-0002-0934-7313

**Sergey N. Avdeev** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5999-2150

**Konstantin V. Zhdanov** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-3679-1874

**Mikhail B. Patsenko** – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0001-8391-1691

**Sergei A. Chernov** – Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital

**Valerii V. Stets** – Head of the Center for Anesthesiology and Resuscitation, Burdenko Main Military Clinical Hospital

**Nikolai P. Potekhin** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital

# Algorithms for management of patients with severe A/H1N1 influenza: from diagnosis to respiratory support techniques. Guidelines

Sergey N. Avdeev<sup>1</sup>, Andrey A. Zaytsev<sup>2,3</sup>, Konstantin V. Zhdanov<sup>4</sup>, Mikhail B. Patsenko<sup>4</sup>, Sergei A. Chernov<sup>2</sup>, Valerii V. Stets<sup>2</sup>, Nikolai P. Potekhin<sup>2</sup>, Aleksander A. Sergoventsev<sup>5</sup>, Denis V. Davydov<sup>2</sup>, Evgeniy V. Kryukov<sup>4</sup>, Vladimir A. Chernetsov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>BIOTECH University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Main Military Medical Department, Moscow, Russia

## Abstract

In 2022, the incidence of swine (A/H1N1) influenza markedly increased. It causes acute lung injury similar to that caused by SARS-CoV-2. These practice guidelines focus on the management of patients with severe influenza: from the diagnostic algorithm to the specifics of therapy and the use of respiratory support techniques. The guidelines provide recommendations on the rational pharmacotherapy principles: antiviral, antibacterial, mucoactive, anticoagulant, and symptomatic. The need to avoid prescribing drugs that may worsen the condition of patients with A/H1N1 influenza that are effective in other viral lung diseases, including SARS-CoV-2, has been pointed out. A detailed review of the criteria for initiation and principles of respiratory support is given.

**Keywords:** A/H1N1 influenza, SARS-CoV-2, acute respiratory failure, practice guidelines, viral neuraminidase inhibitors, oseltamivir, zanamivir, baloxavir marboxil, aminopenicillins with  $\beta$ -lactamase inhibitors, respiratory fluoroquinolones, anti-cough drugs, mucoadhesive drugs, N-acetylcysteine, erdosteine, respiratory support

**For citation:** Avdeev SN, Zaytsev AA, Zhdanov KV, Patsenko MB, Chernov SA, Stets VV, Potekhin NP, Sergoventsev AA, Davydov DV, Kryukov EV, Chernetsov VA. Algorithms for management of patients with severe A/H1N1 influenza: from diagnosis to respiratory support techniques. Guidelines. Consilium Medicum. 2022;24(12):843–850. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.202015

## Общая информация

Одним из наиболее опасных осложнений гриппозной инфекции является развитие вирусного поражения легких [1–3]. В настоящее время известно, что данное течение заболевания диагностируется у 5–38% пациентов с гриппом А и у 10% – с гриппом В [1–3]. В последние годы значительную проблему представляют респираторные вирусы, которые вследствие мутаций с образованием новых высокопатогенных подтипов смогли преодолеть межвидовой барьер. Так, в 1997 г. возникла проблема так называемого «птичьего» гриппа – А/Н5N1, а в 2009, 2016 и 2022 г. – «свиного» – А/Н1N1.

К особенностям поражения легких при тяжелой гриппозной инфекции относят быстро прогрессирующее развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1, 2]. Поражение легких при гриппе А/Н1N1/09 развивается в 50–96% случаев [1–6].

К другим часто встречающимся осложнениям гриппа А (Н1N1) относят вторичную инвазивную бактериальную инфекцию, в том числе с развитием септического шока, почечную недостаточность, полиорганную недостаточность, миокардит, энцефалит и развитие обострений бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, декомпенсацию застойной сердечной недостаточности [1–4].

## Клиническая картина

Типичная гриппозная инфекция начинается обычно с резкого подъема температуры тела (38–40°C),

которая сопровождается ознобом, головокружением, болями в мышцах, головной болью и общей слабостью. Температура достигает максимума к концу первых – началу вторых суток болезни. К этому времени все симптомы гриппа максимально выражены. Ринорея, как правило, не наблюдается, напротив, больные часто жалуются на чувство сухости в носу и глотке. В ряде случаев появляется сухой, напряженный кашель, сопровождающийся болью за грудиной. Длительность лихорадочного периода составляет в среднем 3–5 дней, общая продолжительность заболевания – 7–10 дней. Снижение температуры тела сопровождается улучшением состояния пациента, однако явления постинфекционной астении могут сохраняться в течение 2–3 нед, что чаще всего наблюдается у пожилых больных. По степени тяжести выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы заболевания. Степень тяжести определяют выраженностью симптома общей интоксикации – показателями гипертермии, наличием неврологических симптомов, геморрагического синдрома и пр. В случае легкой формы гриппа температура тела может оставаться нормальной или повышаться не выше 38°C, симптомы инфекционного токсикоза слабо выражены или отсутствуют; среднетяжелая степень характеризуется повышением температуры тела в пределах 38,5–39°C, умеренно выраженным инфекционным токсикозом, слабостью, головной болью. Для тяжелой степени характерны повышение температуры тела до 40°C и выше, головокружение, бред, судороги, галлюцинации, рвота.

**Серговец Александр Александрович** – канд. мед. наук, нач. лечебно-профилактического управления, зам. нач. ГВМУ, генерал-майор мед. службы

**Давыдов Денис Владимирович** – д-р мед. наук, доц., нач. ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Крыков Евгений Владимирович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., нач. ФГБВОУ ВО «ВИА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-8396-1936

**Чернецов Владимир Александрович** – д-р мед. наук, зам. нач. по мед. части ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

**Aleksander A. Sergoventsev** – Cand. Sci. (Med.), Main Military Medical Department

**Denis V. Davydov** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital

**Evgeniy V. Kryukov** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-8396-1936

**Vladimir A. Chernetsov** – D. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital

К группам риска тяжелого течения гриппа относятся следующие лица [1, 7]: пациенты любого возраста с хронической болезнью легких (астма, хроническая обструктивная болезнь легких); лица любого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (например, с застойной сердечной недостаточностью); лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет); больные с хроническими заболеваниями почек, хроническими заболеваниями печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или иммунодефицитами либо по причине первичных иммунодефицитов, таких как ВИЧ-инфекция, либо в связи с вторичными состояниями, такими как прием лекарств, подавляющих иммунитет, или наличие злокачественных образований; лица, получающие лечение ацетилсалициловой кислотой по поводу хронических заболеваний; лица в возрасте 65 лет и старше; лица с морбидным ожирением.

В числе прочих стоит отметить развитие тяжелых случаев вирусного поражения легких у молодых лиц из призываемого контингента, что, вероятно, связано с физической и психологической дезадаптацией призывников, снижением общей иммунорезистентности организма, активизацией механизма передачи вирусов при их размещении в казарменных помещениях [8]. Кроме всего прочего, отдельно необходимо выделить лиц из числа мобилизованных с наличием у них сопутствующих заболеваний, являющихся факторами риска тяжелого течения гриппозной инфекции.

### Диагностика тяжелых случаев гриппа

Типичная клиническая картина, свидетельствующая о первичном вирусном поражении легких при гриппе, следующая: через 2–5 дней после типичного начала гриппа внезапно усиливается кашель, как правило, сухой, надсадный, боли в груди, появляется одышка. При аускультации легких выслушивают сухие и влажные хрипы, однако признаки уплотнения легочной ткани зачастую отсутствуют. В тяжелых случаях появляются выраженная одышка, тахипноэ, цианоз, кровохарканье [1, 2]. Апогеем проявления первичного вирусного поражения легких является развитие ОРДС.

При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких, что может имитировать картину кардиогенного отека легких. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализируются в базальных отделах легких.

### Критерии прогрессирования заболевания

- Нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки более 3 дней.
- Появление одышки в покое или при физической нагрузке.
- Цианоз.
- Кровавистая или окрашенная кровью мокрота.
- Боли в груди при дыхании и кашле.
- Артериальная гипотония.
- Изменение психического статуса.

При госпитализации больного в процессе его первичного обследования в условиях приемного отделения необходима комплексная оценка его состояния (частота дыхания – ЧД, пульс, артериальное давление, диурез и пр.), рентгенография органов грудной клетки с целью уточнения характера поражения легких (клинические варианты гриппозной инфекции – бронхит,

## Основные клинические признаки гриппозной инфекции

Острейшее начало; повышение температуры выше 38°C; выраженный синдром общей инфекционной интоксикации (вялость, слабость, недомогание и др.); заложенность носа, сухость слизистых оболочек, незначительный ринит, гиперемия конъюнктив; головная боль, боли при движении глазных яблок, миалгия (мышцы ног); признаки трахеита (саднение, «жжение» за грудиной, сухой кашель); геморрагический синдром (носовые кровотечения, геморрагическая сыпь).

## Объем обследования пациентов с тяжелыми формами гриппа

- Обзорная рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях. При наличии диагностических возможностей – КТ\*.
- Пульсоксиметрия, а при SpO<sub>2</sub><90% – исследование газов артериальной крови (PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, pH, бикарбонаты).
- Развернутый общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы.
- Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин) и дополнительно – определение миоглобина, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы.
- Исследование биомаркеров воспалительного ответа – С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина.
- ЭКГ в стандартных отведениях.
- Исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки) на грипп и другие респираторные вирусы методом ПЦР и/или проведение экспресс-теста на определение антигена вируса гриппа А и В в носоглоточном мазке.
- Культуральное исследование двух образцов венозной крови.
- Экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии.
- Бактериологическое исследование респираторного образца – мокрота или трахеальный аспират (у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких – ИВЛ).

*По показаниям проводятся дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, в том числе коагулограмма с определением D-димера, фибробронхоскопия, ультразвуковые исследования, плевральная пункция с цитологическим, биохимическим и микробиологическим исследованием плевральной жидкости и др.*

\*На компьютерной томографии (КТ) выявляют двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидации, имеющие преимущественно перибронховаскулярное или субплевральное распространение и расположенные в нижних и средних зонах легких, что в настоящее время нередко принимается за поражение легких в рамках новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

бронхиолит, ОРДС), по возможности проведение КТ, обязательное проведение пульсоксиметрии (насыщение крови кислородом – SpO<sub>2</sub>), ЭКГ, лабораторное обследование для идентификации возбудителя (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР) и/или экспресс-диагностика (обнаружение антигена в носоглоточном мазке) [2].

Больных с признаками ОДН (ЧД>25 в минуту, SpO<sub>2</sub><92%) и органной недостаточности (острая почечная недостаточность, энцефалопатия, коагулопатия и др.) следует незамедлительно направлять в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Лабораторно при тяжелом гриппе отмечаются повышение уровня лактатдегидрогеназы, печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), креатинфосфокиназы, миоглобина, в общеклиническом анализе крови – лейкопения или нормальное содержание лейкоцитов, но нередко с повышением количества палочкоядерных нейтрофилов, лимфопения.

#### Формулировка диагноза

Грипп А (H1N1), тяжелое течение, период разгара, 5-й день болезни. Вирусное поражение легких. ОРДС. ОДН.

### Противовирусная терапия

Препаратами выбора являются ингибиторы вирусной нейраминидазы – осельтамивир и занамивир [1, 2, 9, 10] и ингибитор транскрипции генома вируса гриппа – балоксавир марбоксил. Их назначение должно быть неотложным у пациентов с тяжелым течением гриппа.

### В связи с устойчивостью вируса гриппа А/Н1N1 к блокаторам М2-каналов применение амантадина и римантадина нецелесообразно.

Осельтамивир применяется по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. У больных тяжелыми формами пандемического гриппа А/Н1N1с развитием вирусного ОРДС выявляется более высокая интенсивность вирусной репликации (вирусная нагрузка) и длительное (7–10 дней) выявление вируса в бронхиальном содержимом. В этой связи у больных, находящихся в критическом состоянии, возможно увеличение дозы противовирусных препаратов – осельтамивир применяется по 150 мг 2 раза в сутки (300 мг/сут) – и удлинение курса лечения до 7–10 дней [1, 2].

Занамивир применяется по 2 ингаляции (5 мг) 2 раза в день в течение 5 дней (только у спонтанно дышащих пациентов!)

Новым препаратом для лечения гриппа является балоксавир марбоксил, который обладает активностью в отношении штаммов, резистентных к ингибитору нейраминидазы, включая мутации для вируса подтипа А/Н1N1. Режим дозирования – однократный прием 40 мг/сут препарата у лиц с массой тела от 40 до 80 кг, у лиц с массой тела ≥80 кг – 80 мг/сут.

Осельтамивир, занамивир или балоксавир марбоксил целесообразно эмпирически назначать всем пациентам, поступившим в ОРИТ с признаками поражения легких в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе (осенне-зимний период). При получении отрицательного результата исследования респираторных образцов на вирусы гриппа методом ПЦР эмпирическую терапию целесообразно отменить.

Другие препараты имеют ограниченную ценность, и их применение не рекомендовано.

### Антимикробная терапия

При развитии осложнений – бактериальная пневмония (критерии – повышение СРБ более 100 мг/л, гнойная мокрота, фокус мелкопузырчатых хрипов или крепитация при аускультации легких, лейкоцитоз более 12×10<sup>9</sup>/л с палочкоядерным сдвигом, рентгенологические данные и др.) – у пациентов с гриппом наиболее целесообразно стартовое применение ингибиторозащитных аминопенициллинов (не менее 2,5–3 г в перерасчете на амоксициллин), цефтаролина, цефепима в силу их более высокой антистафилококковой активности [11]. Указанные препараты должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения. Альтернативным режимом эмпирической антибиотикотерапии является комбинация респираторного фторхинолона (моксифлоксацин, левофлоксацин) с амоксициллином/клавулановой кислотой, или цефтаролином, или линезолидом [12].

Дальнейшая модификация антимикробной терапии должна осуществляться согласно принципам ведения пациента с нозокомиальной инфекцией – анализ «микробного пейзажа» ОРИТ, получение результатов микробиологической диагностики.

### Глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства

До настоящего времени обсуждается вопрос применения малых доз метилпреднизолона (1 мг/кг в сутки) в раннюю стадию ОРДС [13], однако в ретроспективных исследованиях пациенты, получившие такую терапию, продемонстрировали разнонаправленные результаты и в ряде исследований, напротив, – худшую выживаемость [14]. Также отмечено более высокое количество нежелательных явлений, связанных с применением ГКС, в том числе кровотечений и бактериальной суперинфекции, которая и является основной причиной смерти пациентов.

### Применение ГКС при гриппе не рекомендовано. Единственное показание – развитие рефрактерного септического шока, связанного с присоединением бактериальной суперинфекции.

При гриппе следует избегать назначения салицилатов (ацетилсалициловой кислоты и продуктов, содержащих ацетилсалициловую кислоту). Предпочтение отдают ацетаминофену (парацетамол) и ибупрофену или комбинированным препаратам (ибупрофен/парацетамол) [9, 15]. Режимы дозирования: парацетамол по 325–500 мг 3–4 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1500 мг), ибупрофен по 400 мг 3 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1200 мг), комбинированные лекарственные формы, содержащие парацетамол/ибупрофен в вышеуказанных дозировках.

### Мукоактивная и противокашлевая терапия

В ранние сроки гриппозной инфекции нередко наблюдается сухой (непродуктивный) надсадный кашель. В данном случае достаточным является оральная гидратация, рассасывание лекарственных форм, содержащих антисептик. В случае кашля, значительно нарушающего качество жизни (болевого синдром, нарушение сна), рекомендовано назначение противокашлевого средства с симптоматической целью (бутамират, леводропропизин, Ренгалин) [10].

При наличии продуктивного кашля, напротив, рекомендовано назначение мукоактивных препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты.

*Комментарии: мукоактивные препараты применяются при наличии продуктивного кашля – амброксол, бромгексин, ацетилцистеин, эрдостеин, комбинированные препараты, содержащие амброксол или бромгексин/сальбутамол/гвайфенезин, комбинированные растительные лекарственные средства, содержащие плющ, тимьян, первоцвет [16].*

*Комментарий: стоит отметить, что одним из важных звеньев патогенеза ОРДС, в том числе и вследствие тяжелого гриппа, является оксидативное повреждение структур легких, т.е. повреждение, вызываемое активными формами кислорода (свободными радикалами). В числе лекарственных препаратов, способных увеличивать пул эндогенного глутатиона, препятствующего оксидативному повреждению, рассматриваются муколитики с плейотропным эффектом – N-ацетилцистеин и эрдостеин. В ряде клинических исследований показано, что назначение больным с ОРДС высоких доз N-ацетилцистеина (40–150 мг/кг в сутки внутривенно) ускоряет разрешение ОРДС, повышает индекс оксигенации и уменьшает длительность респираторной поддержки [16–18].*

### Инструментальные методы удаления бронхиального секрета и кинезитерапия

При доступности оборудования пациентам с тяжелыми формами гриппа с поражением легких целесообразно применение различных методов удаления бронхиального секрета. Постуральный массаж, кинезитерапия, инструментальные методы – виброакустическая терапия. Виброакустическая терапия сочетает в себе акустическое и вибрационное воздействие волнами высокой интенсивности, усиленным резонансным эффектом как источник механических вибраций. Данный метод оказывает существенное положительное влияние на дренажную функцию дыхательных путей. Процедура выполняется на аппарате BARK VibroLUNG. Низкочастотные колебания давления в просвете бронхов способствуют более быстрой его эвакуации. Кроме того, положительное давление в дыхательных путях, достаточное для поддержания коллабированных альвеол в расправленном состоянии, и вибрация структурных единиц паренхимы легких, вызванная акустическими волнами, способствуют рекрутменту альвеол и улучшению вентиляционно-перфузионных соотношений [19].

Кинезитерапия включает в себя различные методы дыхательной гимнастики, общую лечебную физкультуру. Наиболее простыми методами кинезитерапии являются дренажные положения тела, дыхательная гимнастика с сопротивлением выдоху. В числе упражнений, которые могут использоваться пациентами самостоятельно, – «ударяем по лопаткам» и «выдох с сопротивлением».

### Антикоагулянтная терапия

Всем пациентам с тяжелой формой гриппа и поражением легких рекомендуется назначение парентеральных антикоагулянтов с целью снижения риска системных тромбоэмболий. При гриппе риск системных тромбоэмболий повышается, в этой связи на весь период ограниченной двигательной активности (постельный режим) рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов (или нефракционированного гепарина) в профилактических дозировках [12].

### Интенсивная терапия ОДН

Важнейшее значение при ведении больных с тяжелым поражением легких в рамках гриппозной инфекции представляет интенсивная терапия ОДН [1, 2]. Необходимо при появлении первых признаков дыхательной недостаточности обеспечить ингаляцию кислорода через носовые катетеры или лицевые маски. Начинают со средней скорости потока (5–7 л/мин), при необходимости увеличивая до 10 л/мин, чтобы обеспечить приемлемый уровень оксигенации крови ( $PaO_2 > 60$  мм рт. ст.,  $SpO_2 > 90\%$ ).

При отсутствии показаний в немедленной интубации целесообразно использовать неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ) через ротоносовую маску или шлем. Критериями неэффективности НВЛ являются отсутствие уменьшения ЧД и улучшения оксигенации, а также отсутствие снижения  $PaCO_2$  (у пациентов с исходной гиперкапнией) в течение 1–2 ч после инициации НВЛ. При наличии показаний перевод на ИВЛ необходимо осуществлять безотлагательно.

Показания для перевода пациента на ИВЛ [2]: абсолютные – остановка дыхания, нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление  $< 70$  мм рт. ст., частота сердечных сокращений  $< 50$  уд/мин); относительные – частота дыхательных движений  $> 35$  в минуту,  $PaO_2/FiO_2 < 150$  мм рт. ст., повышение  $PaCO_2 > 20\%$  от исходного уровня, изменение ментального статуса.

Необходимо отметить, что подавляющее большинство пациентов с ОДН вследствие поражения легких в рамках тяжелой гриппозной инфекции нуждаются в проведении интубации трахеи и ИВЛ. В отличие от COVID-19 во время пандемии вируса гриппа A/H1N1/09 накоплен опыт применения протективной вентиляции легких, с использованием малых VT и подхода «открытого легкого» [1].

### Дополнительные методы улучшения оксигенации

Ведение наиболее сложных случаев ОРДС, при которых предложенные методы респираторной поддержки не позволяют добиться необходимых уровней оксигенации, или альвеолярной вентиляции, или ограничения риска баро- и волюмотравмы, в первую очередь должно быть основано на индивидуальном анализе каждой клинической ситуации (табл. 1) [1].

При доступности технического оборудования и опыта персонала кроме респираторной поддержки у больных гриппом с крайне тяжелой гипоксемией может использоваться экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

Потенциальные показания к ЭКМО [1, 2]: рефрактерная гипоксемия:  $PaO_2/FiO_2 < 50$  мм рт. ст., персистирующая\*; несмотря на  $FiO_2 > 80\%$  + PEEP ( $\leq 20$  см  $H_2O$ ) при Pplat=32 см  $H_2O$  + прональная позиция +/- ингаляционный NO; давление плато  $\geq 35$  см  $H_2O$  несмотря на снижение PEEP до 5 см  $H_2O$  и снижение  $V_T$  до минимального значения (4 мл/кг) и  $pH \geq 7,15$ .

Противопоказания к ЭКМО: тяжелые сопутствующие заболевания с предсказанной продолжительностью жизни больного не более 5 лет; полиорганная недостаточность и SAPS II  $> 90$  баллов или SOFA  $> 15$  баллов; немедикаментозная кома (вследствие инсульта); техническая невозможность венозного или артериального доступа; индекс массы тела  $> 40$  кг/м<sup>2</sup>.

\*Характер персистенции зависит от динамики процесса (несколько часов для быстро прогрессирующих состояний и до 48 ч в случае стабилизации).

| Режимы вентиляции           | Так как ни один режим респираторной поддержки не продемонстрировал свое преимущество при ОРДС, рекомендован выбор вентиляции, контролируемой по объему, вспомогательно-контролируемый режим (VAC). Данный режим – наиболее распространенный в современных ОРИТ и наиболее простой. Также рекомендован выбор постоянного инспираторного потока (прямоугольный профиль), 50–60 л/мин и использование инспираторной паузы 0,2–0,3 с (для возможности проведения мониторинга давления плато)   |           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------------------------|--|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Дыхательный объем           | <p>Рекомендовано использование дыхательного объема (<math>V_T</math>) 6 мл/кг должной массы тела. Должная масса тела рассчитывается по формуле:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Должная масса тела = <math>X + 0,91</math> (рост в см - 152,4). Женщины: <math>X = 45,5</math>. Мужчины: <math>X = 50</math>. В таблице ниже представлен рекомендуемый VT в зависимости от пола пациента и его роста:</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Рост (см)</th> <th>150</th> <th>155</th> <th>160</th> <th>165</th> <th>170</th> <th>175</th> <th>180</th> <th>185</th> <th>190</th> <th>195</th> <th>200</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Женщины <math>V_T</math> (мл)</td> <td>260</td> <td>290</td> <td>315</td> <td>340</td> <td>370</td> <td>395</td> <td>425</td> <td>450</td> <td>480</td> <td>505</td> <td>535</td> </tr> <tr> <td>Мужчины <math>V_T</math> (мл)</td> <td>290</td> <td>315</td> <td>340</td> <td>370</td> <td>395</td> <td>425</td> <td>450</td> <td>480</td> <td>505</td> <td>535</td> <td>560</td> </tr> </tbody> </table> | Рост (см) | 150 | 155 | 160 | 165 | 170 | 175 | 180 | 185 | 190 | 195 | 200 | Женщины $V_T$ (мл) | 260 | 290 | 315 | 340 | 370 | 395 | 425 | 450 | 480 | 505 | 535 | Мужчины $V_T$ (мл) | 290 | 315 | 340 | 370 | 395 | 425 | 450 | 480 | 505 | 535 | 560 |
| Рост (см)                   | 150  | 155       | 160 | 165 | 170 | 175 | 180 | 185 | 190 | 195 | 200 |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Женщины $V_T$ (мл)          | 260  | 290       | 315 | 340 | 370 | 395 | 425 | 450 | 480 | 505 | 535 |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Мужчины $V_T$ (мл)          | 290  | 315       | 340 | 370 | 395 | 425 | 450 | 480 | 505 | 535 | 560 |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| ЧД                          | Рекомендовано использование ЧД 20–35 в минуту, которая регулируется для достижения $PaCO_2$ , при котором pH находится в диапазоне от 7,30 до 7,45. Изначально выбирается ЧД, позволяющая добиться той же минутной вентиляции, что и до перевода больного на протективную вентиляцию (с $V_T$ 6 мл/кг)   |           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| PEEP                        | Рекомендован выбор такого уровня PEEP, чтобы добиться давления плато в диапазоне 28–30 см $H_2O$ и при этом общее PEEP ( $PEEP + PEEP_i$ ) не превышало бы 20 см $H_2O$ и не опускалось бы ниже 5 см $H_2O$ , т.е. PEEP должно быть в диапазоне 5–20 см $H_2O$ . Изначально PEEP выставляется на 8–10 см $H_2O$ , затем повышается на 2 см $H_2O$ каждые 3–5 мин для достижения нужного давления плато (28–30 см $H_2O$ ). При использовании $V_T$ 6 мл/кг такой уровень PEEP обычно не вызывает нарушения гемодинамики. При возникновении артериальной гипотензии во время повышения уровня PEEP рекомендована временная отсрочка повышения PEEP до восполнения объема циркулирующей жидкости   |           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| $FiO_2$                     | Рекомендовано использование $FiO_2$ 30–100%, которая регулируется для достижения показателей оксигенации: $88\% \leq SpO_2 \leq 95\%$ ; $55 \text{ мм рт. ст.} \leq PaO_2 \leq 80 \text{ мм рт. ст.}$  |           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Седация – миорелаксация     | При тяжелых формах ОРДС в течение первых 24–48 ч рекомендованы глубокая седация и начальная миорелаксация больного. Затем необходима адаптация седации для достижения ЧД $\leq 35$ в минуту, хорошей синхронизации больного с респиратором   |           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Маневры рекрутирования      | Маневры рекрутирования не могут быть рекомендованы для всех больных с ОРДС. Маневры рекрутирования рекомендованы при развитии тяжелой десатурации во время случайного отсоединения контура от респиратора или аспирации секрета. Так как проведение данной процедуры может осложниться гемодинамическими нарушениями и баротравмой, маневры рекрутирования должны проводиться врачом (не медсестрой!), под тщательным клиническим контролем параметров больного. Методика проведения маневра: CPAP 40 см $H_2O$ в течение 40 с или транзитное повышение PEEP (для достижения давления плато = 40 см $H_2O$ )   |           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Трахеальная аспирация       | Для предотвращения дерекрутирования и десатурации рекомендовано проведение аспирации трахеобронхиального секрета без отсоединения контура от респиратора. Для защиты медицинского персонала рекомендовано использование закрытой системы аспирации   |           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Увлажнение вдыхаемой смеси  | Метод выбора кондиционирования воздушной смеси в данной ситуации – теплообменник. При развитии респираторного ацидоза необходимо заменить теплообменник на увлажнитель-подогреватель (для уменьшения инструментального мертвого пространства)  |           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Фильтрация выдыхаемой смеси | Фильтр между экспираторным контуром и экспираторным блоком респиратора позволяет защитить окружающую среду от вирусной контаминации. Фильтр абсолютно необходим, если используется увлажнитель-подогреватель. Установка фильтра в экспираторный контур позволяет избежать контаминации окружающей среды независимо от способа увлажнения. В случае использования увлажнителя-подогревателя данный фильтр должен меняться регулярно, так как происходит его заполнение влагой   |           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Прональная позиция          | <ul style="list-style-type: none"> <li>сеансы от 6 до 18 ч;</li> <li>оценка эффективности: <math>PaO_2</math> через 1 и 4 ч;</li> <li>фиксация интубационной трубки и катетеров во время смены позиции;</li> <li>профилактика пролежней;</li> <li>изменение положения головы и рук каждый час</li> </ul>   |           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ингаляционный NO            | <ul style="list-style-type: none"> <li>начальная доза: 5 ppm;</li> <li>подача газа в инспираторный контур;</li> <li>использование привычных систем доставки для отделения;</li> <li>оптимально – синхронизация с инсуффляцией;</li> <li>ежедневные попытки снижения дозы (2,5, 1, 0,5 ppm)</li> </ul>  |           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Отлучение от респиратора    | <p>Рекомендовано ежедневное проведение сеанса спонтанной вентиляции у больных, которые соответствуют следующим критериям:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>отсутствие потребности в вазопрессорах;</li> <li>отсутствие седации;</li> <li>выполнение простых команд.</li> </ul> <p>Рекомендовано проводить сеанс спонтанной вентиляции в режиме PS 7 см <math>H_2O</math>, PEEP=0, <math>FiO_2</math> от 21 до 40%. Максимальная продолжительность сеанса – 2 ч, при плохой переносимости спонтанной вентиляции необходимо его немедленное прекращение. При хорошей переносимости сеанса спонтанной вентиляции больному показана экстубация</p>   |           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

### Дополнительная терапия

Есть ограниченное количество данных, свидетельствующих о положительном влиянии на течение заболевания методов плазмафереза/плазмообмена, а также селективной или каскадной плазмофильтрации. В числе показаний к применению данного метода рассматриваются сохраняющаяся лихорадка выше 38–39°C в течение 5–7 дней, нарастание признаков дыхательной недостаточности на фоне проводимой терапии, быстро прогрессирующее поражение легких

### Инфузионная «дезинтоксикационная» терапия при тяжелых формах гриппа с поражением легких не рекомендована.

по результатам КТ, нарастание уровня миоглобина, СРБ, D-димера, уровень фибриногена выше 8 г/л, появление или нарастание полиорганной недостаточности.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л., и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm>. Ссылка активна на 23.01.2022 [Chuchalin AG, Avdeev SN, Chernyaev AL, et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of severe forms of influenza. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm>. Accessed: 23.01.2022 (in Russian)].
2. Зайцев А.А., Щеголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А(Н1N1/09): практические рекомендации. *Военно-медицинский журнал*. 2016;337(3):39-46 [Zaitsev AA, Shchegolev AV. Diagnostics and treatment of severe lung injuries caused by influenza a(h1n1/09): practical recommendations. *Voенно-медицинский журнал*. 2016;337(3):39-46 (in Russian)].
3. Nicholson K. Managing influenza in primary care. Blackwell Science. 1999; p. 106.
4. Методические рекомендации по интенсивной терапии больных тяжелой высокопатогенной вирусной инфекцией. Методические рекомендации (№37). М., 2009 [Metodicheskie rekomendatsii po intensivnoi terapii bol'nykh tyazheloi vysokopatogennoi virusnoi infektsii. Metodicheskie rekomendatsii (№37). Moscow, 2009 (in Russian)].
5. Offenstadt G, Bonmarin I, Guidet B, et al. Severity of pH1N1 influenza A. *Crit Care Med*. 2011;39(4):925-6.
6. Rello J, Rodríguez A, Ibanez P, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care*. 2009;13(5):148.
7. Van Kerkhove M, Vandemaële K, Shinde V, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011;8(7):e1001053. DOI:10.1371/journal.pmed.1001053
8. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Анализ состояния пульмонологической помощи в Вооруженных Силах и пути ее улучшения. *Военно-медицинский журнал*. 2008;329(8):31-40 [Sinopal'nikov AI, Zaitsev AA. Analiz sostoyaniya pul'monologicheskoi pomoshchi v Vooruzhennykh Silakh i puti ee uluchsheniia. *Voенно-медицинский журнал*. 2008;329(8):31-40 (in Russian)].
9. Жданов К.В., Захаренко С.М., Сидорчук С.М., и др. Алгоритмы диагностики и рациональной терапии острых респираторных заболеваний в многопрофильном стационаре. Учебно-методическое пособие. СПб, 2021 [Zhdanov KV, Zakharenko SM, Sidorchuk SM, et al. Algoritmy diagnostiki i ratsional'noi terapii ostrykh respiratornykh zabozevaniy v mnogoprofil'nom statsionare. Uchebno-metodicheskoe posobie. Saint Petersburg, 2021 (in Russian)].
10. Жданов К.В., Халимов Ю.Ш., Щеголев А.В., и др. Диагностика, лечение и профилактика острых респираторных заболеваний и гриппа в Вооруженных Силах Российской Федерации. Методические рекомендации. СПб, 2018; с. 95 [Zhdanov KV, Khalimov YuSh, Shchegolev AV, et al. Diagnostika, lecheniie i profilaktika ostrykh respiratornykh zabozevaniy i gripa v Vooruzhennykh Silakh Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii. Saint Petersburg, 2018; p. 95 (in Russian)].
11. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;1:6-35 [Avdeev SN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2022;1:6-35 (in Russian)].
12. Кучмин А.Н., Акимкин В.Г., Синопальников А.И., и др. Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих МО РФ. Методические указания. М., 2010 [Kuchmin AN, Akimkin VG, Sinopal'nikov AI, et al. Diagnostika, lecheniie i profilaktika vnebol'nicnoi pnevmonii u voennosluzhashchikh MO RF. Metodicheskie ukazaniia. Moscow, 2010 (in Russian)].
13. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых». М., 2021. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KP%20gripp.pdf?ysclid=lb0odqbjju6776995957>. Ссылка активна на 23.01.2022 [Clinical guidelines "Influenza in adults". Moscow, 2021. Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KP%20gripp.pdf?ysclid=lb0odqbjju6776995957>. Accessed: 23.01.2022 (in Russian)].
14. Brun-Buisson C, Richard J, Mercat A, et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1200-6. DOI:10.1164/rccm.201101-0135OC
15. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 [Zaitsev AA, Sinopal'nikov AI. Ratsional'naiia farmakoterapiia ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 (in Russian)].
16. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М., 2015 [Zaitsev AA, Okovitiy SV, Kriukov IeV. Kashiel. Prakticheskoe posobie dlia vrachei. Moscow, 2015 (in Russian)].
17. Авдеев С.Н., Батын С.З., Мерзюева З.М., Чучалин А.Г. Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме. *Пульмонология*. 2010;3:31-8 [Avdeev SN, Batyn SZ, Merzhoyeva ZM, Chuchalin AG. Vysokie dozy N-atsetiltisteina pri ostrom respiratornom distress-sindrome. *Pul'monologija*. 2010;3:31-8 (in Russian)].
18. Lai K, Ng W, Osburga Chan P, et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. *Ann Intern Med*. 2010;152(10):687-88.
19. Клинический протокол «Виброакустическая терапия». Режим доступа: <https://amu.edu.kz/ru/personal/Clinical-work/clinic/Clinical-protocols/> Ссылка активна на 23.01.2022 [Clinical protocol "Vibroacoustic therapy". Available at: <https://amu.edu.kz/ru/personal/Clinical-work/clinic/Clinical-protocols/> Accessed: 23.01.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2022



OMNIDOCTOR.RU



# Обновленные рекомендации Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса по лечению инфекции *Helicobacter pylori*

С.И. Пиманов<sup>✉</sup>, Е.В. Макаренко

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

## Аннотация

В новом Маастрихт VI/Флорентийском консенсусе уточнен ряд положений, которые раньше находились на стадии обсуждения. Позиционировано, что инфекция *Helicobacter pylori* всегда вызывает гастрит независимо от симптомов или осложнений. Перед постановкой убедительного диагноза функциональной диспепсии необходимо исключить хеликобактерный гастрит. Некоторые положения консенсуса, например тактика «тестируй и лечи», требуют элементов критического отношения с учетом региональных российских условий. Около 90% случаев рака желудка связано с *H. pylori*. Эрадикация *H. pylori* дает возможность предотвратить рак желудка в любом возрасте у взрослых, однако эффективность такой канцерпревенции уменьшается с возрастом. В алгоритме эрадикационной терапии предпочтение отдается квадротерапии с применением препаратов висмута. Снизилось значение тройной терапии с кларитромицином. Отмечается быстрый рост резистентности *H. pylori* к фторхинолонам. Финишным протоколом эрадикации названа тройная терапия с рифабутином.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, ингибиторы протонной помпы, эрадикация, тройная терапия, висмутовая квадротерапия, резистентность к антибиотикам, противомикробные лекарственные средства

**Для цитирования:** Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Обновленные рекомендации Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса по лечению инфекции *Helicobacter pylori*. Consilium Medicum. 2022;24(12):851–859. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.202045

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## REVIEW

# Updated the Maastricht VI/Florence Consensus recommendations for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A review

Sergei I. Pimanov<sup>✉</sup>, Elena V. Makarenko

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

## Abstract

The new Maastricht VI/Florence Consensus clarifies a number of provisions that were previously under discussion. It has been postulated that *Helicobacter pylori* infection always causes gastritis, regardless of symptoms or complications. Before making a convincing diagnosis of functional dyspepsia, it is necessary to exclude *Helicobacter's* gastritis. Some provisions of the consensus, such as the “test and treat” tactic, require elements of a critical attitude, taking into account Russian regional conditions. About 90% of stomach cancers are due to *H. pylori*. Eradication of *H. pylori* makes it possible to prevent gastric cancer at any age in adulthood, but the effectiveness of such cancer prevention decreases with age. Bismuth quadruple therapy is preferred in the eradication therapy algorithm. Decreased value of triple treatment with clarithromycin. There is a rapid increase in *H. pylori* resistance to fluoroquinolones. Triple therapy with rifabutin is called the final eradication protocol.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors, eradication, triple therapy, bismuth quadruple therapy, resistance to antibiotics, antimicrobial drugs

**For citation:** Pimanov SI, Makarenko EV. Updated the Maastricht VI/Florence Consensus recommendations for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A review. Consilium Medicum. 2022;24(12):851–859. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.202045

## Введение

Одной из основных терапевтических проблем на протяжении многих десятилетий являлось лечение язвенной болезни и хронического гастрита, а также профилактика рака желудка. На сегодняшний день установлено, что эти заболевания в большинстве случаев обусловлены инфекцией *Helicobacter pylori*. Основные принципы диагностики и лечения хеликобактерной инфекции с позиций доказательной медицины сформулированы в серии Маастрихтских консенсусов, которые являются основой соответствующих национальных рекомендаций. В настоящее время в России

действуют «Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» (2018 г.) [1]. Обновление положений Маастрихтского консенсуса и национальных рекомендаций является естественным процессом по мере проведения рандомизированных исследований и накопления новой информации. Очередной Маастрихт VI/Флорентийский консенсус проходил 27–28 сентября 2021 г. во Флоренции с участием 41 эксперта из 29 стран. Проведено обсуждение наиболее важных вопросов, касающихся менеджмента инфекции *H. pylori*. В соответствии с Дельфийской

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Пиманов Сергей Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней и ультразвуковой диагностики фак-та повышения квалификации и переподготовки кадров УО ВГМУ. E-mail: pimanovs@tut.by; ORCID: 0000-0001-6067-3600

Макаренко Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и ультразвуковой диагностики фак-та повышения квалификации и переподготовки кадров УО ВГМУ. ORCID: 0000-0003-1425-985X

<sup>✉</sup>Sergei I. Pimanov – D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. E-mail: pimanovs@tut.by; ORCID: 0000-0001-6067-3600

Elena V. Makarenko – D. Sci. (Med.), Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. ORCID: 0000-0003-1425-985X

системой эксперты заблаговременно разрабатывали положения консенсуса, и его итоговые материалы опубликованы в сентябрьском номере журнала «Gut» в 2022 г. с приоритетной датой поступления статьи 29 апреля 2022 г. [2].

Одна из пяти рабочих групп экспертов работала над вопросами лечения инфекции *H. pylori*, которые изложены в предлагаемой статье. Раздел, посвященный лечению хеликобактерной инфекции, является ключевым и одним из наиболее объемных в консенсусе. Ниже приводятся все положения согласительного документа по разделу «Лечение», обоснования экспертов и комментарии авторов статьи, которые могут быть уместны для адаптированного понимания проблемы в наших условиях. Кроме того, в сформированном авторами статьи «Общем обзоре консенсуса» кратко приведены наиболее важные положения других разделов соглашения. Курсивом выделены дословно переведенные положения консенсуса.

Авторы надеются, что популяризация этого важного международного согласительного документа позволит практическим врачам оперативно воспользоваться достижениями современной гастроэнтерологии.

### Методология

Как и при разработке предыдущего Маастрихт V/Флорентийского консенсуса, применялся Дельфийский (Delphi) метод согласительного документа, используемый в доказательной медицине. Уровень достоверности доказательности и сила (степень) рекомендаций определялись только после отдельных встреч рабочей группы. Характеристика типов исследований, уровней достоверности доказательств и степени убедительности рекомендаций приведена в предыдущих консенсусах [3, 4].

В шестой версии Маастрихт/Флорентийского консенсуса каждое обсуждаемое положение получало такие характеристики, как «Согласие», т.е. указывалось относительное количество голосов экспертов, выразивших согласие с этим утверждением, в процентах, а также уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций. Последние обозначены как «качество (уровень) доказательств» (Quality of evidence) с градациями A, B, C и D (табл. 1) и сила рекомендаций (Strength of recommendation). Сила рекомендаций описана двумя градациями (1 и 2). Градация 1 рекомендаций соответствует строгой рекомендации. Это означает, что существует настоятельная рекомендация для использования сформулированного положения или против его применения. Градация 2 рекомендаций имеет слабую силу. В таком случае недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать к применению сформулированное положение или отказаться от него.

### Общий обзор консенсуса: что появилось нового

В новой версии Маастрихтского консенсуса благодаря проведенным в последние годы исследованиям и публикации результатов рандомизированных клинических исследований и метаанализов более точно сформулирован ряд положений, которые раньше находились на стадии обсуждения и являлись в какой-то степени размытыми. Кроме того, появились новые формулировки рекомендаций. Так, первое положение консенсуса звучит следующим образом:

*Инфекция *H. pylori* всегда вызывает гастрит, независимо от симптомов или осложнений.* Согласие: 100%; уровень доказательности и рекомендаций (далее – уровень): A1.

Это весьма важное положение было известно ранее, в частности приводилось в тексте Киотского консенсуса [5]. Как известно, *H. pylori*-ассоциированный гастрит может протекать бессимптомно или проявляться диспепсией. Необходимость выделения хеликобактерного гастрита подтверждается тем, что в Международной классификации болезней 11-го пересмотра он включен как отдельная позиция.

Таблица 1. Уровни доказательности в Маастрихт VI/Флорентийском консенсусе

| Уровень доказательности  | Характеристика   |
|--------------------------|--|
| A. Высокое качество      | Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке эффекта   |
| B. Умеренное качество    | Дальнейшие исследования вряд ли существенно повлияют на уверенность в оценке эффекта и могут ее изменить                 |
| C. Низкое качество       | Дальнейшие исследования, скорее всего, существенно повлияют на нашу уверенность в оценке эффекта и, вероятно, изменят ее |
| D. Очень низкое качество | Любая оценка эффекта является очень неопределенной   |

Назначать или нет «верхнюю эндоскопию» (эзофагогастроудоденоскопию – ЭГДС) при диспепсии? Этот вопрос активно обсуждается в международных согласительных документах и актуален для практического врача. В соответствии с международными рекомендациями существует два варианта тактики обследования: «проверяй и лечи» (test and treat) или «смотри и лечи» (score-and-treat). Первый вариант предполагает диагностику инфекции *H. pylori* без предварительной эндоскопии и при положительном результате – назначение эрадикационной терапии. При отсутствии клинического эффекта от проведенного лечения рекомендуется выполнение эндоскопии. Второй вариант (score-and-treat) – осуществление ЭГДС как I этапа обследования наряду с банальными лабораторными тестами и ультразвуковым исследованием органов брюшной полости. Согласно многочисленным международным консенсусам и рекомендациям эндоскопическое исследование необходимо при наличии «симптомов тревоги» (необъяснимая потеря массы тела, повторяющаяся рвота, прогрессирующая дисфагия, желудочно-кишечные кровотечения), возрасте пациента старше 45–60 лет или в случае отягощенного анамнеза [6]. В обсуждаемом консенсусе с самым высоким уровнем доказательности и рекомендаций предлагаются следующие решения (положения консенсуса здесь и далее выделены курсивом).

*Подход «тестируй и лечи» является подходящей стратегией при неисследованной диспепсии.* Согласие: 94%. Уровень: A1.

*Эндоскопия не требуется при начальном исследовании диспепсии в районах с низкой распространенностью *H. pylori*.* Согласие: 92%. Уровень: A1.

*У молодых пациентов с диспепсией (возраст до 50 лет) без специфического риска и тревожных симптомов рекомендуется неинвазивное тестирование на инфекцию *H. pylori*.* Согласие: 97%. Уровень: A1.

*У пациентов с диспепсией старше 50 лет требуется ЭГДС. Функциональная серология может рассматриваться как дополнительный диагностический инструмент.* Согласие: 94%. Уровень: B1.

Следует учесть, что Россия и Беларусь относятся к регионам со значительной распространенностью инфекции *H. pylori* и высоким уровнем заболеваемости раком желудка, что исключает возможность принятия приведенных положений. Примечательно, что в консенсусе 2020 г. Объединенной европейской гастроэнтерологии и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии уже сформулированы положения по этой проблеме: «Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта обязательна для установления диагноза функциональной диспепсии. В первичном звене неисследованную диспепсию можно лечить без эндоскопии, если нет тревожных симптомов или факторов риска» [7]. Таким образом, существует противоречивость рядом стоящих положений в рекомендациях Объединенной европейской гастроэнтерологии и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики. Можно предположить, что

в западных странах использование относительно недорогого и доступного дыхательного теста имеет экономическое преимущество перед более затратным эндоскопическим исследованием.

В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии, а также гастрита и дуоденита вполне обоснованно указывается на необходимость проведения ЭГДС [8, 9]. Профессор А.А. Шептулин справедливо заметил, что следование формальным положениям указанных консенсусов чревато серьезными ошибками [10]. Таким образом, рекомендация Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса по возможности стратегии «проверяй и лечи» без эндоскопии «у молодых пациентов с диспепсией (возраст до 50 лет)» нельзя считать для нас приемлемой. Кстати, по современной классификации Всемирной организации здравоохранения молодым считается возраст до 45 лет.

Без исключения хеликобактерного гастрита у больного диспепсией в настоящее время нельзя установить диагноз функциональной диспепсии. Это констатирует следующее новое важное положение консенсуса.

*Перед постановкой убедительного диагноза функциональной диспепсии необходимо исключить гастрит, вызванный *H. pylori*.* Согласие: 100%. Уровень: А1.

Предметом многолетних дискуссий является проблема ведения инфицированных *H. pylori* пациентов, которым необходимо принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловую кислоту и/или антикоагулянты. На эту тему в консенсусе сформулирован ряд положений.

*Применение ацетилсалициловой кислоты или НПВП увеличивает риск язвенной болезни и ее осложнений у субъектов, инфицированных *H. pylori*.* Согласие: 100%. Уровень: А1.

*Тестирование и лечение *H. pylori* рекомендуется пациентам из группы высокого риска, которые уже длительное время принимают ацетилсалициловую кислоту. Тестирование и лечение *H. pylori* рекомендуется для больных, ранее не получавших лечение, которые начинают длительную терапию НПВП. Пациентам из группы высокого риска может потребоваться дополнительная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП). Согласие: 100%. Уровень: А1.*

*Нет никаких доказательств того, что антикоагулянты (кумарины, прямые пероральные антагонисты и антагонисты витамина К) увеличивают риск кровотечения у больных с инфекцией *H. pylori*.* Согласие: 91%. Уровень: А1.

Как известно, применение ИПП при хеликобактерном гастрите способствует его прогрессированию, в том числе топографически, т.е. распространению с антрального отдела на тело желудка. Поэтому традиционно считается целесообразной эрадикация инфекции *H. pylori*. Более детальное исследование связи длительного применения ИПП, прогрессирования атрофии и изменения микробиома желудка требует дальнейших исследований.

*Эрадикация *H. pylori* улучшает течение гастрита у длительно принимающих ИПП.* Согласие: 97%. Уровень: А1.

Консенсус подтвердил целесообразность эрадикации при заболеваниях, не связанных с патологией желудка.

*Эрадикация *H. pylori* рекомендуется пациентам с необъяснимой железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина В<sub>12</sub>.* Согласие: 97%. Уровень: А1.

В настоящее время возникает вопрос о связи COVID-19 и хеликобактерной инфекции. Ответ консенсуса следующий:

*Пандемия COVID-19 негативно повлияла на лечение заболеваний, связанных с *H. pylori*.* Согласие: 86%. Уровень: А1.

Негативное влияние COVID-19 связано с ограничением возможностей профилактических и лечебных мероприятий в системе здравоохранения при инфекции *H. pylori*.

Как указывается в материалах консенсуса, около 90% случаев рака желудка связано с *H. pylori*. В регионах с высо-

кой инфицированностью *H. pylori*, например в Японии, это значение достигает 95%.

*Инфекция *H. pylori* является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка.* Согласие: 100%. Уровень: А1.

Атрофия слизистой оболочки желудка обычно возникает в результате многолетнего хеликобактерного гастрита, реже – аутоиммунного гастрита. Аутоиммунный гастрит поражает тело желудка, а хеликобактерный гастрит – сначала антральный отдел, а затем распространяется проксимально. Развитие рака желудка при хеликобактерном атрофическом гастрите происходит значительно чаще, чем при аутоиммунном гастрите.

*Тяжелая атрофия (OLGA III/IV) на фоне гастрита, вызванного *H. pylori*, несет гораздо более высокий риск развития рака желудка по сравнению с атрофией на фоне аутоиммунного гастрита.* Согласие: 100%. Уровень: А1.

*Эрадикация *H. pylori* устраняет (1) активную воспалительную реакцию при хроническом активном неатрофическом гастрите и (2) предотвращает дальнейшее прогрессирование атрофии и кишечной метаплазии при хроническом неатрофическом гастрите.* Согласие: 100%. Уровень: А1.

Эрадикационная терапия является единственным методом лечения хеликобактерного гастрита. Положительная динамика морфологических и функциональных показателей слизистой оболочки желудка после эрадикации *H. pylori* достаточно детально описана около 20 лет назад [11].

*Эрадикация *H. pylori* может обратить вспять атрофию желудка и в некоторой степени кишечную метаплазию, а также остановить прогрессирование хронического атрофического гастрита в неопластические поражения у части пациентов.* Согласие: 97%. Уровень: А1.

*Эрадикация *H. pylori* дает возможность предотвратить рак желудка в любом периоде жизни взрослого человека. Величина пользы уменьшается с возрастом.* Согласие: 97%. Уровень: А1.

*Эрадикация *H. pylori* наиболее эффективна для профилактики рака желудка до развития тяжелого хронического атрофического гастрита.* Согласие: 97%. Уровень: А1.

Консенсус подтвердил целесообразность диагностики *H. pylori* и эрадикационной терапии не только для профилактики рака желудка, но и для предотвращения гастроуденальных язв и хронического гастрита.

*Стратегия тестирования и лечения *H. pylori* на уровне популяции обеспечивает дополнительные преимущества за счет предотвращения других гастроуденальных патологий.* Согласие: 94%. Уровень: А1.

Что касается использования генетических и эпигенетических маркеров для оценки риска рака желудка и прогрессирования рака желудка, то эксперты отметили, что на сегодняшний день однозначных рекомендаций сделать нельзя, эта проблема требует дальнейших исследований.

Чрезвычайно важным в последнем Маастрихтском консенсусе является раздел, посвященный взаимосвязи *H. pylori* и микробиоты желудочно-кишечного тракта. Неслучайно разработчики консенсуса объединены в Европейскую исследовательскую группу *Helicobacter* и микробиоты.

В последние годы установлено, что применение антибиотиков в раннем детском возрасте оказывает многолетнее влияние на микробиом, который в свою очередь предопределяет разнообразные системные эффекты. Имеется метаанализ, который показал, что использование антибиотиков является значимым фактором риска развития болезни Крона у детей [12].

*Применение антибиотиков в раннем детском возрасте оказывает долгосрочное воздействие на кишечную микробиоту.* Согласие: 100%. Уровень: В2.

Как известно, Б. Маршалл и Р. Уоррен около 40 лет назад разрушили один из догматов об отсутствии постоянного

нахождения какой-либо микрофлоры в желудке человека, так как показали возможность заселения поверхности слизистой оболочки граммотрицательной микроаэрофильной бактерией *H. pylori*. В настоящее время, как указывается в материалах консенсуса, при использовании молекулярно-генетических методов на основе 16S rRNA секвенирования доказана колонизация желудка различными микроорганизмами, в основном *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Fusobacteria* и *Proteobacteria*, причем установлено превалирование *Streptococcus*. Эти микроорганизмы могут влиять на желудочные эффекты *H. pylori*, но доминирующее значение хеликобактерной инфекции по воздействию на слизистую оболочку желудка и ее триггерная роль в канцерогенезе не вызывают сомнений.

*Желудок человека колонизирован помимо H. pylori другими бактериями, которые называются желудочным микробиомом. Согласие: 94%. Уровень: A1.*

*Желудочные бактерии, отличные от H. pylori, также могут влиять на изменения слизистой оболочки желудка, которые вызываются хеликобактерной инфекцией. Согласие: 91%. Уровень: B2.*

Влияет ли эрадикационная терапия на кишечный микробиом? Эксперты консенсуса дают положительный ответ на этот вопрос. Прежде всего имеет значение, что увеличивается количество резистентных к использованному антибиотику штаммов различных микроорганизмов. Также происходит формирование штаммов *H. pylori*, резистентных к антибиотикам, которые применялись в связи с эрадикацией или по другим причинам. Фактически только сейчас стали появляться ответы на вопросы, которые возникали у клиницистов при широком распространении эрадикационной терапии еще 30 лет назад.

*Эрадикационная терапия может привести к селекции резистентных штаммов кишечной микробиоты. Согласие: 89%. Уровень: B2.*

Весьма примечательно следующее заявление экспертов консенсуса: «Широкое использование антибиотиков в производстве пищевых продуктов привело к появлению комменсальных устойчивых к антибиотикам бактерий в кишечнике человека, и эти штаммы могут действовать как резервуар генов устойчивости к антибиотикам, а также как источник распространения устойчивости к антибиотикам». Возможно, этим объясняется более высокая резистентность к антибиотикам среди всеядных людей в сравнении с вегетарианцами, ово-лакто-вегетарианцами и веганами [13].

Установлено, что пробиотики, содержащие *Lactobacilli* и *Saccharomyces boulardii* (одноклеточные микроскопические дрожжевые грибки из рода сахаромицетов), уменьшают частоту побочных эффектов при эрадикационной терапии и, что самое важное, в конечном итоге повышают ее эффективность. Ряд метаанализов рандомизированных клинических исследований доказал положительные эффекты пробиотиков при эрадикации *H. pylori* [14].

*Определенные пробиотики эффективны в уменьшении со стороны желудочно-кишечного тракта побочных эффектов, вызванных эрадикационной терапией H. pylori. Согласие: 89%. Уровень: A2.*

*Определенные пробиотики могут оказывать благотворное влияние на эффективность эрадикационной терапии за счет уменьшения побочных эффектов антибиотиков. Согласие: 80%. Уровень: B2.*

Установлено, что пробиотики ингибируют *H. pylori* несколькими путями, включая продукцию антимикробных веществ или конкурируя с *H. pylori* в процессе колонизации слизистой оболочки желудка. Несмотря на эти данные, большинство авторов склоняются к мнению, что пробиотики, по-видимому, увеличивают частоту эрадикации *H. pylori* за счет уменьшения побочных эффектов при лечении, а не в результате прямого воздействия на микро-

организм. Как заключают эксперты, эта проблема требует дальнейшего изучения.

## Лечение

Резистентность *H. pylori* к антимикробным препаратам является определяющим фактором эффективности существующих протоколов эрадикации микроорганизма. Возможной резистентностью *H. pylori* к амоксициллину, тетрациклину и рифабутину можно пренебречь, так как ее частота обычно не превышает 2%. К препаратам висмута формирование устойчивости *H. pylori* отсутствует. Что касается кларитромицина, фторхинолонов и метронидазола, то резистентность к этим препаратам встречается повсеместно и является ключевой проблемой в лечении хеликобактерной инфекции.

В предыдущем Маастрихт V/Флорентийском консенсусе настоятельно рекомендовано начинать эрадикационную терапию с определения региональной резистентности *H. pylori* к кларитромицину, фторхинолонам и метронидазолу [3]. Если отсутствие чувствительности к какому-либо антибиотику в субпопуляции встречается у 15% населения и чаще, резистентность считается высокой, и использование этого лекарственного средства (ЛС) при эрадикации нецелесообразно. Разумеется, даже при высокочувствительном определении региональной антибактериальной резистентности *H. pylori* является не всегда выполнимой задачей. В этой ситуации предлагается учитывать ряд косвенных показателей:

- 1) индивидуальный недавний анамнез пациента по приему антибиотиков;
- 2) эффективность протокола, намеченного для применения, по личному опыту врача в последние годы;
- 3) эффективность протокола, намеченного для применения, по личному опыту коллег, работающих в том же регионе.

Если нет информации об этих показателях, как и данных о резистентности к кларитромицину, эксперты советуют априорно считать, что она высокая. Начинать лечение в этом случае рекомендуется с висмутсодержащей квадротерапии (ВКТ). Отмечено значительное преимущество невисмутовой сопутствующей квадротерапии над последовательным вариантом эрадикации в случае резистентных к кларитромицину штаммов *H. pylori*. Частота эрадикации при использовании этих схем терапии составляет 92 и 62% соответственно [15]. По данным Европейского регистра по лечению инфекции *H. pylori*, как ВКТ, так и сопутствующий вариант эрадикационного протокола обеспечивает успех более чем в 90% случаев во всех регионах Европы. Другие схемы лечения хеликобактерной инфекции не позволяют достичь такого высокого результата [16].

Учитывая первостепенную важность для практического врача вопросов лечения хеликобактерной инфекции, все положения Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса, касающиеся этого раздела, приведены ниже в полном объеме (табл. 2). В консенсусе не указываются протоколы (схемы) эрадикации с перечнем разовых дозировок, частоты и длительности приема ЛС. Имеются ссылки на исследования, в которых есть описание методики лечения. Кроме того, детальный анализ протоколов лечения, упомянутых ранее в Маастрихт V/Флорентийском и Торонтском консенсусах (2016 г.), а также в Американских рекомендациях (2017 г.), проведен нами ранее [17].

По сравнению с предыдущим консенсусом принципиальных изменений в эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* не произошло. Конкретизировался алгоритм лечения в плане последовательности применения различных схем терапии (рис. 1, 2), критическое отношение высказано к наиболее популярному тройному протоколу с кларитромицином и позитивное – к высокодозной двойной терапии. Вместе с тем, как и в предыдущем консенсусе, ряд

**Рис. 1. Алгоритм эрадикационной терапии *H. pylori* в случае отсутствия индивидуальных результатов на чувствительность микроорганизма к антибиотикам при низкой популяционной резистентности к кларитромицину.**



Примечание: Здесь и на рис. 2: \*возможным вариантом лечения может быть двойная терапия высокими дозами ИПП и амоксицилина.

**Рис. 2. Алгоритм эрадикационной терапии *H. pylori* в случае отсутствия индивидуальных результатов на чувствительность микроорганизма к антибиотикам при высокой популяционной резистентности к кларитромицину.**



положений по лечению имеет низкий уровень доказательности. Конкретные варианты протоколов и их содержание приведены в табл. 2.

**Положение 1:**

Для рационального использования антибиотиков перед эрадикацией целесообразно рекомендовать проводить тесты на чувствительность (молекулярные или культу-

**Таблица 2. Основные эрадикационные протоколы, рекомендованные для использования или упоминаемые в положениях Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса**

| № п/п | Название протокола   | Содержание (компоненты протокола)   | Длительность лечения, дни |
|-------|--|---|---------------------------|
| 1     | Оптимизированная тройная терапия   | ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день                          | 14                        |
|       |  | + кларитромицин 500 мг 2 раза в день  |                           |
|       |  | + амоксициллин 1000 мг (или метронидазол 500 мг) 2 раза в день                          |                           |
| 2     | Стандартная ВКТ  | ИПП в стандартной дозе 2 раза в день  | 10 или 14                 |
|       |  | + коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в день                                     |                           |
|       |  | + тетрациклин 500 мг 4 раза в день  |                           |
|       |  | + метронидазол 500 мг 3 раза в день   |                           |
| 3     | Оптимизированная ВКТ   | ИПП в удвоенной дозе (например, омепразол 40 мг) 2 раза в день                          | 14                        |
|       |  | + коллоидный субцитрат висмута 120 мг 4 раза в день                                     |                           |
|       |  | + тетрациклин 500 мг 4 раза в день  |                           |
|       |  | + метронидазол 500 мг 4 раза в день   |                           |
| 4     | Сопутствующая (concomitant) терапия – квадротерапия без препаратов висмута | ИПП в стандартной дозе 2 раза в день  | 14                        |
|       |  | + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день  |                           |
|       |  | + кларитромицин 500 мг 2 раза в день  |                           |
|       |  | + метронидазол 500 мг 2 раза в день   |                           |
| 5     | Оптимизированная сопутствующая терапия                                     | ИПП в удвоенной дозе 2 раза в день  | 14                        |
|       |  | + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день  |                           |
|       |  | + кларитромицин 500 мг 2 раза в день  |                           |
| 9     | Двойная высокодозная терапия   | ИПП в стандартной дозе 4 раза в день или в удвоенной дозе 2, 3 или 4 раза в день        | 14                        |
|       |  | + амоксициллин в дозе ≥2 г/сут, например 750 мг 4 раза в день или 1000 мг 3 раза в день |                           |
|       |  |   |                           |
| 10    | Левифлоксацин-содержащая тройная терапия                                   | ИПП в стандартной дозе 2 раза в день  | 10–14                     |
|       |  | + левофлоксацин 500 мг 1 или 2 раза в день  |                           |
|       |  | + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день  |                           |
| 11    | ВКТ с левофлоксацином  | Эзомепразол 40 мг 2 раза в день   | 14                        |
|       |  | + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день  |                           |
|       |  | + левофлоксацин 500 мг 1 раз в день (или 250 мг 2 раза в день)                          |                           |
|       |  | + висмута субцитрат 240 мг 2 раза в день  |                           |

ральные) в плановом порядке, лучше до назначения терапии 1-й линии. Тем не менее возможность использования такой стратегии, ориентированной на чувствительность, в рутинной клинической практике еще предстоит установить. Согласие: 91%. Уровень: D2.

Имеется несколько метаанализов, которые показали более высокий уровень эрадикации *H. pylori* после использования тройной терапии как 1-й линии при наличии чувствительности микроорганизма к ее компонентам. Сравнение осуществлялось с эмпирической терапией [2]. Совершенно иная ситуация отмечена в случае применения ВКТ. По данным метаанализа 2020 г. не обнаружено различий в частоте эрадикации *H. pylori* после назначения ВКТ с предварительным определением резистентности к ее компонентам и при эмпирическом использовании квадротерапии [18]. В этом исследовании также показано, что генетический полиморфизм CYP2C19 не влиял на результаты ВКТ. Поэтому экспертами консенсуса сделан важный вывод, сформулированный во втором положении раздела «Лечение».

### Положение 2:

Если тестирование индивидуальной чувствительности невозможно, рекомендуемым лечением 1-й линии в регионах с высокой (>15%) или неизвестной резистентностью к кларитромицину является квадротерапия с препаратом висмута. Если это лечение недоступно, можно рассмотреть возможность использования квадротерапии без висмута. Согласие: 92%. Уровень: В1.

«Недоступность» лечения препаратами висмута возникает в странах, где административно ограничено использование такого ЛС. В последние годы значение классической тройной эрадикационной терапии с кларитромицином за рубежом поставлено под сомнение, так как повсеместно регистрируется снижение эффективности такого варианта лечения. Следует также учитывать, что при синдроме удлиненного интервала QT назначение макролидов противопоказано [4, 17]. В то же время резервы тройного протокола не исчерпаны, если использовать, как указано в «Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» (2018 г.), методы, повышающие эффективность эрадикации [1]. Как отметил на 28-й Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (2022 г.) профессор А.А. Шептулин, общими мерами, повышающими эффективность эрадикации *H. pylori*, являются увеличение продолжительности курса лечения, надлежащий выбор ИПП и его дозы, включение в схемы эрадикации висмута трикалия дидцитрата, прием антибиотика в более высоких дозах, включение пробиотиков и ребамипида в схемы эрадикации, а также повышение приверженности больных лечению. Использование двойной дозы ИПП 2 раза в день, 2-недельная продолжительность лечения и некоторое увеличение суточной дозы метронидазола в протоколе ВКТ успешно применяется уже несколько лет во всем мире под названием «оптимизированная эрадикационная терапия» [17].

Повышение приверженности пациентов лечению трудно переоценить, так как ежедневно на протяжении курса лечения ВКТ существует необходимость приема более 30 таблеток в день. Если взаимодействие «врач–больной» ограничивается уровнем комплаенса, сложно ожидать успешной эрадикации в большинстве случаев. Комплаенс (compliance) – поведение пациента, соответствующее предписанным рекомендациям врача без какого-либо согласования лечения с больным во время визита. Процесс назначения фармакотерапии ограничивается авторитарным указанием врача. Приверженность (adherence) – прием ЛС в соответствии с медицинскими рекомендациями, причем пациент исходно согласился следовать таким назначениям врача. Согласование (concordance) – это выполнение больным договоренности, достигнутой между ним и врачом

Таблица 2. Основные эрадикационные протоколы, рекомендованные для использования или упоминаемые в положениях Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса (Окончание)

| № п/п | Название протокола                   | Содержание (компоненты протокола)                                     | Длительность лечения, дни |
|-------|--------------------------------------|---|---------------------------|
| 13    | ВКТ с фуразолидоном и амоксициллином | ИПП в стандартной дозе 2 раза в день                                  | 14                        |
|       |                                      | + коллоидный субцитрат висмута 240 мг 2 раза в день                   |                           |
|       |                                      | + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день                                  |                           |
|       |                                      | + фуразолидон 200 мг 2 раза в день                                    |                           |
| 14    | ВКТ с фуразолидоном и тетрациклином  | ИПП в стандартной дозе 2 раза в день                                  | 14                        |
|       |                                      | + висмута калия цитрат 220 мг 2 раза в день                           |                           |
|       |                                      | + амоксициллин 1000 мг 3 раза в день                                  |                           |
|       |                                      | + фуразолидон 100 мг 3 раза в день                                    |                           |
| 15    | ВКТ с амоксициллином и тетрациклином | ИПП в стандартной дозе 2 раза в день                                  | 14                        |
|       |                                      | + препарат висмута в стандартной дозе 2 раза в день                   |                           |
|       |                                      | + тетрациклин 500 мг 4 раза в день + фуразолидон 100 мг 4 раза в день |                           |
| 16    | Тройная терапия с рифабутином        | ИПП в стандартной или удвоенной дозе                                  | 10                        |
|       |                                      | + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день                                  |                           |
|       |                                      | + рифабутин 300 мг 1 раз в день (или рифабутин 150 мг 2 раза в день)  |                           |

в отношении лечения. При назначении ЛС в этом случае врач учитывает пожелания, возможности и убеждения пациента, касающиеся лечения. Больной в свою очередь собирается следовать рекомендациям врача [19]. Таким образом, при эрадикационной терапии требуется уровень взаимодействия «врач–больной», соответствующий приверженности или согласованию.

### Положение 3:

Продолжительность квадротерапии с препаратами висмута должна составлять 14 дней, если 10-дневные протоколы одинаково эффективны, их можно применять. Согласие: 85%. Уровень: D2.

Необходимость увеличения длительности лечения до 14 дней отмечена еще в предыдущем консенсусе. Это являлось одним из компонентов «оптимизированной» эрадикации. Возможность применения 10-дневных протоколов эрадикационной терапии существует, если результаты такого лечения в данном регионе удовлетворительные, т.е. частота эрадикации превышает 80%. Эксперты отметили, что продолжительность тройной терапии с кларитромицином должна составлять 14 дней, если в регионе не доказана эффективность менее продолжительного лечения.

**Положение 4:**

При выборе протокола лечения без висмута предпочтителен вариант сопутствующей терапии (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и нитроимидазол одновременно), учитывая его доказанную воспроизводимую эффективность и меньшую сложность по сравнению с последовательной и гибридной терапией. Согласие: 94%. Уровень: В1.

**Положение 5:**

Рекомендуемая продолжительность квадротерапии без препаратов висмута составляет 14 дней. Согласие: 100%. Уровень: D2.

В материалах консенсуса указывается, что квадротерапия более рациональна с включением препарата висмута, чем третьего антибактериального ЛС. Это целесообразно для уменьшения риска формирования антибиотикорезистентности в популяции, а также снижения вероятности развития побочных эффектов, в том числе нарушения кишечного микробиома.

**Положение 6:**

В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину квадротерапия с препаратами висмута или тройная терапия с кларитромицином могут быть рекомендованы в качестве эмпирического лечения 1-й линии, если эффективность такого варианта будет доказана. Согласие: 94%. Уровень: В1.

По результатам недавно опубликованного метаанализа (11 исследований, 808 изолятов) в России резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 10,39%, метронидазолу – 33,95%, амоксициллину – 1,35%, левофлоксацину – 20,0%, тетрациклину – 0,98%, двойная резистентность к кларитромицину и метронидазолу зарегистрирована в 2,37% случаев [20]. В Смоленской области резистентность штаммов *H. pylori* к кларитромицину, выделенных в 2015–2017 гг., составила 6,3%, амоксициллину – 1,4%, метронидазолу – 23,8%, левофлоксацину – 24,5%, тетрациклину – 0,7% [21]. Особенно быстро растет резистентность микроорганизма к метронидазолу и левофлоксацину. Вместе с тем обсуждаемая резистентность к кларитромицину пока не достигла критического значения в 15%, что позволяет использовать тройную терапию. По результатам последнего масштабного исследования резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в Европе и США установлено, что 22,2% изолятов не чувствительно к кларитромицину, 1,2% – к амоксициллину и 69,2% – к метронидазолу [22]. По данным самого большого аналогичного исследования в различных регионах США установлен рост резистентности *H. pylori* к метронидазолу, а максимальные значения отсутствия чувствительности составили 23,2% к кларитромицину, 8,3% – к амоксициллину и 49,7% – к метронидазолу. Максимальная региональная резистентность по отношению к тетрациклину равнялась 5,3%, левофлоксацину – 68,4% [23]. Резистентность *H. pylori* к рифампицину не зарегистрирована. Оценка чувствительности в обоих последних исследованиях проводилась культуральным методом. Несмотря на отсутствие резистентности *H. pylori* к рифампицину, не следует считать это ЛС идеальным вариантом лечения из-за возможности развития побочного эффекта – супрессии костномозгового кровотока.

Преодоление резистентности микроорганизма к антибактериальному ЛС обычно происходит при увеличении его дозы и продолжительности приема. Поэтому появился «оптимизированный» вариант протоколов эрадикации.

**Положение 7:**

Рекомендуемая продолжительность лечения тройной терапией на основе ИПП-кларитромицин составляет 14 дней. Согласие: 100%. Уровень: В1.

**Положение 8:**

Применение высоких доз ИПП 2 раза в день повышает эффективность тройной терапии. Остается неясным, могут ли высокие дозы ИПП 2 раза в день повысить эффективность четырехкомпонентной терапии. Согласие: 97%. Уровень: С2.

**Положение 9:**

Лечение калий-конкурентными блокаторами протонной помпы (Р-САВ) в комбинации с противомикробными препаратами превосходит или не уступает традиционной тройной терапии на основе ИПП при использовании в качестве 1 и 2-й линии, а также превосходит такую эффективность у пациентов с доказанной устойчивостью к противомикробным препаратам. Согласие: 100%. Уровень: В2.

В клинической практике только начинает использоваться группа антисекреторных препаратов Р-САВ. В частности, это ЛС японской фирмы «Такеда» вонопрозан (Воцинти) в таблетках 10 и 20 мг. В России препарат включен в Государственный реестр ЛС.

**Положение 10:**

Эмпирическая терапия 2-й линии и терапия спасения должны основываться на местных характеристиках резистентности, оцениваемых с помощью тестирования чувствительности и показателей эрадикации, чтобы оптимизировать успех лечения. Согласие: 94%. Уровень: D2.

**Положение 11:**

При неэффективности висмутсодержащей квадротерапии может быть рекомендована фторхинолонсодержащая квадротерапия (или тройная) или двойная терапия высокими дозами ИПП-амоксициллин. В случаях высокой резистентности к фторхинолонам возможна комбинация висмута с другими антибиотиками или рифабутинном. Согласие: 83%. Уровень: С2.

Двойная терапия высокими дозами ИПП и амоксицилина нередко вызывает настороженное отношение гастроэнтерологов и терапевтов, которые более 20 лет занимаются эрадикационной терапией и помнят, с каким трудом по рекомендациям первых Маастрихтских консенсусов изживалась моно- и двойная эрадикационная терапия. Показано, что последние варианты эрадикации при использовании ЛС в обычной дозировке не давали достаточного эффекта, в то время как тройная терапия с кларитромицином обеспечивала хороший результат более чем в 80% случаев [24]. Тогда же предложена высокодозная двойная терапия, которая по результатам ряда исследований оказалась достаточно удачной. В настоящее время имеется несколько выполненных преимущественно китайскими специалистами метаанализов, подтверждающих, что высокодозная двойная терапия по результатам эрадикации не уступает стандартным вариантам эрадикации, а количество побочных эффектов при ней ниже, что повышает приверженность лечению [2]. Вместе с тем в 2022 г. опубликованы результаты Европейского регистра по лечению *H. pylori* по использованию высокодозной двойной терапии в условиях реальной клинической практики: успешная эрадикация имела место всего лишь у 52% пациентов, побочные проявления наблюдались у 30% из них, причем наиболее часто (20% больных) – диарея, в то же время серьезных побочных эффектов не отмечено. Примечательно, что добавление препаратов висмута к высокодозной двойной терапии не повысило частоту эрадикации инфекции *H. pylori* [25]. Авторы исследования сделали заключение, что в европейском регионе высокодозная двойная терапия недостаточно эффективна.

ВКТ с фуразолидоном может рассматриваться как вполне приемлемый вариант эрадикации в случае продолжительности курса лечения 14 дней [26]. В основном тексте

Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса упоминания об этом протоколе нет, однако в приложении этого согласительного документа фуразолидон как возможный компонент эрадикационной терапии упоминается [2]. В предыдущем консенсусе фуразолидон также рекомендовался для эрадикации инфекции *H. pylori* [3].

Что касается указанной в 11-м положении консенсуса «комбинации препаратов висмута с рифабутином», то имеется только одно пилотное итальянское исследование, в котором сравнивались результаты обычной тройной терапии с рифабутином и такая же схема, но при дополнительном назначении субцитрата висмута 240 мг 2 раза в день. Применение протоколов с рифабутином обеспечило эрадикацию в 66,7 и 96,6% случаев соответственно, т.е. дополнительное применение препарата висмута дало существенный положительный эффект [27]. Всем пациентам до использования протокола с рифабутином проводилось две линии эрадикации в соответствии со стандартными схемами тройной и квадротерапии, которые оказались безуспешными. Включение пациентов в группы осуществлялось параллельно, но рандомизация пациентов не проводилась. Неудивительно, что эксперты признали это положение как соответствующее слабой рекомендации и низкому уровню доказательности.

#### **Положение 12:**

*При неэффективности тройной терапии (ИПП-кларитромицин-амоксциллин) в качестве терапии 2-й линии рекомендуются квадротерапия с висмутом, квадротерапия (или тройная) с фторхинолонами или двойная терапия высокими дозами ИПП-амоксциллин. Согласие: 84%. Уровень: С2.*

#### **Положение 13:**

*После безуспешной безвисмутовой квадротерапии рекомендуется либо висмутсодержащая квадротерапия, либо четырехкомпонентный (или тройной) протокол с фторхинолоном. Также можно рассмотреть возможность применения высокодозной двойной терапии ИПП и амоксициллина. Согласие: 87%. Уровень: С2.*

#### **Положение 14:**

*После неэффективности эрадикации, когда в качестве 1-й линии использовалась тройная терапия с кларитромицином или невисмутовая квадротерапия, 2-й линии – висмутсодержащая квадротерапия, рекомендуется применить протокол с фторхинолоном. В регионах с заведомо известной высокой резистентностью к фторхинолонам следует рассмотреть возможность применения висмутсодержащей квадротерапии с другими антибиотиками, «терапии спасения» с рифабутином или высокодозной двойной терапии ИПП и амоксициллином. Согласие: 86%. Уровень: В2.*

#### **Положение 15:**

*После неэффективности эрадикации, когда в качестве 1-й линии использовалась тройная терапия с кларитромицином или квадротерапия без препаратов висмута, 2-й линии – протокол с фторхинолоном, рекомендуется использовать квадротерапию на основе висмута. Если использование препаратов висмута невозможно, следует рассмотреть двойную схему лечения высокими дозами ИПП с амоксициллином или протокол, содержащий рифабутин. Согласие: 84%. Уровень: В2.*

#### **Положение 16:**

*После неэффективности эрадикации, когда в качестве 1-й линии использовалась висмутсодержащая квадротерапия, 2-й линии – протокол с фторхинолоном, рекомендуется использовать тройную или квадротерапию с кларитромицином на основе кларитромицина, только в областях*

*с низкой (<15%) резистентностью к кларитромицину. В противном случае следует использовать высокодозную двойную терапию ИПП-амоксциллин, схему, содержащую рифабутин, или комбинацию висмута с различными антибиотиками. Согласие: 90%. Уровень: С2.*

#### **Положение 17:**

*Пациентам с подтвержденной аллергией на пенициллин в качестве терапии 1-й линии следует рекомендовать висмутсодержащую квадротерапию (ИПП-висмут-тетрациклин-метронидазол). В качестве терапии 2-й линии назначается висмутсодержащая квадротерапия (если она не назначена ранее) и протокол с фторхинолоном как эмпирические варианты «терапии спасения» 2-й линии. Согласие: 85%. Уровень: С2.*

Ни в последнем, ни в предыдущих Маастрихтских консенсусах не оговариваются такие важные практические детали лечения, как применение ЛС с учетом приема пищи и времени суток. Вполне понятно назначение ИПП: они принимаются утром натощак за 30–60 мин до завтрака [28], а повторный прием осуществляются примерно через 12 ч. Теоретически существует обычно игнорируемый риск частичной абсорбции ряда веществ и некоторых антибиотиков препаратами висмута [29]. В инструкции к применению иногда не рекомендуется употреблять напитки, молоко, фрукты или фруктовые соки в течение получаса до или после приема препаратов висмута. Что касается противомикробных препаратов, то их назначение регламентируется инструкцией. Прием большинства ЛС, кроме метронидазола и фуразолидона, традиционно осуществляется за 30–60 мин до еды. Метронидазол и фуразолидон принимают во время или после еды. Рифабутин принимается независимо от приема пищи. Возможна замена метронидазола тинидазолом. Нитроимидазолы, о которых идет речь в консенсусе, – общее название группы, куда входят метронидазол, тинидазол и орнидазол, т.е. можно использовать любой из этих препаратов. Фуразолидон и метронидазол несовместимы с алкоголем, что следует учитывать при выборе протокола эрадикации. В такой ситуации уровень приверженности лечению напрямую определяет его эффективность. Если врач не достигнет соглашения с пациентом о возможности исключения приема алкоголя более чем на 2 нед, значит использовать указанные ЛС нельзя. Метронидазол можно заменить орнидазолом, использование которого одновременно с алкоголем не вызывает выраженных побочных эффектов.

#### **Заключение**

В новом Маастрихт VI/Флорентийском консенсусе уточнен ряд положений, которые раньше находились на стадии обсуждения. Позиционировано, что инфекция *H. pylori* всегда вызывает гастрит независимо от симптомов или осложнений. Перед постановкой убедительного диагноза функциональной диспепсии необходимо исключить хеликобактерный гастрит. Некоторые положения консенсуса, например тактика «тестируй и лечи», требуют элементов критического отношения с учетом региональных российских условий. Около 90% случаев рака желудка связано с *H. pylori*. Эрадикация *H. pylori* дает возможность предотвратить возникновение рака желудка в любом периоде жизни взрослого человека, однако эффективность такой канцерпревенции уменьшается с возрастом. В алгоритме эрадикационной терапии предпочтение отдается висмутсодержащей квадротерапии. Снизилось значение тройного лечения с кларитромицином. Отмечается быстрый рост резистентности *H. pylori* к фторхинолонам. Финишным протоколом эрадикации названа тройная терапия с рифабутином.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2018;28(1):55-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724-62. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288
- Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):8-27 [Pimanov SI, Makarenko EV. Recommendations of the Maastricht V/Florence consensus for the *Helicobacter pylori* treatment. *Consilium Medicum*. 2017;9(8):8-27 (in Russian)].
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252
- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.011
- Wauters L, Dickman R, Drug V, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):307-31. DOI:10.1002/ueg2.12061
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2021;31(4):70-9 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2021;31(4):70-99 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017;27(1):50-61 [Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA, et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2017;27(1):50-61 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Воспаление, нарушение моторной функции и висцеральная гиперчувствительность: основные механизмы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (обзор литературы и резолюция Совета Экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2022;32(1):7-14 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Inflammation, impaired motor function and visceral hypersensitivity: the main mechanisms of functional disorders of the gastrointestinal tract (materials of the Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2022;32(1):7-14 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-1-7-14
- Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Воропаева А.В., Матвеев М.Е. Динамика морфологических и функциональных характеристик слизистой оболочки желудка после эрадикации *Helicobacter pylori* у больных с язвами двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив*. 2006;78(2):26-31 [Pimanov SI, Makarenko EV, Voropaeva AV, Matveenko ME. Time course changes in morphological and functional characteristics of gastric mucosa after eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcers. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2006;78(2):26-31 (in Russian)].
- Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1728-38. DOI:10.1038/ajg.2014.246
- Milanović V, Osimani A, Cardinali F, et al. Erythromycin-resistant lactic acid bacteria in the healthy gut of vegans, ovo-lacto vegetarians and omnivores. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220549. DOI:10.1371/journal.pone.0220549
- Zhang M, Zhang C, Zhao J, et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotic-supplemented therapy on the eradication of *H. pylori* and incidence of therapy-associated side effects. *Microb Pathog*. 2020;147:104403. DOI:10.1016/j.micpath.2020.104403
- Gisbert JP, McNichol AG. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with non-bismuth quadruple concomitant therapy. In: AU Rahman, MI Choudhary, eds. *Frontiers in anti-infective drug discovery* Bentham science publishers, 2020; p. 1-34.
- Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321372
- Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Оптимизированные эрадикационные протоколы: рекомендации американской коллегии гастроэнтерологов, Маастрихт V/Флорентийского и Торонтского консенсусов. *Медицинский Совет*. 2017;15:10-7 [Pimanov SI, Makarenko EV. Optimized eradication protocols: recommendations of the American gastroenterologist board, Maastricht V/Florentine and Toronto consensus. *Meditsinskii Sovet*. 2017;15:10-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-15-10-17
- Espada M, Nyssen OP, Gisbert JP. Empirical versus susceptibility-guided treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2020;8:251.
- Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Дикарева Е.А. Соблюдение схемы терапии ингибиторами протонного насоса при постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств. *Терапевтический архив*. 2015;87(4):58-61 [Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Adherence with proton pump inhibitor therapy, by continuously taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(4):58-61 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587458-61
- Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):24-30 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YA. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(11):24-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000795
- Дехич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С., и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленске. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(1):42-8 [Dekhich NN, Ivanchik NV, Kozlov RS, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Smolensk. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;20(1):42-8 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmca.2018.1.42-48
- Mégraud F, Graham DY, Howden CW, et al. Rates of Antimicrobial Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates from Clinical Trial Patients Across the US and Europe. *Am J Gastroenterol*. 2022. DOI:10.14309/ajg.000000000002045.
- Hulten KG, Lamberth LB, Kalfus IN, Graham DY. National and Regional US Antibiotic Resistance to *Helicobacter pylori*: Lessons From a Clinical Trial. *Gastroenterology*. 2021;161(1):342-4.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2021.03.045.
- Пиманов С.И., Попов С.А., Макаренко Е.В. Мета-анализ эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* по протоколу «омепразол-кларитромицин-амоксциллин». *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2003;2:11-3 [Pimanov SI, Popov SA, Makarenko EV. Meta-analysis of the effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication therapy according to the protocol "omeprazole-clarithromycin-amoxicillin". *Consilium Medicum. Gastroenterology*. 2003;2:11-3 (in Russian)].
- Fernández-Salazar L, Campillo A, Rodrigo L, et al. Effectiveness and Safety of High-Dose Dual Therapy: Results of the European Registry on the Management of *Helicobacter pylori* Infection (Hp-EuReg). *J Clin Med*. 2022;11(12):3544. DOI:10.3390/jcm11123544
- Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):802-7.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2013.01.008
- Ciccaglione AF, Tavani R, Grossi L, et al. Rifabutin Containing Triple Therapy and Rifabutin with Bismuth Containing Quadruple Therapy for Third-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Two Pilot Studies. *Helicobacter*. 2016;21(5):375-81. DOI:10.1111/hel.12296
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308-28. DOI:10.1038/ajg.2012.444
- Ericsson CD, Feldman S, Pickering LK, Cleary TG. Influence of subsalicylate bismuth on absorption of doxycycline. *JAMA*. 1982;247(16):2266-7.

Статья поступила в редакцию /

The article received:

25.11.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

21.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ

Ю.А. Кучерявый<sup>✉1</sup>, С.В. Черемушкин<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>АО «Ильинская больница», д. Глухово, Московская область, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница "РЖД-Медицина"», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Сравнить терапевтическую эффективность референтного лекарственного препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для Российской Федерации (Урсофальк) и генерических препаратов УДХК других производителей в растворении билиарного сладжа (БС).

**Материалы и методы.** Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования до февраля 2022 г. Критериями включения в метаанализ были контролируемые исследования, исследования с применением референтного препарата для РФ, Урсофалька, в одной из групп, диагностика и последующая оценка динамики разрешения БС по данным трансабдоминального ультразвукового исследования, отсутствие одномоментного применения другой терапии, способной повлиять на терапевтические исходы, документированная конечная точка, отражающая процент полного разрешения БС в каждой из сравниваемых групп.

**Результаты.** В итоговый анализ было включено 6 исследований с участием 671 пациента с БС (324 – группы с применением Урсофалька, 347 – группы с применением других препаратов УДХК). При применении любых препаратов УДХК обобщенная частота растворения БС в течение 3 мес составила 52,010% (95% доверительный интервал – ДИ 36,554–67,272; индекс гетерогенности –  $I^2=94,07\%$ ), а через 6 мес – 78,204% (95% ДИ 67,840–87,024;  $I^2=86,90\%$ ). При применении референтного для РФ препарата Урсофальк обобщенная частота растворения БС в течение 3 мес терапии составила 64,826% (95% ДИ 49,242–78,941;  $I^2=87,53\%$ ), тогда как при использовании других препаратов УДХК – 39,187% (95% ДИ 17,520–63,390;  $I^2=95,24\%$ ). Урсофальк оказался эффективнее других препаратов УДХК (отношение шансов – ОШ 3,183; 95% ДИ 1,495–6,777;  $I^2=74,52\%$ ). Аналогичная тенденция сохранилась при оценке эффективности 6-месячного курса терапии (ОШ 4,614; 95% ДИ 2,881–7,388;  $I^2=26,41\%$ ). Так, обобщенная частота растворения БС в группах Урсофалька составила 88,381% (95% ДИ 80,890–94,198;  $I^2=64,98\%$ ), а других препаратов УДХК – 65,978% (95% ДИ 60,125–71,491;  $I^2=43,22\%$ ).

**Заключение.** Настоящий метаанализ продемонстрировал, что референтный лекарственный препарат УДХК для РФ (Урсофальк) эффективнее генерических препаратов УДХК других производителей в растворении БС.

**Ключевые слова:** билиарный сладж, желчнокаменная болезнь, холелитиаз, урсодезоксихолевая кислота, Урсофальк

**Для цитирования:** Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. Consilium Medicum. 2022;24(12):860–864. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Введение

В настоящее время желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является широко распространенным заболеванием пищеварительной системы и частой причиной госпитализаций, ассоциированных с высокими экономическими затратами на лечение [1]. Согласно некоторым данным глобальная частота выявления ЖКБ у взрослых достигает 20% и имеет тенденцию к росту [1–3]. Патогенез образования камней в желчном пузыре детерминируется сложным многофакторным процессом с участием гендерных, генетических, средовых факторов риска, определенных паттернов образа жизни и диеты, а также сопутствующих заболеваний [4–6]. Клиническое течение ЖКБ варьирует от бессимптомного носительства до неосложненного симптоматического заболевания с болевыми приступами и осложненного течения, требующего оперативного вмешательства [2, 4, 6]. В когортных исследованиях с длительным периодом наблюдения (7–20 лет) частота развития осложненных форм ЖКБ варьирует от 3 до 8% [6].

Актуальной задачей клинической медицины является лекарственная профилактика прогрессирования ЖКБ на начальной стадии, когда формируется билиарный сладж (БС) – предкаменная стадия ЖКБ [7]. Распространенность БС в структуре лиц с гастроэнтерологическими жалобами составляет 7,5%, а у лиц с клиническими проявлениями би-

лиарной диспепсии достигает 24,4–55% [8, 9]. Частота формирования желчных камней в течение 1 года при наличии БС может достигать 20% и более [10].

В настоящее время единственным фармакологическим препаратом с убедительной доказательной базой патогенетически обоснованного, клинически эффективного и безопасного воздействия на различные звенья билиарного литогенеза является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [11]. УДХК – естественная гидрофильная нецитотоксичная желчная кислота, которая присутствует в норме в составе желчи и занимает 3–5% пула желчных кислот у человека. Как компонент медвежьей желчи УДХК применялась еще в древнем Китае для лечения заболеваний желудка, кишечника и печени [12]. Литолитические свойства терапевтических доз УДХК в отношении БС обусловлены снижением степени насыщения желчи холестерином (посредством уменьшения его абсорбции в кишечнике и снижения синтеза ХС в печени), а также увеличением дисперсии холестерина из БС (благодаря высокой гидрофильности) [12, 13]. В Российской Федерации представлено несколько брендовых лекарственных средств с действующим веществом УДХК, при этом референтным препаратом УДХК является немецкий препарат Урсофальк (Dr Falk Pharma GmbH) [14]. Существуют данные, что концентрация

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц., зав. гастроэнтерологическим отд-нием АО «Ильинская больница». E-mail: proped@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7760-2091

Черемушкин Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ЧУЗ «ЦКБ "РЖД-Медицина"». ORCID: 0000-0002-0982-2006

<sup>✉</sup>Yury A. Kucheryavy – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ilyinskaya Hospital. E-mail: proped@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7760-2091

Sergei V. Cheremushkin – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine". ORCID: 0000-0002-0982-2006

# Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: a meta-analysis

Yury A. Kucheryavyi<sup>✉1</sup>, Sergei V. Cheremushkin<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Ilyinskaya Hospital, Glukhovo, Moscow Region, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To compare the therapeutic efficacy of the reference drug ursodeoxycholic acid (UDCA) for Russian Federation (Ursolfalk) and generic UDCA preparations of other manufacturers in the solution of biliary sludge (BS).

**Materials and methods.** The search for studies was carried out in the electronic databases MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Russian Science Citation Index (RSCI) until February 2022. Inclusion criteria for the meta-analysis were controlled trials, trials using the reference drug for RF – Ursolfalk in one of the groups, diagnosis and subsequent assessment of the dynamics of resolution of BS according to transabdominal ultrasound, the absence of simultaneous use of other therapy that could affect therapeutic outcomes, a documented endpoint, which reflects the percentage of the total resolution of the BS in each of the compared groups.

**Results.** The final analysis included 6 studies involving 671 patients with BS (324 with Ursolfalk, 347 with other UDCA). When using any UDCA preparations, the generalized frequency of BS dissolution within 3 months was 52.010% (95% confidence interval – CI 36.554–67.272;  $I^2=94.07\%$ ), and after 6 months – 78.204% (95% CI 67.840–87.024;  $I^2=86.90\%$ ). When using the RF reference drug Ursolfalk, the generalized frequency of dissolution of BS during 3 months of therapy was 64.826% (95% CI 49.242–78.941;  $I^2=87.53\%$ ), while when using other UDCA drugs it was 39.187% (95% CI 17.520–63.390;  $I^2=95.24\%$ ). Ursolfalk was more effective than other UDCA preparations (odds ratio – OR 3.183; 95% CI 1.495–6.777;  $I^2=74.52\%$ ). A similar trend persisted when evaluating the effectiveness of a 6-month course of therapy (OR 4.614; 95% CI 2.881–7.388;  $I^2=26.41\%$ ). Thus, the generalized frequency of dissolution of BS in the Ursolfalk groups was 88.381% (95% CI 80.890–94.198;  $I^2=64.98\%$ ), and for other UDCA drugs – 65.978% (95% CI 60.125–71.491;  $I^2=43.22\%$ ).

**Conclusion.** This meta-analysis demonstrated that the reference drug UDCA for RF (Ursolfalk) is more effective than generic UDCA drugs from other manufacturers in diluting BS.

**Keywords:** biliary sludge, cholelithiasis, ursodeoxycholic acid, Ursolfalk

**For citation:** Kucheryavyi YA, Cheremushkin SV. Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: a meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860–864. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429

УДХК в желчи при использовании биоэквивалентных препаратов различных производителей в дозе 15 мг/кг/сут отличается гетерогенностью, что может отражаться на терапевтической эффективности лечения [15].

**Цель метаанализа** – сравнение терапевтической эффективности референтного лекарственного препарата УДХК для РФ (Урсофальк) и генерических препаратов УДХК других производителей в растворе БС.

## Материалы и методы

### Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до февраля 2022 г. В вышеуказанных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска использовались следующие комбинации ключевых слов: «урсодезоксихолевая» и «сладж», «урсодезоксихолевая» и «сравнительная», «урсотерапия» и «сладж», «билиарный сладж» и «терапия», «билиарный сладж» и «лечение», а также их аналоги на английском языке (для поиска в иностранных базах данных).

### Критерии отбора исследований

Критерии включения в метаанализ: контролируемые исследования, исследования с применением референтного препарата для РФ, Урсофалька, в одной из групп, диагностика и последующая оценка динамики разрешения БС по данным трансабдоминального ультразвукового исследования, отсутствие одномоментного применения другой терапии, способной повлиять на терапевтические исходы, документированная конечная точка, отражающая процент полного разрешения БС в каждой из сравниваемых групп.

### Экстракция данных

Исследователи независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировались год публикации, количество пациентов в исследовании, средний возраст пациентов, средняя масса

тела пациентов, индекс массы тела (ИМТ) пациентов, применяемая дозировка УДХК, общий размер выборки пациентов в группе Урсофалька, общий размер выборки пациентов в группах с применением других препаратов УДХК. Любые разногласия разрешались консенсусом.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 20.026 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ) полного разрешения БС в сравниваемых группах. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q-критерия и  $I^2$ -критерия. При результатах  $p < 0,05$  и  $I^2 > 50$  констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной ошибки оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета корреляционного теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Эггера.

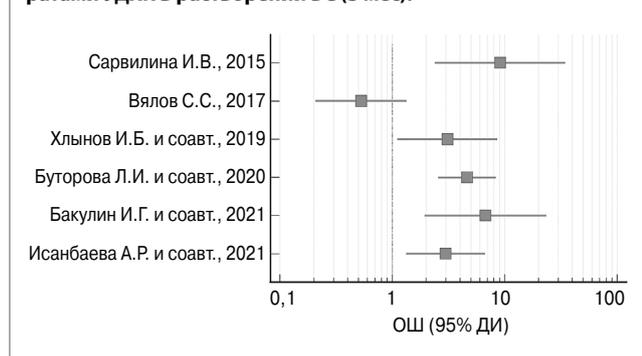
## Результаты

### Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 46 работ для последующего анализа. Из них было исключено 31 неоригинальное исследование (23 – обзоры; 2 – экспериментальные исследования; 4 – клинические примеры; 2 – прочие нерелевантные работы). Отобранные 15 работ детально анализировались на соответствие критериям включения и наличие дублирования в других базах данных, после чего 9 исследований было исключено (рис. 1). В итоге 6 оригинальных исследований было включено в настоящий метаанализ (табл. 1) [16–21].

### Характеристика включенных исследований

В итоговый анализ было включено 6 исследований с участием 671 пациента с БС (324 из группы с применением Урсофалька, 347 – группы с применением других пре-

**Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.****Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ эффективности Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в растворении БС (3 мес).**

паратов УДХК), выполненных в России [16–21]. Средний возраст пациентов во включенных исследованиях составил 43,750 года (95% ДИ 37,572–49,928), средняя масса тела – 75,950 кг (95% ДИ 69,149–82,751), ИМТ – 27,616 кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ 21,126–34,107).

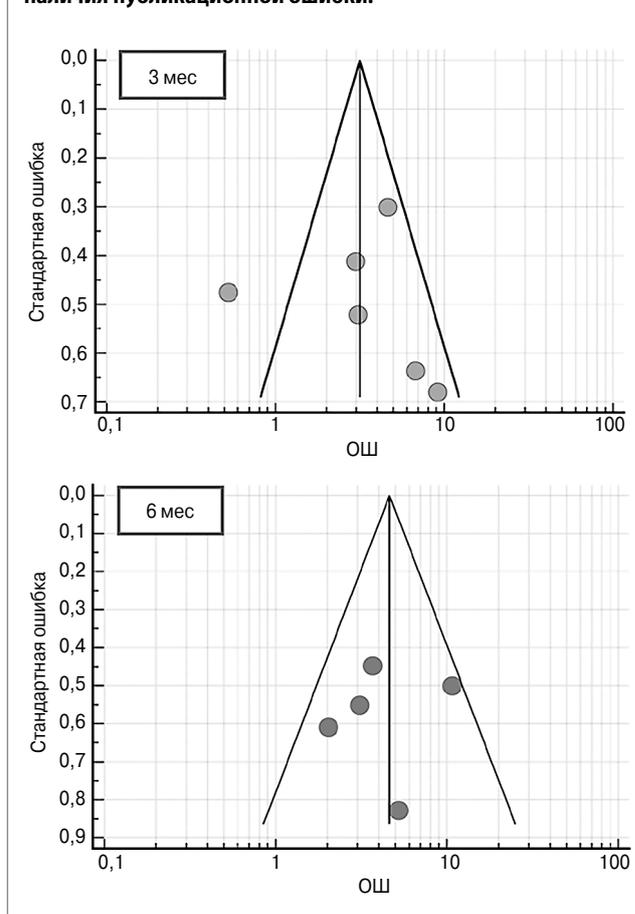
### Эффективность растворения БС

При применении любых препаратов УДХК обобщенная частота растворения БС в течение 3 мес составила 52,010% (95% ДИ 36,554–67,272;  $I^2=94,07\%$ ), а через 6 мес – 78,204% (95% ДИ 67,840–87,024;  $I^2=86,90\%$ ); рис. 2.

В 5 включенных исследованиях продемонстрирована большая эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК [16, 18–21], в 1 исследовании получены противоположные данные [17]. При применении референтного для РФ препарата Урсофальк обобщенная частота растворения БС в течение 3 мес терапии составила 64,826% (95% ДИ 49,242–78,941;  $I^2=87,53\%$ ), тогда как при использовании других препаратов УДХК – 39,187% (95% ДИ 17,520–63,390;  $I^2=95,24\%$ ). Урсофальк оказался эффективнее других препаратов УДХК (ОШ 3,183; 95% ДИ 1,495–6,777;  $I^2=74,52\%$ ). Аналогичная тенденция сохранилась при оценке эффективности 6-месячного курса терапии (ОШ 4,614; 95% ДИ 2,881–7,388;  $I^2=26,41\%$ ). Так, обобщенная частота растворения БС в группах Урсофалька составила 88,381% (95% ДИ 80,890–94,198;  $I^2=64,98\%$ ), а других препаратов УДХК – 65,978% (95% ДИ 60,125–71,491;  $I^2=43,22\%$ ).

**Таблица 1. Характеристика отобранных исследований**

| Исследование, год                  | Применяемая дозировка препаратов УДХК | Количество пациентов (Урсофальк), n | Количество пациентов (другие УДХК), n |
|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Сарвилина И.В., 2015 [16]          | 750–1000 мг/сут                       | 40                                  | 40                                    |
| Вялов С.С., 2017 [17]              | 750 мг/сут                            | 50                                  | 70                                    |
| Хлынов И.Б. и соавт., 2019 [18]    | 10 мг/кг в сутки                      | 35                                  | 41                                    |
| Буторова Л.И. и соавт., 2020 [19]  | 10 мг/кг в сутки                      | 115                                 | 110                                   |
| Бакулин И.Г. и соавт., 2021 [20]   | 10 мг/кг в сутки                      | 31                                  | 34                                    |
| Исанбаева А.Р. и соавт., 2021 [21] | 500–1000 мг/сут                       | 53                                  | 52                                    |

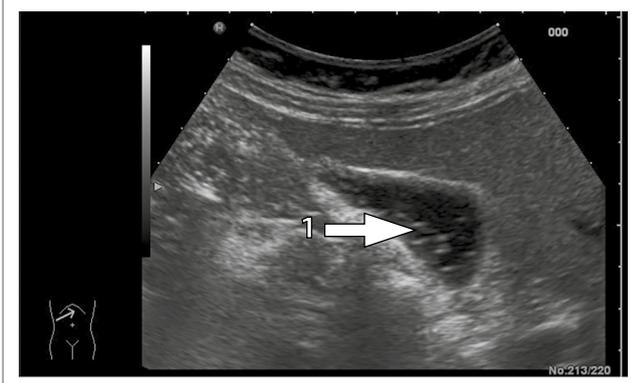
**Рис. 3. Воронкообразный график для оценки вероятности наличия публикационной ошибки.**

Вероятность наличия публикационного смещения оценена при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Эггера как для 3-месячной, так и 6-месячной терапии. При визуальном анализе воронкообразных диаграмм рассеяния (рис. 3) существенной асимметрии выявлено не было. Помимо этого, наличие значимого публикационного смещения было исключено по результатам теста Бегга–Мазумдара (3 мес,  $p=0,3476$ ; 6 мес,  $p=0,6242$ ) и теста регрессии Эггера (3 мес,  $p=0,9713$ ; 6 мес,  $p=0,8143$ ).

### Обсуждение

Актуальность ЖКБ в структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля подчеркивается не только широким распространением данного заболевания, достигающим 20% в мировой взрослой популяции, но и

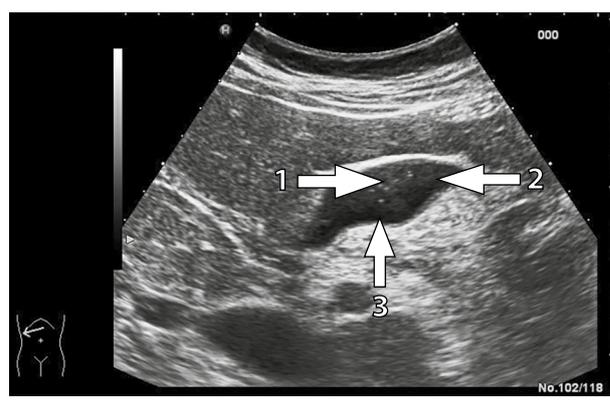
**Рис. 4. Билиарный сладж 1-го типа: 1 – гиперэхогенные включения в полости желчного пузыря.**



риском осложненного течения, требующего оперативного вмешательства [2, 3]. БС, входящий в континуум ЖКБ, рассматривается как ступень, предшествующая формированию холестериновых камней, успешно поддающаяся лекарственной терапии [7, 19]. Основным методом диагностики БС является трансабдоминальное ультразвуковое исследование, позволяющее дифференцировать тип сладж-синдрома. Так, 1-й тип представляет собой взвесь маленьких, точечных и смещаемых гиперэхогенных частиц без акустической тени, выявляемых при изменении положения тела пациента (рис. 4).

Для 2-го типа характерна эхонеоднородная желчь с наличием сгустков различной эхогенности с четкими или размытыми контурами, не дающих акустической тени. Тип 3 определяется при сочетании эхонеоднородной гу-

**Рис. 5. Билиарный сладж 3-го типа: 1 – гиперэхогенные включения; 2 – сгустки эхонеоднородной желчи; 3 – слой менее густой, более однородной желчи.**



стой желчи со сгустками, иногда дающими акустическую тень, с микролитиазом (рис. 5) [10].

Многочисленными исследованиями показано, что прием УДХК способствует регрессу риска камнеобразования и разрешению БС. Достаточно иллюстративными являются результаты метаанализа D. Magouliotis и соавт. (2017), в котором показано, что использование УДХК у лиц высокого риска камнеобразования (пациенты, перенесшие бариатрические операции) значимо профилактировало этот процесс (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,17–0,38;  $p < 0,00001$ ) [22]. В РФ представлено несколько брендовых лекарственных средств с действующим веществом УДХК, чья терапевтическая эквивалентность может быть неоднородной.

Настоящий метаанализ, объединивший результаты 6 контролируемых исследований, продемонстрировал, что референтный препарат для РФ, Урсофальк, оказался эффективнее других препаратов УДХК в растворении БС при оценке как через 3 мес терапии (ОШ 3,183; 95% ДИ 1,495–6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ 4,614; 95% ДИ 2,881–7,388). Стоит отметить, что в отдельных работах отмечено преимущество Урсофалька перед другими препаратами УДХК не только в скорости растворения БС, но и купировании клинических признаков заболеваний билиарной системы (боль билиарного типа, билиарная диспепсия) [19, 21].

В нашей работе есть несколько недостатков. Во-первых, включенные в метаанализ исследования характеризуются значительной гетерогенностью используемых дозировок УДХК. Во-вторых, в каждом исследовании стоит учитывать определенную субъективность интерпретации данных динамики регресса БС по ультразвуковой картине, зависящую от врача-оператора, однако более объективных методов диагностики БС не существует. Вместе с тем, учитывая достаточную гомогенный дизайн проанализированных исследований и фактическую однородность полученных авторами результатов (только 1 исследование выбивается из общего пула), можно сделать вывод о высокой достоверности этих находок.

## Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что референтный лекарственный препарат УДХК для РФ (Урсофальк) эффективнее генерических препаратов УДХК других производителей в растворении БС.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of Interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1731–41.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2015.08.045
2. Stokes CS, Lammert F. Excess Body Weight and Gallstone Disease. *Visc Med*. 2021;37(4):254–60. DOI:10.1159/000516418
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146–81. DOI:10.1016/j.jhep.2016.03.005
4. Song ST, Shi J, Wang XH, et al. Prevalence and risk factors for gallstone disease: A population-based cross-sectional study. *J Dig Dis*. 2020;21(4):237–45. DOI:10.1111/1751-2980.12857
5. Gutt C, Schäfer S, Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(9):148–58. DOI:10.3238/arztebl.2020.0148
6. Shabanzadeh DM. Incidence of gallstone disease and complications. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(2):81–9. DOI:10.1097/MOG.0000000000000418
7. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Дичева Д.Т., и др. Клиническое значение билиарного сладжа как предкаменной стадии желчнокаменной болезни. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):4 [Maev IV,

- Gulenchenko YuS, Dicheva DT, et al. The clinical significance of biliary sludge as a pre-stone stage of gallstone disease. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):4 (in Russian)].
8. Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003 [Vikhrova TV. Biliarnyi sladzh i ego klinicheskoe znachenie. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2003 (in Russian)].
9. Григорьева И.Н. Билиарный сладж. *РЖГК*. 2009;19(3):32-7 [Grigorieva IN. Biliary sludge. *RJGGK*. 2009;19(3):32-7 (in Russian)].
10. Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика и лечение. *Consilium Medicum*. 2012;2:18-21 [Ilchenko AA. Biliary sludge: causes of formation, diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2012;2:18-21 (in Russian)].
11. Абгаджва Э.З., Тельных Ю.В. Патогенетическая терапия и исходы сладжа желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;128(4):67-71 [Abgdzhava EZ, Telynykh YV. Pathogenetic therapy and of the gallbladder sludge outcomes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;128(4):67-71 (in Russian)].
12. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2012;3:10-2 [Minushkin ON, Elizavetina GA, Ivanova OI, Sharposhnikova OF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with biliary sludge. *Effective pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2012;3:10-2 (in Russian)].
13. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е. Применение урсодезоксихолевой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта». *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;2:80-7 [Kazyulin AN, Goncharenko AYU, Kalyagin IE. Application of ursodeoxycholic acid for prevention and treatment of cholelithiasis in the practice of the «first contact physicians. *RMJ Medical review*. 2017;2:80-7 (in Russian)].
14. Взаимозаменяемые лекарственные препараты (п. 4 ч. 4 ст. 3 Федерального закона от 27.12.2019 № 475-ФЗ, п. 8 постановления Правительства от 05.09.2020 № 1360) [Interchangeable medicines (clause 4, part 4, article 3 of the Federal Law of December 27, 2019 No. 475-FZ, clause 8 of Government Decree No. 1360 of September 5, 2020) (in Russian)].
15. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М.: Форте-принт, 2013 [Loranskaya ID. Funktsional'nye rasstroistva biliarnogo trakta. Moscow: Forte-print, 2013 (in Russian)].
16. Сарвилина И.В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью 1 стадии. *Лечащий врач*. 2015;2:64-8 [Sarvilina IV. Comparative clinical and economic analysis of the use of ursodeoxycholic acid preparations in patients with stage 1 cholelithiasis. *Lechaschi Vrach*. 2015;2:64-8 (in Russian)].
17. Вялов С.С. Различия в эффективности лечения желчнокаменной болезни и билиарного сладжа разными препаратами урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2017;19(8-2):64-8 [Vyalov SS. Differences in the effectiveness of the treatment of cholelithiasis and biliary sludge with different preparations of ursodeoxycholic acid. *Consilium Medicum*. 2017;19(8-2):64-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753\_19.8.2.64-68
18. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2019;4:80-3 [Khlynov IB, Akimenko RI, Gurikova IA, et al. Biliary sludge: experience of therapy in real clinical practice. *Lechaschi Vrach*. 2019;4:80-3 (in Russian)].
19. Буторова Л.И., Ардатовская М.Д., Осадчук М.А., и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):60-5 [Butorova LI, Ardatskaya MD, Osadchuk MA, et al. Comparative efficacy of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):60-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000700
20. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю., и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):179-86 [Bakulin IG, Avalueva EB, Serkova MYU. Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(2):179-86 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200638
21. Исанбаева А.Р., Сахаутдинова Г.М. Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1477-81 [Isanbayeva AR, Sakhautdinova GM. Evaluation of the therapeutic efficacy of various ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1477-81 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201250
22. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, et al. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27(11):3021-30.

Статья поступила в редакцию /

The article received:

10.02.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

21.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Влияние ожирения и социодемографических факторов на хроническую боль (когортное исследование в общей врачебной практике)

Т.Е. Морозова, О.В. Воробьева, А.А. Герцог✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Ожирение и как компонент метаболического синдрома, и как самостоятельное заболевание рассматривается как предиктор большинства хронических заболеваний. В последние десятилетия все больше внимания отводится влиянию ожирения на хронические локализованные болевые синдромы.

**Цель.** Определить клинические характеристики хронических локализованных болевых синдромов в зависимости от индекса массы тела и социодемографических факторов.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 112 пациентов, отвечающих критериям включения, – 37 (33%) мужского и 75 (67%) женского пола в возрасте от 19 до 65 лет, средний возраст составил 40 [32; 40] лет. Участники были разделены на 3 группы в зависимости от индекса массы тела. Всем участникам проведено комплексное общеклиническое обследование, включающее оценку длительности и распространенности болевого синдрома, количества обострений в текущем году, интенсивности боли с помощью числовой шкалы оценки боли (NPRS), количества дескрипторов при описании боли.

**Результаты.** Пациенты с ожирением испытывают более интенсивную боль ( $p=0,004$ ), подвержены длительным ( $p=0,010$ ) и частым обострениям ( $p=0,004$ ), используют больше лексических единиц для описания боли ( $p=0,001$ ). Основными болевыми локализациями, ассоциированными с ожирением, являются верхние ( $p=0,023$ ) и нижние конечности ( $p=0,002$ ). Группа пациентов с избыточной массой тела занимает промежуточное положение и по ряду признаков больше схожа с группой пациентов с нормальной массой тела. Отмечено, что возраст негативно влияет на болевой синдром, так, с возрастом увеличивается количество обострений в году ( $p=0,006$ ) и длительность обострений ( $p=0,016$ ), также выявлена прямая корреляционная связь возраста с распространенностью боли и количеством дескрипторов ( $r=0,271$ ;  $p=0,004$  и  $r=0,267$ ;  $p=0,004$  соответственно). Наиболее ярко болевой синдром по ряду характеристик протекает у женщин. Напротив, физическая активность способствует уменьшению количества и длительности обострений, распространенности боли ( $p=0,004$ ;  $p=0,048$ ;  $p=0,015$  соответственно).

**Заключение.** Ожирение, наряду с возрастом и женским полом, неблагоприятно влияет на хроническую боль. Потеря массы тела у пациентов с ожирением, страдающих болями, а также модификация образа жизни с увеличением физической активности представляются важным аспектом общей реабилитации, хотя необходимы дополнительные исследования для определения стратегий поддержания долгосрочного эффекта.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, ожирение, избыточная масса тела, коморбидность, хронический болевой синдром, локализованные болевые синдромы, головная боль, дорсалгия

**Для цитирования:** Морозова Т.Е., Воробьева О.В., Герцог А.А. Влияние ожирения и социодемографических факторов на хроническую боль (когортное исследование в общей врачебной практике). Consilium Medicum. 2022;24(12):865–870. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201950

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Введение

Метаболический синдром (МС) является распространенной медико-социальной проблемой, а формирующие его компоненты рассматриваются как предикторы большинства социально значимых хронических неинфекционных заболеваний (ХНЗ) [1].

На сегодняшний день общепринятых критериев диагностики МС нет. Для унификации на основе зарубежных (IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS, IASO) и российских (ВНОК, РАЭ) рекомендаций принято выделять основные компоненты, на основании которых диагностируют МС, – абдоминальное ожирение [индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии (ОТ) у мужчин >94 см, у женщин >80 см], артериальная гипертензия, дислипидемия (уровень триглицеридов >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) и/или липопротеидов низкой плотности >3,0 ммоль/л), гипергликемия.

Несмотря на незначительные расхождения в критериях рекомендаций разных стран, основным критерием МС является ожирение (ОЖ). ОЖ рассматривается как самостоятельное заболевание, но больше внимания отводится его роли как фактора риска развития ХНЗ: сердечно-сосудистой патологии, патологии дыхательной системы, жировой дистрофии печени, гиперкоагуляционного синдрома, остеопороза, онкопатологии ряда систем органов [2, 3].

В последние два десятка лет все большее внимание ученых привлекает проблема взаимосвязи избыточной массы тела и распространенных в амбулаторной практике локализованных хронических болевых синдромов (ХБС) – скелетно-мышечной боли различной локализации, головной боли напряжения, мигрени, неспецифической боли в груди, животе [4]. Если ОЖ и другие компоненты МС являются факторами риска развития и негативного прогноза ряда

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Герцог Анна Алексеевна** – ассистент каф. общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: aamaam.ap@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3324-5472; Scopus ID: 57225905122

**Морозова Татьяна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3748-8180; Scopus ID: 7102299240

**Воробьева Ольга Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-5070-926X; Scopus ID: 57193425365

✉ **Anna A. Gertsog** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: aamaam.ap@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3324-5472; Scopus ID: 57225905122

**Tatiana E. Morozova** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3748-8180; Scopus ID: 7102299240

**Olga V. Vorob'eva** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-5070-926X; Scopus ID: 57193425365

# Effect of obesity and sociodemographic factors on chronic pain: a cohort study in general practice

Tatiana E. Morozova, Olga V. Vorob'eva, Anna A. Gertsog✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Obesity is a component of metabolic syndrome, a separate disease, and a predictor of most chronic diseases. In recent decades, increasing attention has been paid to the effect of obesity on chronic localized pain.

**Aim.** To determine the clinical characteristics of chronic localized pain depending on the body mass index and sociodemographic factors.

**Materials and methods.** The study enrolled 112 eligible patients, 37 (33%) males and 75 (67%) females aged 19 to 65 years, with a mean age of 40 [32; 40] years. Patients were divided into three groups depending on the body mass index. All patients underwent a comprehensive general clinical examination, including an assessment of the pain prevalence and duration, the number of exacerbations in the current year, the pain severity using the Numeric Pain Rating Scale (NPRS), and the number of pain descriptors.

**Results.** Obese patients experience more severe pain ( $p=0.004$ ), are prone to prolonged ( $p=0.010$ ) and frequent exacerbations ( $p=0.004$ ), and use more lexical units to describe the pain ( $p=0.001$ ). The main pain sites associated with obesity are the upper ( $p=0.023$ ) and lower extremities ( $p=0.002$ ). The overweight group falls between obese subjects and those with normal body weight and, by many parameters, is similar to the normal body weight group. It was noted that age worsens the pain; thus, with age, the number of exacerbations per year ( $p=0.006$ ) and the duration of exacerbations ( $p=0.016$ ) increase, and a direct correlation of age with the pain prevalence and the number of descriptors was revealed ( $r=0.271$ ;  $p=0.004$  and  $r=0.267$ ;  $p=0.004$ , respectively). The most severe pain occurs in females. In contrast, physical activity reduces the number and duration of exacerbations and the prevalence of pain ( $p=0.004$ ;  $p=0.048$ ;  $p=0.015$ , respectively).

**Conclusion.** Obesity, older age, and female gender are associated with more severe chronic pain. Body weight loss in obese patients with pain, as well as lifestyle modification with increased physical activity, is an essential aspect of overall rehabilitation, although additional studies are needed to establish strategies for maintaining long-term effects.

**Keywords:** metabolic syndrome, obesity, overweight, comorbidity, chronic pain, localized pain, headache, dorsalgia

**For citation:** Morozova TE, Vorob'eva OV, Gertsog AA. Effect of obesity and sociodemographic factors on chronic pain: a cohort study in general practice. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):865–870. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201950

ХНЗ, то хронический неспецифический болевой синдром является ведущей причиной нетрудоспособности среди населения [5, 6]. Очевидно, что коморбидность данных состояний ухудшает качество жизни пациентов и ставит вызовы перед клиницистами в диагностической и лечебной тактике.

**Цель исследования** – определение клинических характеристик ХБС в зависимости от ИМТ и социодемографических факторов.

## Материалы и методы

Проведено обсервационное одномоментное клиническое исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (протокол №01-21 от 22.01.2021), оценивающее характеристики ХБС в зависимости от массы тела.

Критерии включения:

- добровольное подписанное согласие пациентов;
- возраст от 18 до 65 лет;
- наличие в анамнезе ХБС: первичные головные боли, мышечно-скелетные боли в спине, груди, шее, конечностях;
- наличие боли в течение 3 мес и более;
- избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) и абдоминальное ожирение (ОТ у мужчин >94 см, у женщин >80 см; ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>).

Критерии невключения:

- наличие в анамнезе онкопатологии;
- инфекционные заболевания, в том числе инфекции опорно-двигательного аппарата (туберкулезный спондилит, менингит, спинальный эпидуральный абсцесс и др.);
- отраженная боль при заболеваниях висцеральных органов;
- травмы или операции (в т.ч. опорно-двигательной системы);
- ревматологическая патология (ревматоидный артрит, остеоартрит в стадии обострения, анкилозирующий спондилоартрит);
- психические заболевания;
- иммунодефицит (ВИЧ, СПИД);

- беременность и кормление грудью;

- отказ от участия.

Методы обследования:

- сбор анамнеза по поводу ХБС – длительность настоящего обострения, количество обострений в текущем году, оценка интенсивности боли с помощью числовой шкалы оценки боли (NPRS), распространенность боли (количество болевых локусов), провоцирующие боль факторы – психосоциальные или физические причины, количество дескрипторов;
- клинический осмотр с измерением антропометрических параметров – роста и массы тела с расчетом ИМТ и ОТ, оценка неврологического статуса с осмотром опорно-двигательного аппарата и исключением патологии, соответствующей критериям невключения;
- определение модифицируемых факторов – проживание в городе/за городом, физическая активность на рабочем месте, занятия спортом, соблюдение диет, курение.

В исследовании приняли участие 112 пациентов, отвечающих критериям включения, – 37 (33%) мужского и 75 (67%) женского пола в возрасте от 19 до 65 лет, средний возраст составил 40 [32; 40] лет.

Участники были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ:

- группа I – наличие ОЖ:  $n=45$ , ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>;
- группа II – наличие избыточной массы тела (избМТ):  $n=33$ , ИМТ = 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>;
- группа III – нормальная масса тела (НМТ):  $n=34$ , ИМТ = 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>.

Статистический анализ проводился при помощи программы StatTech v. 2.6.5. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью сред-

Таблица 1. Особенности клинических характеристик ХБС в зависимости от ИМТ

| Характеристики болевого синдрома  |                       | ОЖ (n=45) | избМТ (n=33) | НМТ (n=34) | p   |
|---|-----------------------|-----------|--------------|------------|---|
| Длительность обострения, абс. (%)                                       | 3–7 дней              | 8 (17,8)  | 15 (45,5)    | 18 (52,9)  | 0,010* p (НМТ–ОЖ)=0,009                         |
|   | 8–28 дней             | 31 (68,9) | 14 (42,4)    | 15 (44,1)  |   |
|   | 29–180 дней           | 6 (13,3)  | 4 (12,1)     | 1 (2,9)    |   |
| Количество обострений в год, абс. (%)                                   | Отсутствие обострений | 1 (2,2)   | 0 (0,0)      | 2 (5,9)    | 0,004* p (НМТ–ОЖ)=0,002                         |
|   | 1–3 обострения        | 4 (8,9)   | 8 (24,2)     | 12 (35,3)  |   |
|   | 4–6 обострений        | 12 (26,7) | 11 (33,3)    | 14 (41,2)  |   |
|   | Более 6 обострений    | 28 (62,2) | 14 (42,4)    | 6 (17,6)   |   |
| Интенсивность боли по NPRS, баллы, Me (Q1; Q3)                          |                       | 7 [6; 8]  | 6 [5; 7]     | 6 [4; 7]   | 0,004* p (ОЖ–НМТ)=0,003*                        |
| Количество болевых локализаций по анамнезу, Me (Q1; Q3)                 |                       | 3 [2; 4]  | 4 [2; 5]     | 4 [3; 5]   | 0,155   |
| Физический провоцирующий фактор, абс. (%)                               |                       | 17 (37,8) | 19 (57,6)    | 18 (52,9)  | 0,180   |
| Психосоциальный провоцирующий фактор, абс. (%)                          |                       | 28 (62,2) | 14 (42,4)    | 16 (47,1)  |   |
| Количество используемых дескрипторов (лексические единицы), Me (Q1; Q3) |                       | 4 [2; 5]  | 2 [2; 3]     | 2 [2; 3]   | 0,001* p (ОЖ–НМТ)=0,001*<br>p (ОЖ–избМТ)=0,026* |
| Болевые локализации, абс. (%)   |                       |           |              |            |   |
| Головная боль   |                       | 40 (88,9) | 29 (87,9)    | 28 (82,4)  | 0,678   |
| Боль в шее  |                       | 28 (82,4) | 24 (72,7)    | 21 (61,8)  | 0,611   |
| Боль в груди  |                       | 14 (31,1) | 12 (36,4)    | 14 (41,2)  | 0,649   |
| Боль в животе   |                       | 7 (15,6)  | 4 (12,1)     | 9 (26,5)   | 0,269   |
| Боль в спине  |                       | 38 (84,4) | 26 (78,8)    | 25 (73,5)  | 0,490   |
| Боль в верхних конечностях  |                       | 16 (35,6) | 8 (24,2)     | 3 (8,8)    | 0,023*  |
| Боль в нижних конечностях   |                       | 31 (68,9) | 20 (60,6)    | 10 (29,4)  | 0,002*  |

\* Здесь и в табл. 2, 3: различия показателей статистически значимы (p&lt;0,05).

Таблица 2. Гендерные различия характеристик ХБС

| Характеристики ХБС   |                       | Пациенты мужского пола (n=37) | Пациенты женского пола (n=75) | p       |
|--|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|
| Длительность обострения, абс. (%)                                | 3–7 дней              | 16 (43,2)                     | 25 (33,3)                     | 0,517   |
|  | 8–28 дней             | 17 (45,9)                     | 43 (57,3)                     |         |
|  | 29–180 дней           | 4 (10,8)                      | 7 (9,3)                       |         |
| Количество обострений в год, абс. (%)                            | Отсутствие обострений | 2 (5,4)                       | 1 (1,3)                       | 0,032   |
|  | 1–3 обострения        | 13 (35,1)                     | 11 (14,7)                     |         |
|  | 4–6 обострений        | 11 (29,7)                     | 26 (34,7)                     |         |
|  | Более 6 обострений    | 11 (29,7)                     | 37 (49,3)                     |         |
| Интенсивность боли по NPRS, баллы, M±SD                          |                       | 6±1                           | 6±2                           | 0,759   |
| Количество болевых локализаций по анамнезу, M±SD                 |                       | 3±2                           | 4±2                           | 0,076   |
| Физический провоцирующий фактор, абс. (%)                        |                       | 27 (73,0)                     | 27 (36,0)                     | <0,001* |
| Психосоциальный провоцирующий фактор, абс. (%)                   |                       | 10 (27,0)                     | 48 (64,0)                     |         |
| Количество используемых дескрипторов (лексические единицы), M±SD |                       | 3±2                           | 3±2                           | 0,974   |
| Болевые локализации, абс. (%)                                    |                       |                               |                               |         |
| Головная боль  |                       | 26 (70,3)                     | 71 (94,7)                     | <0,001* |
| Боль в шее   |                       | 17 (45,9)                     | 57 (76,0)                     | 0,002*  |
| Боль в груди   |                       | 12 (32,4)                     | 28 (37,3)                     | 0,611   |
| Боль в животе  |                       | 7 (18,9)                      | 13 (17,3)                     | 0,837   |
| Боль в спине   |                       | 28 (75,7)                     | 61 (81,3)                     | 0,486   |
| Боль в верхних конечностях                                       |                       | 12 (32,4)                     | 15 (20,0)                     | 0,148   |
| Боль в нижних конечностях  |                       | 18 (48,6)                     | 43 (57,3)                     | 0,385   |

них арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3).

Сравнение 2 групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение 3 и более групп по количественному показателю,

имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Сравнение 3 групп и более по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормально-

Таблица 3. Взаимосвязь характеристик ХБС с возрастом пациентов

| Характеристики ХБС   |                    | M±SD  | 95% ДИ                | n                                     | p   |
|--|--------------------|-------|-----------------------|---------------------------------------|---|
| Длительность обострения  | 3–7 дней           | 37±9  | 34–40                 | 41                                    | 0,016* <i>p</i> (3–7 дней – 8–28 дней)=0,033                |
|  | 8–28 дней          | 42±11 | 39–45                 | 60                                    |   |
|  | 29–180 дней        | 45±10 | 38–52                 | 11                                    |   |
| Количество обострений в год  | Не было обострений | 32±4  | 22–42                 | 3                                     | 0,006* <i>p</i> (1–3 обострения – более 6 обострений)=0,008 |
|  | 1–3 обострения     | 36±9  | 32–39                 | 24                                    |   |
|  | 4–6 обострений     | 40±11 | 37–44                 | 37                                    |   |
|  | Более 6 обострений | 44±10 | 41–47                 | 48                                    |   |
| <i>Болевые локализации</i>   |                    |       |                       |                                       |   |
| Головная боль  |                    | 41±11 | 39–43                 | 97                                    | 0,650   |
| Боль в шее   |                    | 41±11 | 39–44                 | 74                                    | 0,466   |
| Боль в груди   |                    | 42±10 | 39–45                 | 40                                    | 0,372   |
| Боль в животе  |                    | 38±9  | 34–42                 | 20                                    | 0,289   |
| Боль в спине   |                    | 42±10 | 40–44                 | 89                                    | 0,003*  |
| Боль в верхних конечностях   |                    | 45±10 | 41–49                 | 27                                    | 0,008*  |
| Боль в нижних конечностях  |                    | 44±10 | 41–47                 | 61                                    | <0,001*   |
| <i>Взаимосвязь возраста с характеристиками ХБС</i>                 |                    |       | <i>r<sub>xy</sub></i> | <i>Теснота связи по шкале Чеддока</i> | <i>p</i>  |
| Возраст/интенсивность боли по NPRS                                 |                    |       | 0,114                 | Слабая                                | 0,231   |
| Возраст/количество болевых локализаций                             |                    |       | 0,271                 | Слабая                                | 0,004*  |
| Возраст/количество используемых дескрипторов (лексические единицы) |                    |       | 0,267                 | Слабая                                | 0,004*  |

го, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

## Результаты

Полученные данные, суммированные в табл. 1, демонстрируют отличительные особенности течения ХБС у пациентов с ОЖ по основным показателям – длительности обострения ( $p=0,010$ ), количеству обострений в году ( $p=0,004$ ), интенсивности боли в наихудший момент обострения ( $p=0,004$ ), количеству используемых дескрипторов ( $p=0,001$ ). Пациенты с ОЖ (но не с избМТ) чаще испытывают боли в конечностях ( $p=0,023$  для локализации в верхних конечностях и  $p=0,002$  – в нижних конечностях) по сравнению с людьми с НМТ.

Несмотря на то что достоверных различий по количеству локализаций в 3 группах не выявлено ( $p=0,155$ ), при оценке взаимосвязи ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) и количества локализаций в анамнезе (исходя из максимального числа локализаций – 7) выявлена статистически значимая положительная прямая корреляционная связь ( $r=0,186$ ;  $p=0,043$ ).

Проведена оценка влияния немодифицируемых факторов – пола и возраста – на характеристики ХБС. Отличительные особенности были связаны с женским полом – количество обострений за год было выше в женской группе ( $p=0,032$ ), провоцирующие обострение боли психосоциальные причины встречались среди женщин почти в 5 раз чаще, чем среди мужчин ( $p<0,001$ ). Риск развития головной боли в группе женщин был выше в 7,5 раза по сравнению с группой мужчин ( $p<0,001$ ), цервикалгии – в 3,7 раза ( $p=0,002$ ); табл. 2.

Отмечено влияние возраста на количество обострений в году ( $p=0,006$ ) и длительность настоящего обострения

( $p=0,016$ ), выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь с количеством дескрипторов и количеством болевых локализаций ( $p=0,004$  и  $p=0,004$  соответственно). Корреляционный анализ продемонстрировал прямую зависимость количества локализаций и количества дескрипторов от возраста ( $r=0,271$ ;  $p=0,004$  и  $r=0,267$ ;  $p=0,004$  соответственно); табл. 3.

При анализе влияния возраста отмечено также, что его увеличение ассоциировано с локализацией боли в спине, верхних и нижних конечностях ( $p=0,003$ ;  $p=0,008$ ;  $p<0,001$  соответственно). При проведении ROC-анализа при боли в спине площадь под ROC-кривой составила  $0,707\pm 0,055$  (95% ДИ  $0,599–0,815$ ;  $p=0,002$ ). Дорсалгия прогнозировалась при значении возраста от 37 лет, чувствительность и специфичность модели составили 66,3 и 65,2% соответственно. В случае боли в верхних и нижних конечностях площадь под ROC-кривой составила  $0,670\pm 0,063$  (95% ДИ  $0,547–0,793$ ;  $p=0,008$ ) и  $0,705\pm 0,049$  (95% ДИ  $0,610–0,800$ ;  $p<0,001$ ) соответственно. Наличие боли в верхних конечностях прогнозировалось в возрасте 42 лет и старше, а боли в нижних конечностях – 39 лет и старше (чувствительность и специфичность модели составили 63 и 64,7% соответственно для боли в верхних конечностях и 68,9 и 66,7% для локализации в нижних конечностях соответственно).

Проведена оценка взаимосвязи характеристик ХБС с модифицируемыми факторами. Отмечено, что курение увеличивает шансы наличия цервикалгии в 5,58 раза и боли в спине – в 4,12 раза ( $p<0,001$ ;  $p=0,005$  соответственно), различия шансов были статистически значимыми (отношение шансов – ОШ 0,179; 95% ДИ  $0,065–0,497$  и ОШ 0,242; 95% ДИ  $0,086–0,682$  соответственно).

Проживающие за городом люди в 5,5 раза чаще страдают от неспецифической боли в животе, нежели городские жители ( $p<0,001$ ), различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ  $1,960–15,841$ ).

При изучении влияния условий работы (физически активная/офисная/не трудоустроен) выявлено, что болям в шее, цервикалгии и болям в нижних конечностях более подвержены нетрудоустроенные люди по сравнению с работниками с физически активным режимом и офисными

сотрудниками ( $p=0,039$ ;  $p=0,033$ ;  $p=0,027$  соответственно). Также в группе безработных отмечены более частые обострения ХБС ( $p=0,015$ ), большее количество болевых локализаций ( $p=0,004$ ) и используемых дескрипторов ( $p<0,001$ ).

Позитивные эффекты физической активности подверждают результаты благотворного влияния любой трудовой деятельности (офисной и активной физической) – головную боль и цервикалгию испытывают в основном люди с пассивным образом жизни ( $p=0,033$ ;  $p=0,001$  соответственно). Физическая активность уменьшает количество и длительность обострений, количество болевых локализаций в группе пациентов, занимающихся спортом ( $p=0,004$ ;  $p=0,048$ ;  $p=0,015$  соответственно).

Влияния диет на локализацию и другие характеристики боли не выявлено.

## Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что ОЖ, но не избМТ, приводит к ухудшению характеристик ХБС, в первую очередь длительности и количества обострений, интенсивности боли, количества болевых локусов. Примечательно, что пациенты с ОЖ при описании боли используют больше дескрипторов, что, вероятнее всего, свидетельствует о смешанном механизме возникновения боли [7]. Боль в верхних и нижних конечностях ассоциирована с ОЖ, что не противоречит результатам крупного метаанализа М. Qian и соавт. (2021 г.), показывающего, что с увеличением массы тела повышается влияние на осевой скелет, вызывающее его смещение, компрессию, дегенерацию суставов и прогрессирование остеоартроза, который, в свою очередь, способствует развитию болевого синдрома [8].

Помимо влияния массы тела, гендерные особенности также вносят свой вклад [9]. Женщины чаще страдают головными болями и цервикалгией, а провоцирует боль психологический фактор, длительность обострения дольше по сравнению с мужчинами [10]. Возможно, специфика локализаций и пролонгированный период обострения ассоциированы с психогенным влиянием развития боли, что рядом исследователей отмечено у лиц с ОЖ (независимо от пола) [11], однако в данном исследовании статистически значимых различий в группах по массе тела не получено.

Ухудшение течения ХБС наблюдается с возрастом, и в изученной группе пациентов отмечалось развитие боли с локализацией в спине (37 лет и более), переходящей на нижние (39 лет и более), а затем верхние конечности (42 года и более).

Ряд модифицируемых факторов – курение, соблюдение диет, проживание – вносят неоднозначный вклад в течение болевых синдромов и на сегодняшний день являются поводом для дискуссий [12–14]. В нашем исследовании продемонстрирована связь курения с болью в шее и спине, а проживание за городом – с болью в области живота, но на характеристики ХБС данные факторы не влияли. Несмотря на исследования Ö. Elma и соавт. (2020 г.) и G. Vjørklund и соавт. (2019 г.) о благоприятном воздействии диет на течение боли, нами статистически значимых результатов не получено [15, 16].

Однако безусловным позитивным фактором является физическая активность [17, 18]. Установлено, что нетрудостроенные и не занимающиеся активно физическими упражнениями пациенты чаще имеют ухудшение ряда характеристик ХБС независимо от пола, возраста и массы тела.

## Заключение

Таким образом, проведенный анализ показал значительные отличия в течении ХБС у пациентов с ожирением. Прежде всего ОЖ отягощает течение боли, особенности болевых локализаций – в верхних и нижних конечностях – демонстрируют первоочередную роль биомеханического компонента в патогенезе развития боли в данной группе пациентов.

Группа с избМТ занимает промежуточное положение и по ряду признаков больше схожа с группой НМТ. Однако регрессионный анализ показал тенденцию к зависимости ряда характеристик болевого синдрома от набора массы тела. Принятые вовремя превентивные меры в группе пациентов с избМТ должны способствовать снижению негативной тенденции в сторону развития хронических локализованных болей.

Помимо ОЖ отмечено как негативное, так и положительное влияние ряда модифицируемых и немодифицируемых факторов. В первую очередь особенности течения проявляются в группе пациентов женского пола и ухудшаются с возрастом. Поддержание должного уровня физической активности и на работе, безусловно, способствует улучшению состояния пациентов с хроническими болями. Объектом дальнейших крупных исследований должны стать такие факторы, как курение, место проживания и соблюдение диет, поскольку в настоящий момент данные о влиянии вышеуказанных факторов не систематизированы и являются предметом дискуссий.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Author's contribution.** The authors declare their authorship to meet the ICMJE criteria. All authors contributed substantially to the study and preparation of the paper, approved the final version of the paper prior to publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the study.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), выписка из протокола заседания протокол № 01-21 от 22.01.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (protocol №01-21 dated 22.01.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

1. Клинические рекомендации «Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом». Общественная организация «Российское медицинское общество по артериальной гипертонии». М., 2013 [Klinicheskie rekomendatsii "Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s metaboličeskim sindromom". Obshchestvennaia organizatsiia "Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii". Moscow, 2013 (in Russian)].

2. Клинические рекомендации «Ожирение». Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Общественная организация «Общество бариатрических хирургов». М., 2020 [Klinicheskie rekomendatsii "Ozhirenie". Obshchestvennaia organizatsiia "Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov", Obshchestvennaia organizatsiia "Obshchestvo bariatricheskikh khirurgov". Moscow, 2020 (in Russian)].
3. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88. DOI:10.1186/1471-2458-9-88
4. Elzahaf RA, Tashani OA, Unsworth BA, et al. The prevalence of chronic pain with an analysis of countries with a Human Development Index less than 0.9: a systematic review without meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(7):1221-9. DOI:10.1185/03007995.2012.703132
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333. DOI:10.1016/j.ejpain.2005.06.009
6. Chin SH, Huang WL, Akter S, et al. Obesity and pain: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(5):969-79. DOI:10.1038/s41366-019-0505-y
7. Popescu A, LeResche L, Truelove EL, et al. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain*. 2010;150(2):309-18. DOI:10.1016/j.pain.2010.05.013
8. Qian M, Shi Y, Yu M. The association between obesity and chronic pain among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs*. 2021;42(1):8-15. DOI:10.1016/j.gerinurse.2020.10.017
9. Burch R, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: figures and trends from government health studies. *Headache*. 2018;58(4):496-505. DOI:10.1111/head.13281
10. Kasen S, Cohen P, Chen H, et al. Obesity and psychopathology in women: a three decade prospective study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(3):558-66. DOI:10.1038/sj.ijo.0803736
11. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220-9. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2010.2
12. Cuevas-Cervera M, Perez-Montilla JJ, Gonzalez-Muñoz A, et al. The effectiveness of intermittent fasting, time restricted feeding, caloric restriction, a ketogenic diet and the mediterranean diet as part of the treatment plan to improve health and chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(11):6698. DOI:10.3390/ijerph19116698
13. Nieminen LK, Pyysalo LM, Kankaanpää MJ. Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain Rep*. 2021;6(1):e919. DOI:10.1097/PR9.0000000000000919
14. Karran EL, Grant AR, Moseley GL. Low back pain and the social determinants of health: a systematic review and narrative synthesis. *Pain*. 2020;161(11):2476-93. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001944
15. Elma Ö, Yilmaz ST, Deliens T, et al. Do nutritional factors interact with chronic musculoskeletal pain? A systematic review. *J Clin Med*. 2020;9(3):702. DOI:10.3390/jcm9030702
16. Bjørklund G, Aaseth J, Doşa MD, et al. Does diet play a role in reducing nociception related to inflammation and chronic pain? *Nutrition*. 2019;66:153-65. DOI:10.1016/j.nut.2019.04.007
17. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD011279. DOI:10.1002/14651858.CD011279.pub2
18. Kędra A, Plandowska M, Kędra P, et al. Physical activity and low back pain in children and adolescents: a systematic review. *Eur Spine J*. 2021;30(4):946-56. DOI:10.1007/s00586-020-06575-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2022



OMNIDOCTOR.RU



# Влияние спорта на нормальное функционирование предстательной железы

А.В. Ершов<sup>✉</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» РАН, Москва, Россия

## Аннотация

В данной статье анализируется взаимосвязь физической активности и структурно-функционального состояния предстательной железы. Разносторонне оценен биомеханизм гормональной активности при физических нагрузках, а также особое внимание уделено генерализованному влиянию активно работающей мышцы и выделению миокинов. Проведен анализ влияния миокинов на функционирование предстательной железы. Установлено, что постоянная физическая активность в физиологических условиях снижает риск развития заболеваний предстательной железы и является важным методом профилактики органоспецифической патологии.

**Ключевые слова:** физическая активность, предстательная железа, миокины

**Для цитирования:** Ершов А.В. Влияние спорта на нормальное функционирование предстательной железы. Consilium Medicum. 2022;24(12):871–875. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.202036

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## REVIEW

## The impact of sports on the normal functioning of the prostate gland: A review

Anton V. Ershov<sup>✉</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

## Abstract

This article explores the relationship of physical activity to the normal functioning of the prostate gland. The biomechanism of hormonal activity during exercise was studied, and special attention was paid to the biomechanism of an actively working muscle and the release of myokines. The analysis of the relationship between myokines and the functioning of the prostate gland was carried out. It has been established that physical activity reduces the risk of developing prostate diseases and is an important method of prevention.

**Keywords:** physical activity, prostate, myokines

**For citation:** Ershov AV. The impact of sports on the normal functioning of the prostate gland: A review. Consilium Medicum. 2022;24(12):871–875. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.202036

Спортивная активность является сложным механизмом, который мобилизует процессы организма для поддержания энергообеспечения, биомеханики сложных движений, гормонального баланса физически активного человека. Активатором этих механизмов являются гормоны, которые также непосредственно связаны по своим эффектам и с предстательной железой.

При выполнении интенсивной работы в организме вырабатываются стероидные гормоны, в том числе кортизол, который принимает участие в развитии стрессовых реакций, регулирует углеводный обмен, усиливая синтез глюкозы и гликогена в гепатоцитах и снижая распад глюкозы в мышцах. Кортизол активно продуцируется при нагрузках как ответ на стресс [1]. Так, у спортсменов, специализирующихся на акробатике, после стандартной физической нагрузки уровень кортизола составлял  $38,2 \pm 2,4$  нг/мл в сравнении с результатом до тренировки  $26,8 \pm 1,9$ . У их сверстников, не занимавшихся спортом, уровень кортизола составлял, согласно данным исследования, до тренировки  $24,5 \pm 2,3$  и после стандартных нагрузок –  $27,3 \pm 1,8$ .

В обеих группах по итогам уровень кортизола вырос после физических нагрузок, но у спортсменов уровень оказался значительно выше [2, 3].

Кортизол в свою очередь непосредственно стимулирует синтез лептина, который оказывает ингибирующее действие на выработку кортикотропин-рилизинг-гормона, тем самым непосредственно влияя на предстательную железу. Клиническое исследование, включавшее 2906 мужчин среднего возраста (в возрасте 45–70 лет), показало, что у участников с высоким уровнем кортизола наблюдается корреляция специфического антигена простаты (ПСА) [4, 5].

Также при физической деятельности идет активная выработка андрогенов, таких как тестостерон, синтез которого у нетренированных людей при кратковременных физических упражнениях растет, а при длительных нагрузках снижается. У людей, длительно и постоянно занимающихся физической активностью, не происходит аналогичного подъема синтеза тестостерона.

При уровне тестостерона в крови в пределах 5–10 нг/мл стимуляции роста простаты не происходит. В связи с тем,

## Информация об авторе / Information about the author

<sup>✉</sup>Ершов Антон Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. НИИ ОР им. В.А. Неговского ФГБНУ ФНЦК РР. E-mail: salavatprof@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5758-8552; SPIN-код: 2059-3248

<sup>✉</sup>Anton V. Ershov – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Negovsky Scientific Research Institute of General Reanimatology of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology. E-mail: salavatprof@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5758-8552; SPIN code: 2059-3248

что активность ферментов зависит от уровня тестостерона, который остается низким, образование 5- $\alpha$ -дегидротестостерона и эстрадиола из него оказывается значительно превосходящим физиологическую норму [6]. Это способствует развитию железистой и стромальной гиперплазии железы [6, 7].

При снижении уровня тестостерона, а соответственно, и соотношения тестостерон/эстрогены, происходит преобладание последнего, что может способствовать гиперплазии клеток предстательной железы. Другая теория фокусируется на дигидротестостероне и активности фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, который преобразует тестостерон в дигидротестостерон [8].

Низкий уровень плазменного тестостерона является для простаты существенным триггером, запускающим механизмы 5- $\alpha$ -редуктазной активности и эпителиальной, в меньшей степени, пролиферации. В связи с избыточным расходом основного субстрата – тестостерона по механизму 5- $\alpha$ -редуктазной трансформации уменьшается образование других побочных продуктов метаболизма тестостерона в простате, в частности образование андростендиола [9]. Возникающий дефицит андростендиола в предстательной железе сопровождается активацией  $\alpha$ -адренорецепторов шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры, так как андростендиол является природным блокатором этого типа  $\alpha$ -рецепторов [9]. Это клинически манифестирует различными симптомами вовлечения нижних мочевых путей даже в отсутствие заболевания предстательной железы [9, 10]. При восстановлении уровня тестостерона крови до физиологических показателей происходит нормализация активности 5- $\alpha$ -редуктазы и ароматазы предстательной железы [11, 12].

При выполнении достаточно интенсивной и длительной работы на постоянной основе без излишнего стресса организма происходит повышение уровня адреналина, норадреналина, глюкагона, соматотропного гормона, гидрокортизона и других стероидных гормонов, а содержание инсулина в крови при этом снижается. Это обуславливает соответствующие изменения в метаболизме и механизме действия гормонов на системы органов пациента. Во время физической активности повышается уровень глобулина, связывающего половые гормоны, который снижает уровень свободного тестостерона в крови.

Мышечная ткань при функционировании тоже работает как эндокринный орган, выделяя различные протеины. При активно работающей мышце начинают вырабатываться миокины, которые обладают противовоспалительным и антиоксидантным эффектом. Миокины являются сигнальными белками, которые экспрессируются на поверхности мышечных волокон и выделяются в кровоток.

Исследование, проведенное на добровольцах, показало, что нагрузка мышц активирует транскрипцию PGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ ), который снижает интенсивность воспаления, воздействуя на газообмен и снижает оксидативный стресс [13, 14].

В исследовании В. Pedersen обнаружено, что увеличение мышечной нагрузки у здоровых молодых мужчин приводит к повышению в плазме содержания лимфоцитов, аланинаминотрансферазы, лимфоцитов и интерлейкина (ИЛ)-6. При умеренной нагрузке таких изменений не наблюдается [15]. После некоторого времени заключено, что ИЛ-6 является миокином с выраженным противовоспалительным эффектом, который стимулирует продукцию противовоспалительных цитокинов и подавляет синтез фактора некроза опухоли  $\alpha$  [16]. Также доказана эндокринная роль мышечного ИЛ-6. Исследование проводилось путем измерения концентрации ИЛ-6 в бедренной артерии и вене у работающей ноги. После проведенной нагрузки концентрация ИЛ-6 в вене оказалась в 17 раз больше, чем в артерии [17].

При ожирении уровень ИЛ-6 коррелирует с выраженностью инсулинорезистентности в исследованиях *in vivo* и *in vitro* [18].

Также ИЛ-6 угнетает действие инсулина в адипоцитах и гепатоцитах, что выражается уменьшением усвоения глюкозы. Происходит синтез SOSC-3 (suppressor of cytokine signaling), который связывается с рецептором инсулина и препятствует проведению инсулинового сигнала, в связи с чем формируется инсулинорезистентность в жировой ткани и гепатоцитах при физической активности для эффективной мобилизации глюкозы в качестве источника энергии и ее утилизации [19, 20].

Таким образом, физическая активность индуцирует синтез ИЛ-6, который, подавляя синтез фактора некроза опухоли  $\alpha$ , снижает активность провоспалительных цитокинов в крови, тем самым проявляя противовоспалительную активность.

В 2012 г. P. Bostrom и соавт. открыли иризин, полипептид из 112 аминокислот, который отщепляется от FNDC5 (Fibronectin Type III Domain Containing Protein 5) через протеолиз при стимуляции PGC1- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated), а затем секретируется в кровоток [21]. Основным источником иризина у человека являются скелетная поперечно-полосатая мышечная ткань и белая жировая ткань. Высокая экспрессия FNDC5 отмечается в мышечной ткани за счет более высокой экспрессии по сравнению с жировой тканью [22]. Иризин имеет обширный спектр влияния на организм, и один из них – это противовоспалительное действие в адипоцитах и макрофагах, повышение способности к фагоцитозу, подавление экспрессии провоспалительных цитокинов, а также снижение жировой ткани.

В работе E. Miyamoto-Mikami и соавт. исследовали уровень иризина у здоровых взрослых после 8 нед тренировок на выносливость. По итогам исследования уровень белка положительно коррелировал со снижением массы тела [23].

С другой стороны, в подобных исследованиях уровень иризина положительно коррелировал с индексом массы тела, и более высокие цифры белка отмечались у людей с ожирением в сравнении с пациентами с нервной анорексией. Так, у пациентов с анорексией уровень иризина снижен на 15% в сравнении с пациентами, имеющими ожирение. Этот эффект связан с изменением основного источника синтеза иризина, которым становятся адипоциты у пациентов с ожирением, что подтверждает положительная корреляция иризина с количеством жировой ткани [24–30].

Исследования на животных показали, что иризин снижает инсулинорезистентность и повышает толерантность к глюкозе, а также стимулирует липолиз с помощью липазы [31]. В исследовании, включавшем 117 здоровых пациентов, отмечено повышение уровня иризина в сыворотке через 30 мин после однократных силовых и аэробных упражнений в ответ на снижение уровня аденозинтрифосфата. Однако при постоянных тренировках в течение 8 нед его уровень не повышался значительно [32]. В работе D. Löffler и соавт. после аэробных тренировок у подростков с ожирением уровень иризина увеличивался на 60%, но при регулярных тренировках через 6 нед значительно не повышался [33].

Инсулиноподобный фактор роста – 1 (ИФР-1) оказывает потенциально паранеопластическое действие из-за антипластической активности и стимуляции митотической активности клеток. При физической активности происходит уменьшение объема жировых отложений, и тем самым снижается активность ИФР-1 [34]. В исследовании на мышах изучались механизмы воздействия 8-недельных аэробных упражнений на гиперплазию предстательной железы. Результаты исследования показали, что ИФР-1 приводил к гиперплазии предстательной железы, а умеренная физическая активность снижала уровень глюкозы и подавляла активность ИФР-1, тем самым ингибируя пролиферацию эпителиальных клеток в предстательной железе [35].

---

Регулярная и умеренная физическая активность стимулирует выработку активных форм кислорода, что приводит к активации сигнального пути ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) и транскрипционного фактора p38, которые активизируют NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), что приводит к увеличению антиоксидантных ферментов, таких как митохондриальная антиоксидантная марганцевая супероксиддисмутаза [36]. Это в свою очередь приводит к подавлению чрезмерно активированного свободнорадикального окисления при воспалительных явлениях, в том числе и в предстательной железе.

Нейротрофический фактор мозга влияет в первую очередь на центральную нервную систему. Роль данного миокина обусловлена его связью с серотонин-эргической системой и участием в регуляции многих состояний и форм поведения – липидный метаболизм и гомеостаз глюкозы, способность к физическим нагрузкам, режим сна и бодрствования, настроение, агрессивность, сексуальность и стрессовая устойчивость [37]. Нейротрофический фактор мозга оказывает выраженное стимулирующее влияние на нейропластичность и нейрогенез [38]. При физических нагрузках вызывается яркий положительный эмоциональный эффект, который образует мотивационное поведение и вовлекает все уровни центральной нервной системы. Данный эффект значимо обусловлен активным выделением серотонина при тренировках.

По данным ряда исследований, бег, велосипедные гонки, гребля, тяжелая атлетика вызывают рост уровня серотонина и β-эндорфина в крови. Это одни из важнейших нейромедиаторов, оказывающих влияние на иммунный ответ и уровень глюкозы. Недавние исследования показали, что серотонин также ингибирует доброкачественный рост предстательной железы посредством модуляции рецептора андрогена в присутствии тестостерона [39].

Таким образом, упомянутые выше тренировки не только приносят позитивное настроение, но и положительно влияют на функционирование мужской половой системы.

Во время физической активности происходит мобилизация внутренних систем организма для поддержания адекватного энергообеспечения органов и тем самым оптимизации кровоснабжения и лимфотока, что благоприятно влияет на предстательную железу в том числе. Во время занятий спортом также повышается внутрибрюшное давление, тем самым периодически оказывая давление на предстательную железу, что вызывает активный отток тканевой жидкости, что в свою очередь благоприятно влияет на профилактику воспалительных заболеваний. Напротив, при минимальной физической активности нарушается микроциркуляция крови и лимфы в малом тазу, а это препятствует ее адекватному питанию, работе, насыщению кислородом и способствует снижению местного иммунитета, в результате чего высока вероятность воспаления предстательной железы.

Исследования подтверждают связь между физической активностью и риском заболеваний железы. В проспективном исследовании С. Perna и соавт. изучили 49 160 мужчин в возрасте от 40 до 75 лет с 1986 по 2012 г. За 26 лет исследований у 6411 пациентов развился рак предстательной железы, у 888 пациентов – летальный исход заболевания. По окончании исследования мужчины с высокой физической активностью имели низкий риск рака предстательной железы [40].

Таким образом, физическая активность прямо и косвенно влияет на все стадии функционирования предстательной железы. Это связано с гормональной зависимостью предстательной железы, а также возможностью миокинов проявлять антиоксидантный и противовоспалительный эффект. Помимо этого важным фактором риска развития заболеваний предстательной железы является ИФР-1 и, как следствие, ожирение и сахарный диабет 2-го типа.

Физическая активность оказывает значительное влияние на уровень глюкозы и ИФР-1, тем самым ингибируя пролиферацию клеток в предстательной железе.

К сожалению, в современном мире периодичность, постоянство и умеренность физической нагрузки у мужского населения встречаются менее чем в 20% случаев, колеблясь в зависимости от страны проживания. Это обусловлено условиями жизни, профессиональной деятельностью, режимом сна и бодрствования. В связи с этим чаще физическая активность, а точнее, ее непостоянство, рваный режим, стрессовый характер могут усугубить и пополнить то существенное количество этиологических факторов, которые негативно влияют на вероятность развития аденомы предстательной железы и простатита. Поэтому логичным представляется в случае отсутствия положительного влияния физически активного образа жизни на структурно-функциональное состояние предстательной железы использовать с целью профилактики воспалительных явлений простатические пептиды в виде препарата Простатекс, который оптимизирует кровообращение, иннервацию, регенерацию и пролиферацию органа, имитируя физиологические инструменты, схожие с теми, что активируются при адекватной физической нагрузке.

В настоящее время пептиды, выделенные из желез животных, рассматриваются как уникальный класс фармацевтических соединений, которые, с одной стороны, молекулярно сбалансированы между небольшими молекулами и белками, с другой – биохимически и терапевтически отличаются от тех и других.

Пептиды представляют собой селективные сигнальные молекулы, связывающиеся со специфическими рецепторами клеточной поверхности или ионными каналами, через которые они запускают различные внутриклеточные процессы, направленные на восстановление физиологических функций органов, к которым они имеют высокое сродство и тканеспецифичность.

Как внутренние сигнальные молекулы пептиды представляют собой возможность терапевтического вмешательства, являющегося в некоторых случаях заместительной терапией, восстанавливая или дополняя функции клеток, которые в связи с патологическим процессом недостаточны или отсутствуют [41, 42].

Структура сигнальных молекул так же разнообразна, как и их функции. Согласно сигнальной гипотезе регуляторные пептиды, являющиеся молекулами-эффекторами, взаимодействуют с промоторными участками генов, запуская процессы транскрипции, трансляции и синтеза белков на рибосомах и восстанавливая физиологические функции органов [43].

Простатические биорегуляторные пептиды представляют собой экстракт из предстательной железы половозрелых животных в форме порошка с содержанием водорастворимых пептидов, освобожденный методами очистки от андрогенных и эстрогенных гормонов и белков. Они обладают органотропным действием и довольно широко применяются в урологической практике для лечения заболеваний предстательной железы и функционально связанных с ней органов.

Одним из представителей класса простатических пептидов является лекарственный препарат Простатекс (ООО ГЕРОФАРМ, Россия), выпускающийся в лекарственной форме суппозитории ректальные. Фармакологические свойства препарата направлены на уменьшение степени отека и лейкоцитарной инфильтрации предстательной железы, нормализацию секреторной функции эпителиальных клеток, увеличение числа лецитиновых зерен в секрете ацинусов, стимуляцию мышечного тонуса мочевого пузыря. Применение препарата способствует улучшению микроциркуляции в предстательной железе за счет снижения тромбообразования, антиагрегантной активности,

препятствия развитию тромбоза венул простаты, а также уменьшению болевого синдрома и дискомфорта, устранению дизурических явлений и улучшению копулятивной функции. По данным лабораторных и инструментальных методов исследования, на фоне терапии препаратом Простатекс нормализуются параметры предстательной железы и эякулята.

Препарат производится в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики на современных производственных площадках, имеющих сертификат GMP. В настоящее время компания-производитель препарата Простатекс обладает самым современным оборудованием и мощностями производства, а также многолетней экспертизой в области пептидных препаратов в России.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that he has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Селезнева И.С., Иванцова М.Н. Биохимические изменения при занятиях физкультурой и спортом: учебное пособие. Министерство науки и высшего образования Российской Федерации. Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2019; с. 162 [Selezneva IS, Ivantsova MN. Biokhimiicheskie izmeneniia pri zaniatiiakh fizkul'turoi i sportom: uchebnoie posobie. Ministerstvo nauki i vysshego obrazovaniia Rossiiskoi Federatsii. Ekaterinburg: Izdatel'stvo Ural'skogo universiteta, 2019; p. 162 (in Russian)].
2. Погодина С.В., Алексанянц Г.Д. Адаптация изменения глюкокортикоидной активности в организме высококвалифицированных спортсменов различных половозрастных групп. *Теория и практика физической культуры*. 2016;(9):49-52 [Pogodina SV, Aleksanyants GD. Adaptive changes of glucocorticoid activity in the body of elite athletes of different gender and age groups. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2016;(9):49-52 (in Russian)].
3. Ермаченко О.Ю., Алексанянц Г.Д., Медведева О.А. Определение уровня кортизола и 17α-ОНП у высококвалифицированных акробатов в покое и после стандартной нагрузки. *Теория и практика физической культуры*. 2021;3:208-9 [Ermachenko OYu, Aleksanyants GD, Medvedeva OA. Determination of the level of cortisol and 17α-SNP in highly skilled acrobats at rest and after standard exercise. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2021;3:208-9 (in Russian)].
4. Mohd Azmi NAS, Juliana N, Azmani S, et al. Cortisol on Circadian Rhythm and Its Effect on Cardiovascular System. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):676. DOI:10.3390/ijerph18020676
5. Fabre B, Grosman H, Gonzalez D, et al. Prostate Cancer, High Cortisol Levels and Complex Hormonal Interaction. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3167-71.
6. El-Alfy M, Luu-The V, Huang XF, et al. Localization of type 5 17β-hydroxysteroid dehydrogenase, 3β-hydroxysteroid dehydrogenase, and androgen receptor in the human prostate by in situ hybridization and immunocytochemistry. *Endocrinology*. 1999;140(3):1481-91. DOI:10.1210/endo.140.3.6585
7. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 2013;64(1):118-40. DOI:10.1016/j.eururo.2013.03.004
8. Csikós E, Horváth A, Ács K, et al. Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia by Natural Drugs. *Molecules*. 2021;26(23):7141. DOI:10.3390/molecules26237141
9. Medina JJ, Parra RO, Moore RG. Benign prostatic hyperplasia (the aging prostate). *Med Clin North Am*. 1999;83(5):1213-29. DOI:10.1016/s0025-7125(05)70159-0
10. Park II, Zhang Q, Liu V, et al. 17β-estradiol at low concentrations acts through distinct pathways in normal versus benign prostatic hyperplasia-derived prostate stromal cells. *Endocrinology*. 2009;150(10):4594-605. DOI:10.1210/en.2008-1591
11. Kester RR, Mooppan UM, Gousse AE, et al. Pharmacological characterization of isolated human prostate [published correction appears in *J Urol*. 2003;170(6 Pt 1):2394]. *J Urol*. 2003;170(3):1032-8. DOI:10.1097/01.ju.0000080440.74266.b1

12. Li MK, Garcia LA, Rosen R. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction in Asia: a survey of ageing men from five Asian countries. *BJU Int*. 2005;96(9):1339-54. DOI:10.1111/j.1464-410X.2005.05831.x
13. Pilegaard H, Saltin B, Neuffer PD. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1alpha gene in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2003;546(Pt. 3):851-8. DOI:10.1113/jphysiol.2002.034850
14. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2011;1:3-19 [Lukyanova LD. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2011;1:3-19 (in Russian)].
15. Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, et al. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol*. 1997;499 (Pt. 3):833-41. DOI:10.1113/jphysiol.1997.sp021972
16. Pedersen BK. IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt. 5):1295-7. DOI:10.1042/BST0351295
17. Steensberg A, van Hall G, Osada T, et al. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol*. 2000;529 Pt. 1(Pt. 1):237-42. DOI:10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x
18. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2084-9. DOI:10.1210/jcem.87.5.8450
19. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 2003;278(46):45777-84. DOI:10.1074/jbc.M301977200
20. Starr R, Willson TA, Viney EM, et al. A family of cytokine-inducible inhibitors of signalling. *Nature*. 1997;387(6636):917-21. DOI:10.1038/43206
21. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC-1α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8. DOI:10.1038/nature10777
22. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E769-78. DOI:10.1210/jc.2012-2749
23. Miyamoto-Mikami E, Sato K, Kurihara T, et al. Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120354. DOI:10.1371/journal.pone.0120354
24. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, et al. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1289-99. DOI:10.1210/jc.2014-2932
25. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725-38. DOI:10.1016/j.metabol.2012.09.002
26. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(6):324-37. DOI:10.1038/nrendo.2016.221
27. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol*. 2014;26(2):198-207. DOI:10.1002/ajhb.22493
28. Gutierrez-Repiso C, Garcia-Serrano S, Rodriguez-Pacheco F, et al. FNDC5 could be regulated by leptin in adipose tissue. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(10):918-25. DOI:10.1111/eci.12324
29. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:857270. DOI:10.1155/2014/857270
30. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, et al. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity – correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-30. DOI:10.1016/j.peptides.2012.11.014
31. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC-1α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-8. DOI:10.1038/nature10777
32. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725-38. DOI:10.1016/j.metabol.2012.09.002
33. Löffler D, Müller U, Scheuermann K, et al. Serum Irisin Levels Are Regulated by Acute Strenuous Exercise. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1289-99. DOI:10.1210/jc.2014-2932
34. Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(5):F27-45. DOI:10.1530/ERC-11-0374
35. Nian L, Shukang G, Shasha W, Xiangyun L. Aerobic exercises ameliorate benign prostatic hyperplasia via IGF-1/IGF-1R/ERK/AKT signalling pathway in prostate tissue of high-fat-diet-fed mice with insulin resistance. *Steroids*. 2021;175:108910. DOI:10.1016/j.steroids.2021.108910
36. Rebillard A, Lefevre-Orfila L, Guerit J, Cillard J. Prostate cancer and physical activity: adaptive response to oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2013;60:115-24. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.009
37. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017-22. DOI:10.1073/pnas.1015950108
38. Benarroch EE. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance. *Neurology*. 2015;84(16):1693-704. DOI:10.1212/WNL.0000000000001507
39. Mota P, Barbosa-Martins J, Moura RS, et al. Effects of testosterone replacement on serotonin levels in the prostate and plasma in a murine model of hypogonadism. *Sci Rep*. 2020;10:14688. DOI:10.1038/s41598-020-71718-z
40. Pernar CH, Ebot EM, Pettersson A, et al. A Prospective Study of the Association between Physical Activity and Risk of Prostate Cancer Defined by Clinical Features and TMPRSS 2:ERG. *Eur Urol*. 2019;76(1):33-40. DOI:10.1016/j.eururo.2018.09.041
41. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discovery Today*. 2015;20(1):122-8. DOI:10.1016/j.drudis.2014.10.003
42. Lau JL, Dunn MK. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg Med Chem*. 2018;26:2700-7. DOI:10.1016/j.bmc.2017.06.052
43. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., и др. Молекулярная биология клетки: В 3 т. 2-е изд., перераб. и доп. Т. 2. М.: Мир, 1993 [Alberts B, Brei D, L'uis Dzh, et al. *Molekuliarnaia biologiiia kletki: V 3 t. 2-e izd., pererab. i dop. T. 2. Moscow: Mir, 1993 (in Russian)*].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Стеноз ствола левой коронарной артерии при идиопатической легочной гипертензии. Клинический случай

С.Н. Иванов<sup>✉1</sup>, А.Г. Едемский<sup>1</sup>, О.Я. Васильцева<sup>1</sup>, А.М. Чернявский<sup>1</sup>, М.В. Калашникова<sup>2</sup>, С.В. Селецкая<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», Южно-Сахалинск, Россия

## Аннотация

В статье приведен клинический случай комплексного лечения пациента с идиопатической легочной гипертензией и редким осложнением в виде стеноза ствола левой коронарной артерии, вызванного экстравазальной компрессией расширенной легочной артерией. Данное осложнение клинически проявилось болевым синдромом. Пациенту выполнена чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием левой коронарной артерии и последующее назначение комбинированной ЛАГ-специфической терапии. При контрольном обследовании в отдаленном послеоперационном периоде помимо субъективного улучшения самочувствия и отсутствия болевого синдрома у пациента увеличилась дистанция теста 6-минутной ходьбы, отмечена положительная динамика показателей эхокардиографии, катетеризации правых отделов сердца, а также лабораторного маркера сердечной недостаточности NT-proBNP.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, идиопатическая легочная гипертензия, стеноз ствола левой коронарной артерии, лечение идиопатической легочной гипертензии, стентирование ствола левой коронарной артерии

**Для цитирования:** Иванов С.Н., Едемский А.Г., Васильцева О.Я., Чернявский А.М., Калашникова М.В., Селецкая С.В. Стеноз ствола левой коронарной артерии при идиопатической легочной гипертензии. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(12):876–881.

DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201903

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## CASE REPORT

# Stenosis of the trunk of the left coronary artery in idiopathic pulmonary hypertension. Case report

Sergei N. Ivanov<sup>✉1</sup>, Alexander G. Edemskiy<sup>1</sup>, Oksana Ya. Vasil'tseva<sup>1</sup>, Aleksandr M. Chernyavskiy<sup>1</sup>, Maria V. Kalashnikova<sup>2</sup>, Svetlana V. Seletskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia

## Abstract

The manuscript presents a clinical case of treatment of a patient with idiopathic pulmonary hypertension and a rare complication – left main coronary artery stenosis caused due to compression by the dilated pulmonary artery. This complication was clinically manifested by chest pain. The patient underwent percutaneous coronary angioplasty with stenting of the left main coronary artery and subsequent prescription of combined PAH-specific therapy. During the late follow-up examination in addition to clinical improvement and the absence of pain, 6-minute walking test distance increase, positive dynamics of echocardiography, right heart catheterization, as well as the laboratory marker of heart failure NT-proBNP were noted.

**Keywords:** pulmonary arterial hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, stenosis of the left coronary artery, treatment of PAH, stenting of the left coronary artery

**For citation:** Ivanov SN, Edemskiy AG, Vasil'tseva OYa, Chernyavskiy AM, Kalashnikova MV, Seletskaya SV. Stenosis of the trunk of the left coronary artery in idiopathic pulmonary hypertension. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(12):876–881. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201903

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Иванов Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., врач-кардиолог консультативно-диагностического отд-ния, вед. нуч. сотр. отд. новых хирургических технологий Института патологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина». E-mail: s\_ivanov@meshalkin.ru; ORCID: 0000-0001-6439-1774

**Едемский Александр Геннадьевич** – врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отд-ния аорты и коронарных артерий ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина». E-mail: a\_edemskiy@meshalkin.ru; ORCID: 0000-0002-6661-7826

**Васильцева Оксана Ярославна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-исследовательского отд. хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Института патологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина». E-mail: vasil'tseva\_o@meshalkin.ru; ORCID: 0000-0002-2932-3159

**Чернявский Александр Михайлович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина», засл. деятель науки РФ. E-mail: a\_chernyavsky@meshalkin.ru; ORCID: 0000-0001-9818-8678

<sup>✉</sup>**Sergei N. Ivanov** – D. Sci. (Med.), Prof., Meshalkin National Medical Research Center. E-mail: s\_ivanov@meshalkin.ru; ORCID: 0000-0001-6439-1774

**Alexander G. Edemskiy** – Cardiovascular Surgeon, Meshalkin National Medical Research Center. E-mail: a\_edemskiy@meshalkin.ru; ORCID: 0000-0002-6661-7826

**Oksana Ya. Vasil'tseva** – D. Sci. (Med.), Meshalkin National Medical Research Center. E-mail: vasil'tseva\_o@meshalkin.ru; ORCID: 0000-0002-2932-3159

**Aleksandr M. Chernyavskiy** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Meshalkin National Medical Research Center. E-mail: a\_chernyavsky@meshalkin.ru; ORCID: 0000-0001-9818-8678

## Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – патологическое состояние, осложняющее течение многих заболеваний, которое характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) вследствие сужения, гипертрофии и пролиферации легочных сосудов. ЛГ приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) и преждевременной гибели пациентов [1, 2]. Диагностическими критериями ЛГ считаются: среднее давление в легочной артерии (ЛА) более 20 мм рт. ст., давление заклинивания в ЛА менее 15 мм рт. ст., ЛСС более 2 единиц Wood по данным катетеризации правых отделов сердца [2].

Согласно современной классификации ЛГ подразделяется на 5 основных групп [1–3]. Причиной первичной ЛГ является повреждение эндотелия легочных сосудов. Исследования, проведенные в последнее время, выявили ген семейной первичной легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) *BMPPR-II*, регулирующий рост и пролиферацию клеток и локализованный на 2q33 хромосоме [4, 5]. К развитию вторичной ЛГ приводят врожденные пороки сердца, коллагенозы, наличие тромба в ЛА, хронические obstructивные заболевания легких [3]. У большинства пациентов с ЛГ выявляется тромбоз *in situ*, развивающийся в результате нарушения функции эндотелия. В эндотелии сосудов легких нарушается соотношение метаболитов простагландина и тромбоксана в сторону усиления активности тромбоксана. Снижается синтез эндотелием основного вазодилатора оксида азота (NO), при этом значительно возрастает продукция эндотелиальными клетками вазоконстриктора эндотелина [4–6].

Морфологически при идиопатической ЛГ поражению подвергаются мелкие артерии и артериолы легких [1, 4]. Первоначальные изменения на ранних этапах ЛГ являются обратимыми (пролиферация клеточных элементов в интима, мускуляризация среднего слоя), а по мере прогрессирования ЛГ появляются необратимые поражения в виде концентрического фиброза и фиброэластоза с проксимальным расположением плексогенных структур [7–9]. В некоторых случаях идиопатической ЛАГ (иЛАГ) выявляются признаки некротизирующего артериита с острым фибриноидным некрозом меди, а также для больных иЛАГ характерно наличие тромботических масс в ЛА мышечного типа и артериолах на различных стадиях организации [4, 7].

По эпидемиологическим данным, заболеваемость в разных странах составляет 1–2 случая на 1 млн населения в год [2, 4, 7, 10, 11]. Так, иЛАГ может манифестировать в любом возрасте, обычно средний возраст дебюта составляет 36 лет, а соотношение мужчин и женщин примерно 1:1,7 [7]. В настоящее время иЛАГ все чаще диагностируют у пациентов более пожилого возраста, средний возраст на момент диагностики составляет 50–65 лет [2, 7]. По данным российского регистра средний возраст на момент установления диагноза иЛАГ составил 31,2 года, а соотношение мужчин и женщин – 1:6,5. Период от проявления первых симптомов заболевания до верификации диагноза иЛАГ составил около 2 лет [2, 7].

Основные жалобы у пациентов с ЛАГ – на одышку, повышенную утомляемость и слабость, боль в груди, синкопальные состояния, перебои в работе сердца, кашель и кровохарканье, отеки нижних конечностей [1, 2, 4, 12].

Наиболее распространенным симптомом иЛАГ является одышка, особенно при физической нагрузке, которая мо-

жет сопровождаться болью в области сердца, головокружениями и эпизодами потерь сознания. Одышка связана с уменьшением минутного объема сердца при физической нагрузке, рефлекторным возбуждением дыхательного центра в ответ на увеличение давления в ЛА с барорецепторов сосудистой стенки, а также нарушением газового состава крови [1, 3, 4, 7]. Боль в грудной клетке при иЛАГ, как правило, носит давящий, ноющий, колющий или сжимающий характер, обычно усиливается при физической нагрузке. Такая боль очень похожа на боли при ишемической болезни сердца. У некоторых пациентов отмечаются типичные приступы стенокардии [4, 7, 12, 13]. Анализ жалоб 53% пациентов с иЛАГ с болью в грудной клетке показал, что у 12% из них были типичные приступы стенокардии [12]. Дилатация ЛА может приводить к осиплости голоса вследствие сдавления возвратного гортанного нерва [1, 14].

В возникновении грудной боли могут играть роль следующие факторы [1, 15]:

- уменьшение сердечного выброса и снижение давления в коронарных артериях (КА), особенно при физической нагрузке, когда минутный объем сердца увеличивается неадекватно нагрузке;
- выраженная гипертрофия правого желудочка (ПЖ) с развитием относительной коронарной недостаточности за счет низкого минутного объема и повышенных потребностей миокарда в кислороде, а также относительно слабого развития коронарных коллатералей;
- перерастяжение ЛА в связи с выраженной ЛГ.

Дилатация ЛА встречается в 76,6% случаев [16], что может сопровождаться сдавлением ствола левой КА (ЛКА). Сдавление ствола ЛКА расширенным стволом ЛА часто может быть причиной стенокардии при ЛАГ [15, 17]. Наряду со стенокардией компрессия ствола ЛКА может стать причиной тяжелой ишемии миокарда [18], аритмии и, в конечном итоге, внезапной смерти [19–23]. Впервые это осложнение описали E. Corday и соавт. в 1957 г. [24]. Истинная распространенность синдрома сдавления ствола ЛКА у пациентов с ЛАГ остается неизвестной. По данным разных авторов, сдавление ствола ЛКА при ЛГ наблюдается от 5 до 44% случаев (19% – в случае иЛАГ), и это сдавление примерно в 41% случаев клинически проявляется болью в грудной клетке [12, 25, 26]. По данным N. Galie и соавт., распространенность случаев сдавления ствола ЛКА стволом ЛА находится в пределах от 6% в популяции всех пациентов с ЛАГ до 39,7% у пациентов с ЛАГ, имеющих симптомы стенокардии. По данным N. Galie соавт., распространенность синдрома сдавления ствола ЛКА в популяции больных ЛАГ с симптомами стенокардии – порядка 50% случаев [15, 22]. По их данным, из 765 больных ЛАГ у 121 (16%) были жалобы на боли за грудиной. Из них по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) – коронарографии у 94 (78%) обнаружена компрессия ЛКА расширенным стволом ЛА. К предикторам развития компрессии ЛКА относятся диаметр ствола ЛА более 40 мм и соотношение диаметров ЛА к аорте более 1,5 [22].

В большинстве случаев ЛАГ не сопровождается наличием ишемической болезни сердца, в связи с чем редко осуществляется коронарная ангиография, что приводит к несвоевременной постановке диагноза. Обычно при подозрении на стеноз ствола ЛКА рекомендуют выполнение коронарной ангиографии с последующим проведением МСКТ – коронарной ангиографии [15, 21, 27]. По данным

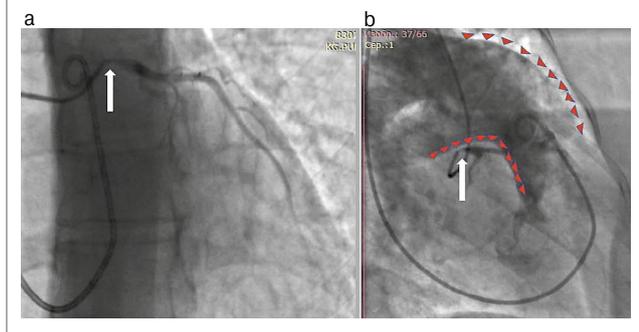
**Калашникова Мария Владимировна** – зам. глав. врача Регионального сосудистого центра ГБУЗ СОКБ.  
E-mail: m.kalashnikova@sakhalin.gov.ru

**Селецкая Светлана Валерьевна** – врач-кардиолог отделения кардиологии 1 ГБУЗ СОКБ. E-mail: cardiolog.seletskaaya86@gmail.com;  
ORCID: 0000-0002-1275-7807

**Maria V. Kalashnikova** – Deputy Chief doctor, Sakhalin Regional Clinical Hospital. E-mail: m.kalashnikova@sakhalin.gov.ru

**Svetlana V. Seletskaaya** – Cardiologist, Sakhalin Regional Clinical Hospital. E-mail: cardiolog.seletskaaya86@gmail.com;  
ORCID: 0000-0002-1275-7807

**Рис. 1. а – коронарография; зона стеноза ствола ЛКА указана белой стрелкой; б – коронарография и ангиопульмонография; зона стеноза ствола ЛКА указана белой стрелкой; контуры расширенной ЛА указаны красными стрелками.**



А.Н. Быкова [12], распространенность синдрома сдавления ствола ЛКА у пациентов с иЛАГ составила 22% в популяции всех пациентов и 36% – у пациентов с иЛАГ, имеющих симптомы стенокардии. Авторы рекомендуют рассмотреть этот синдром в дифференциальном диагнозе стенокардии или систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с тяжелой ЛАГ [28]. Так, Y. Choi и соавт. описывают пациента с ЛГ, клинической стенокардией и синдромом сдавления ствола ЛКА стволом ЛА, которому успешно выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией стента, что продемонстрировало необходимость проведения коронарной ангиографии с перспективой ЧКВ у пациентов с ЛГ, страдающих стенокардией или дисфункцией ЛЖ [25]. Дилатация ствола ЛА является серьезным последствием ЛГ и обычно диагностируется при проведении эхокардиографического исследования, а также при проведении компьютерной томографии (КТ). При наличии существенной дилатации ствола ЛА необходимо провести дополнительную оценку, чтобы исключить синдром сдавления ствола ЛКА, особенно у пациентов со стенокардией, поскольку вероятность сдавления ЛКА у пациентов с ЛАГ напрямую коррелирует как с диаметром ЛА, так и с соотношением диаметра ЛА к диаметру аорты [21, 29]. У L. Kajita и соавт. [20] в серии случаев, где везде присутствовал синдром сдавления ствола ЛКА, среднее значение отношения диаметра легочного ствола к диаметру аорты составило 2,0. Подтверждая вышесказанное, S. Mesquita и соавт. [29] сообщили, что в группе пациентов с ЛГ средний диаметр ЛА составлял 55 мм, а среднее отношение диаметра корня легочного ствола к аорте – 1,98 у пациентов с синдромом сдавления ствола ЛКА в сравнении с теми пациентами, у которых отсутствовал данный синдром, с показателями 37 и 1,46 мм соответственно. В исследование были включены 36 пациентов с ЛАГ (идиопатическая, ассоциированная с врожденным пороком сердца). Синдром сдавления ствола ЛКА подтвержден ангиографически как обструкция ствола ЛКА  $\geq 50\%$ . Диаметр ЛА и аорты измерялся трансторакальной эхокардиографией (ЭхоКГ). Из 26 пациентов, имеющих клинику стенокардии, 7 были с компрессией ствола ЛКА. Компрессия была связана с диаметром ЛА ( $p=0,002$ ) и отношением диаметра ствола ЛА к диаметру аорты ( $p=0,02$ ). Компрессия не наблюдалась при диаметре ЛА  $< 40$  мм; среди 19 пациентов с диаметром ЛА  $\geq 40$  мм частота компрессии составила 37%. Аналогично компрессия не происходила при отношении диаметра ствола ЛА к аорте  $< 1,21$ ; среди 27 пациентов с коэффициентом  $\geq 1,21$  частота компрессии составила 26%. E. Demerouti и соавт. [30] в своей работе подчеркнули связь диаметра ствола ЛА с синдромом сдавления ствола ЛКА, а также связь расстояния между стволами легочной и ЛКА и наличием сдавления ЛКА, измеряемых с помощью КТ-ангиографии. Компрессия ЛКА у пациентов с ЛГ чаще всего встречается при низком распо-

ложении левого коронарного синуса аорты и отхождении ЛКА под острым углом [12, 15, 20, 31]. Факторами риска возможного сдавления ствола ЛКА при ЛАГ являются возраст, значительное расширение ствола ЛА (более 40 мм) и соотношение ствол ЛА/диаметр аорты более 1,2 [16, 29]. Коронароангиография считается «золотым стандартом» для окончательной диагностики синдрома сдавления ствола ЛКА [32]. Восстановление проходимости ствола ЛКА путем выполнения ЧКВ со стентированием и лечение ЛГ ЛАГ-специфическими препаратами привело к значительному улучшению сердечной функции и качества жизни пациентов, а также уменьшению проявления стенокардии. У пациентов с высокой ЛГ транскатетерные методы лечения более оправданны, безопасны и эффективны [17]. По данным N. Galie и соавт., у пациентов с ЛАГ частота рестенозов в стенке составляет около 11% [22].

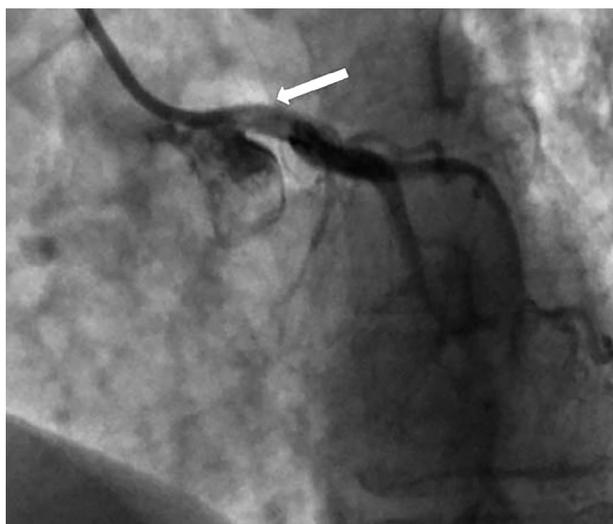
### Описание клинического случая

Пациентка П. 1975 г. р. поступила в отделение 25.05.2020 с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, периодически давящие боли за грудиной, сердцебиение, слабость, утомляемость. Из анамнеза известно: считает себя больной с декабря 2019 г., когда появилась одышка при нагрузках, боли в грудной клетке при нагрузках, отеки ног. На протяжении нескольких лет страдает АГ, гипотиреозом. Избыточная масса тела. В детстве дважды перенесла пневмонию и инфекционный мононуклеоз. С предварительным диагнозом: ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения. III функциональный класс (ФК). Гипертоническая болезнь III стадии. Риск 4. Выраженная трикуспидальная недостаточность. Легочная гипертензия. ХСН IIА. ФК III пациентка направлена ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» для обследования и верификации диагноза. Рекомендованная терапия: Диувер 5 мг утром, Верошпирон 25 мг утром, Кораксан 5 мг по 2 раза, эналаприл 2,5 мг вечером, клопидогрел 75 мг утром, Тромбо АСС 100 мг в обед, L-Тирокин 50 мкг утром.

Объективно: рост 151 см, вес 62 кг. Индекс массы тела – 27,2. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 102 в 1 мин, частота дыхания – 16 в мин. Артериальное давление (АД) – 120/90 мм рт. ст. Дистанция теста 6-минутной ходьбы составила 195 м. Анализы крови и мочи без отклонений. NT-proBNP – 1497 пг/мл. По электрокардиограмме – ритм синусовый, тахикардия. Отклонение электрической оси сердца вправо. Признаки блокады правой ножки пучка Гиса. Нарушение процессов реполяризации миокарда ЛЖ сердца. Патологии щитовидной железы, бронхолегочной системы, системных заболеваний, ВИЧ-инфекции и гепатита нет. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы – наджелудочковой и желудочковой эктопической активности, а также ишемических изменений не выявлено. По данным ЭхоКГ от 25.05.2020 расширены правые отделы сердца (ПЖ – 4,8 см), парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, кинез миокарда ПЖ диффузно снижен, трикуспидальная регургитация 2–3-й степени по распространению, умеренная по объему, V. contracta 0,8 см, систолическое давление в ЛА 125 мм рт. ст., среднее давление в ЛА 69 мм рт. ст., фракционное изменение площади ПЖ 25%, TAPSE 1,3 см, фракция выброса ЛЖ 74%. Ствол ЛА (3,8 см) и ее ветви расширены.

28.05.2020 проведено МСКТ-исследование легких с ангиографией ЛА. По данным проведенного исследования признаков окклюзионно-стенотического поражения ЛА не выявлено, диаметр ствола ЛА 37 мм, косвенные признаки высокой ЛГ, расширение полостей правых отделов сердца. Подозрение на изгиб устья ствола ЛКА. По данным катетеризации правых отделов сердца давление в ЛА 101/75/84 мм рт. ст., давление заклинивания ЛА 10 мм рт. ст., сердечный выброс 4,6 л/мин, ЛСС 1322 дин/см/с<sup>5</sup>. Вазореактивный тест отрицательный. По данным коронаро-

**Рис. 2. Коронарография. Стентированный сегмент ствола ЛКА указан белой стрелкой.**



графии (29.05.2020) определяется сужение до 85% в устье ствола ЛКА за счет компрессии расширенной ЛА (рис. 1).

На основании клинических данных и результатов комплексного обследования установлен диагноз: иЛАГ. Стеноз ствола ЛКА за счет компрессии расширенной ЛА. Недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Хроническая СН2а. ФКЗ (Всемирная организация здравоохранения). Учитывая жалобы, высокую степень ЛГ, данные коронарографии, консилиумом принято решение о выполнении эндоваскулярной операции. Поэтому 01.06.2020 выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием ствола ЛКА стентом Каллипсо 4,0×11 мм (рис. 2).

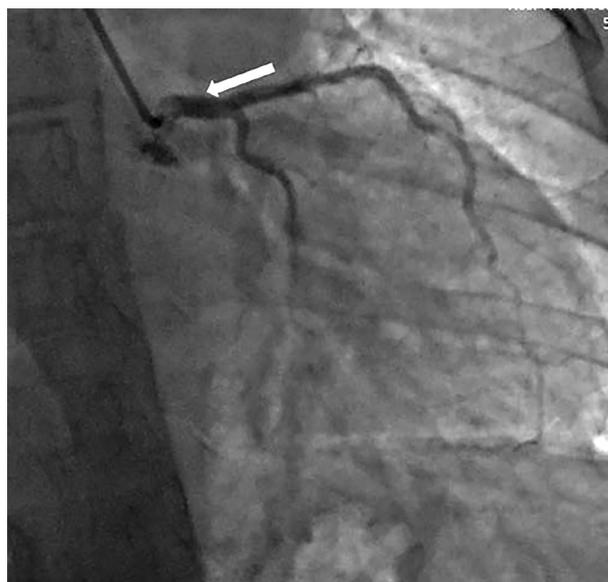
Послеоперационный период протекал без осложнений, ангинозные боли не рецидивировали, одышка уменьшилась. Состояние без отрицательной динамики. Ходьбу по коридору отделения переносит удовлетворительно. Электрокардиограмма: ритм синусовый, без отрицательной динамики ST-T. По биохимическим анализам крови: уровень кардиоспецифических острофазовых ферментов, азотемия в норме. Пациентка выписана под наблюдение кардиолога по месту жительства 05.06.2020 с рекомендациями продолжить двойную дезагрегантную терапию.

Комплексная оценка клинико-функциональных показателей показала, что пациентка соответствовала зоне промежуточно-высокого риска ЛГ. В связи с этим назначена двойная ЛАГ-специфическая терапия: мацитентан (Опсамит) по 10 мг 1 раз в день и риоцигуат (Адемпас), подбор дозы препарата путем титрации в зависимости от уровня АД. В результате титрования препарата максимальная доза риоцигуата составила 2,5 мг 3 раза в сутки.

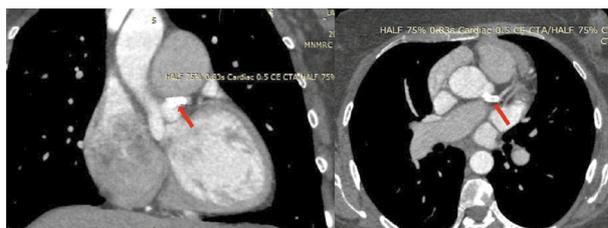
21.03.2022 пациентка поступила для контрольного обследования. На фоне лечения ее состояние заметно улучшилось. Уменьшились одышка, признаки СН, повысилась толерантность к физической нагрузке, ангинозные боли исчезли. Беспокоила одышка и повышенная утомляемость при физических нагрузках. Ноги не отекают. Обмороков не было. АД 110/80 мм рт. ст. Продолжает принимать Диурвер 10 мг утром, Вероширон 25 мг утром, клопидогрел 75 мг утром, L-Тироксин 75 мкг утром, Беталок ЗОК 25 мг. Помимо базисной диуретической и дезагрегантной терапии пациентка принимает риоцигуат (Адемпас) в дозировке 2,5 мг 3 раза в сутки и мацитентан 10 мг 1 раз в день.

При осмотре ЧСС 72 в 1 мин, АД 120/80 мм рт. ст. Насыщение капиллярной крови кислородом 98%. NT-proBNP – 118 пг/мл. Электрокардиограмма – ритм синусовый с ЧСС 66 в 1 мин, отклонение электрической оси сердца вправо.

**Рис. 3. Контрольная коронарография. Стентированный сегмент ствола ЛКА указан белой стрелкой.**



**Рис. 4. КТ-коронарография. Зона стентированного сегмента ствола ЛКА отмечена красной стрелкой.**



Признаки блокады правой ножки пучка Гиса. Нарушение внутривentricular проводимости. Дистанция теста 6-минутной ходьбы составила 305 м. По данным ЭхоКГ (23.03.2022) увеличены правые отделы сердца (ПЖ – 3,7 см). Зон гипо-, акинезии нет. Глобальная сократительная функция миокарда ЛЖ не нарушена. Нарушений сегментарной сократительной способности не выявлено. ФВ ЛЖ сердца – 76%. Сократительная способность ПЖ не снижена. Конечно-диастолический объем ПЖ 58 мл, фракционное изменение площади ПЖ 41%. TAPSE 2,0 см. Толщина свободной стенки ПЖ 0,6 см. Створки трикуспидального клапана тонкие, трикуспидальная регургитация 1-й степени, двумя потоками, минимальная по объему. Нижняя полая вена не расширена, коллабирует на вдохе более 50%. Ствол ЛА (3,3 см) и ее ветви расширены. Расчетное систолическое давление в ЛА – 69 мм рт. ст., среднее – 33 мм рт. ст. Свободной жидкости в полости перикарда, плевральных синусах не выявлено.

По данным катетеризации правых отделов сердца давление в ЛА 81/35/50 мм рт. ст., давление заклинивания ЛА 9 мм рт. ст., сердечный выброс 3,9 л/мин, ЛСС 841 дин/см/с<sup>5</sup>. По данным контрольной коронарографии от 24.03.2022 стентированный сегмент ствола ЛКА без признаков рестеноза (рис. 3).

По данным контрольной КТ-коронарографии (25.03.2022) также отмечено отсутствие рестеноза в стентированном сегменте (рис. 4).

При оценке функции внешнего дыхания форсированная жизненная емкость легких и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду снижены. Жизненная емкость в пределах нормы. Отмечается снижение пиковой скоро-

сти форсированного экспираторного выдоха и скорости форсированного экспираторного потока на уровне всех бронхов. Индекс Тиффно 72% (в пределах нормы). Остаточный и дыхательный объемы легких увеличены. По данным бодиплетизмографии выявлены умеренные нарушения функции внешнего дыхания по смешанному типу с преобладанием обструктивного компонента. Зарегистрированы признаки гипервентиляции легких за счет увеличения дыхательного объема. Диффузионная способность легких незначительно снижена (70% от должного). Остаточный объем и общая емкость легких в пределах нормы. Индекс воздушности умеренно увеличен. По данным эргоспирометрии в покое выявлено умеренное снижение эффективности легочной вентиляции – коэффициент использования кислорода составил 26,1 мл/л. Потребление кислорода в покое 2,8 мл/мин/кг (96% от должного). Физическая работоспособность соответствует 3 ФК. Толерантность к физической нагрузке ниже средней. Анаэробный порог достигнут при мощности нагрузки 29 Вт. Пиковое потребление кислорода составило 12,7 мл/мин/кг (55% от должного).

Рекомендовано постоянное наблюдение кардиолога по месту жительства, контроль электрокардиограммы, эхокардиограммы, BNP, продолжить терапию СН, двойную ЛАГ-специфическую терапию.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует сложный путь диагностики и лечения редкого осложнения – стеноза ствола ЛКА за счет компрессии расширенной ЛА у пациента с высокой ЛГ. Высокая вероятность компрессии ЛКА при идиопатической ЛГ возможна у пациентов с расширением ЛА более 40 мм, диагностированным при стандартной ЭхоКГ. Комплексная оценка диаметра ЛА, соотношения диаметров ЛА и аорты, а также угла отхождения ЛКА от левого коронарного синуса позволяет выявить пациентов с подозрением на компрессию ЛКА. В этих случаях необходимо катетеризацию правых отделов сердца сочетать с проведением коронарографии. При выявлении гемодинамически значимых стенозов при наличии клиники стенокардии или ее эквивалентов целесообразны выполнение стентирования ЛКА и ЛАГ-специфическая терапия, направленная на коррекцию общелегочного сопротивления. Предложенная стратегия лечения (ангиопластика со стентированием ствола ЛКА и ЛАГ-специфическая терапия) позволила не только добиться снижения давления в ЛА, но и полностью нивелировать жалобы на стенокардию, минимизировав риск развития острого коронарного синдрома. Показано постоянное наблюдение кардиолога по месту жительства каждые 3–6 мес и проведение клинико-функционального обследования с целью стратификации риска ЛГ.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М.: МИА, 2018 [Martyniuk TV. Legochnaia gipertenzia: diagnostika i lechenie. Moscow: MIA, 2018 (in Russian)].
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731. DOI:10.1093/eurheartj/ehac237
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122 [Chazova IE, Martyniuk TV, Valieva ZS, et al. Evraziiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. *Evraziiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;1:78-122 (in Russian)].
4. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Нолдиз, 1999 [Belenkov IuN, Chazova IE. Pervichnaia legochnaia gipertenzia. Moscow: Nolidzh, 1999 (in Russian)].
5. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Практика, 2015 [Chazova IE, Martyniuk TV. Legochnaia gipertenzia. Moscow: Praktika, 2015 (in Russian)].
6. Thenappan N, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2018;360:j5492. DOI:10.1136/bmj.j5492
7. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):10-31 [Chazova IE, Arkhipova OA, Martyniuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(1):10-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.01.000024
8. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53:1801887. DOI:10.1183/13993003.01887-2018
9. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(57):1801913. DOI:10.1183/13993003.01913-2018
10. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40:596-603.
11. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:104-9.
12. Быков А.Н. Клинико-анатомические особенности коронарного кровотока у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией: дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2019 [Bykov AN. Kliniko-anatomicheskie osobennosti koronarnogo krovotoka u patsientov s idiopatcheskoj legochnoi arterial'noi gipertenziei: dis. ... kand. med. nauk. Ekaterinburg, 2019 (in Russian)].
13. van Wolferen SA, Marcus JT, Westerhof N, et al. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2008;29:120-7.
14. Akbal OY, Kaymaz C, Tanboga IH, et al. Extrinsic compression of left main coronary artery by aneurysmal pulmonary artery in severe pulmonary hypertension: its correlates, clinical impact, and management strategies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(11):1302-8. DOI:10.1093/ehjci/jex303
15. Симакова М.А., Марукян Н.В., Гуков К.Д., и др. Компрессия ствола левой коронарной артерии аневризмой ствола легочной артерии у пациентов с длительно существующей легочной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2018;58:22-32 [Simakova MA, Marukyan NV, Gukov KD, et al. Kompessia stvola levei koronarnoi arterii anevrizmoi stvola legochnoi arterii u patsientov s dlitel'no sushchestvuiushchei legochnoi arterial'noi gipertenziei. *Kardiologija*. 2018;58:22-32 (in Russian)].
16. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, Karatasakis GT. Complications Leading to Sudden Cardiac Death in Pulmonary Arterial Hypertension. *Respir Care*. 2013;58(7):1246-54. DOI:10.4187/respcare.02252

17. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120(22):2271-306. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192663
18. Vaseghi M, Lee JS, Currier JW. Acute myocardial infarction secondary to left main coronary artery compression by pulmonary artery aneurysm in pulmonary arterial hypertension. *J Invasive Cardiol*. 2007;19(12):E375-7.
19. Demerouti E, Manginas A, Athanassopoulos G, et al. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respir Care*. 2013;58:1246-54.
20. Kajita L, Martinez E, Ambrose J, et al. Extrinsic compression of the left main coronary artery by a dilated pulmonary artery: clinical, angiographic, and hemodynamic determinants. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;52(1):49-54.
21. Dodd J, Maree A, Palacios I, et al. Images in cardiovascular medicine. Left main coronary artery compression syndrome: evaluation with 64-slice cardiac multidetector computed tomography. *Circulation*. 2007;115:e7-8.
22. Galiè N, Saia F, Palazzini M, et al. Left Main Coronary Artery Compression in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2808-17.
23. Tespili M, Saino A, Personeni D, et al. Life-threatening left main stenosis induced by compression from a dilated pulmonary artery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10(2):183-7.
24. Corday E, Gold H, Kaplan L, et al. Coronary artery compression: an explanation for the cause of coronary insufficiency in pulmonary hypertension. *Trans Am Coll Cardiol*. 1957;7:93-103.
25. Choi Y-J, Kim U, Lee J-S, et al. A Case of Extrinsic Compression of the Left Main Coronary Artery Secondary to Pulmonary Artery Dilatation. *J Korean Med Sci*. 2013;28(10):1543-8.
26. Kawut SM, Silvestry FE, Ferrari VA, et al. Extrinsic compression of the left main coronary artery by the pulmonary artery in patients with long-standing pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1999;83(6):984-6.
27. Dakkak W, Tonelli AR. Compression of adjacent anatomical structures by pulmonary artery dilation. *Postgrad Med*. 2016;128(5):451-9. DOI:10.1080/00325481.2016.1157442
28. Gomez A, Bialostozky D, Zajarías A, et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1137-42.
29. Mesquita S, Castro C, Ikari NM, et al. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med*. 2004;116:369-74.
30. Demerouti E, Manginas A, Petrou E, et al. Cardiac Dual-source Computed Tomography for the Detection of Left Main Compression Syndrome in Patients with Pulmonary Hypertension. *Open Cardiovasc Med J*. 2016;10:130-7. DOI:10.2174/1874192401610010130
31. Godfrey A. A 55-year-old woman with pulmonary hypertension, worsening dyspnea, and chest pain. *Chest*. 2014;145(3):6425.
32. Pina Y, Exaire J, Zarate JS. Left main coronary artery extrinsic compression syndrome: a combined intravascular ultrasound and pressure wire. *J Invasive Cardiol*. 2006;18(3):102-4.

---

**Статья поступила в редакцию / The article received: 05.10.2022**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2022**



OMNIDOCTOR.RU

# Роль интерлейкина-6 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

А.М. Алиева<sup>✉1</sup>, А.В. Бутенко<sup>2</sup>, Н.В. Теплова<sup>1</sup>, Е.В. Резник<sup>1</sup>, Р.К. Валиев<sup>3</sup>, Э.А. Скрипниченко<sup>1</sup>,  
А.В. Созыкин<sup>1,2</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

В настоящее время продолжают поиск и изучение новых биологических маркеров, способных обеспечить раннюю диагностику сердечно-сосудистых заболеваний, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения или использоваться в качестве прогностических маркеров и критериев стратификации риска. Представленный нами литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки членов семейства интерлейкина-6. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования членов семейства интерлейкина-6 в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля. Предстоит детально оценить возможности блокады данных молекул группы интерлейкина-6 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями *in vitro* и *in vivo*.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, интерлейкин-6

**Для цитирования:** Алиева А.М., Бутенко А.В., Теплова Н.В., Резник Е.В., Валиев Р.К., Скрипниченко Э.А., Созыкин А.В., Никитин И.Г. Роль интерлейкина-6 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):882–887. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201948

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## REVIEW

## The role of interleukin-6 in the development of cardiovascular diseases: A review

Amina M. Alieva<sup>✉1</sup>, Aleksei V. Butenko<sup>2</sup>, Natalia V. Teplova<sup>1</sup>, Elena V. Reznik<sup>1</sup>, Ramiz K. Valiev<sup>3</sup>, Elina A. Skripnichenko<sup>1</sup>,  
Aleksei V. Sozykin<sup>1,2</sup>, Igor G. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

## Abstract

Currently, the search and study of new biological markers that can provide early diagnosis of cardiovascular diseases, serve as a laboratory tool for assessing the effectiveness of treatment, or be used as prognostic markers and risk stratification criteria is ongoing. Our literature review indicates the potentially important diagnostic and prognostic value of assessing members of the interleukin-6 family. It is expected that further scientific and clinical studies will demonstrate the possibility of using members of the interleukin-6 family as an additional laboratory tool for the diagnosis, risk stratification and prediction of cardiovascular events in cardiac patients. It is necessary to evaluate in detail the possibilities of blockade of these interleukin-6 molecules in patients with cardiovascular diseases *in vitro* and *in vivo*.

**Keywords:** cardiovascular diseases, biological markers, interleukin-6

**For citation:** Alieva AM, Butenko AV, Teplova NV, Reznik EV, Valiev RK, Skripnichenko EA, Sozykin AV, Nikitin IG. The role of interleukin-6 in the development of cardiovascular diseases: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):882–887. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201948

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha\_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN-код: 2749-6427

**Бутенко Алексей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., глав. врач Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

**Теплова Наталья Вадимовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7181-4680

**Резник Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; SPIN-код: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016

**Валиев Рамиз Камраддинович** – канд. мед. наук, зав. онкохирургическим отд-нием №2 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716; SPIN-код: 2855-2867

✉ **Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha\_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN code: 2749-6427

**Aleksei V. Butenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

**Natalia V. Teplova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7181-4680

**Elena V. Reznik** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; SPIN code: 3494-9080; Researcher ID: N-6856-2016

**Ramiz K. Valiev** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716; SPIN code: 2855-2867

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей проблемой здравоохранения, оставаясь одной из главных причин смертности населения, снижения и утраты трудоспособности, а также инвалидизации [1, 2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно от осложнений ССЗ умирают более 17 млн человек, что в структуре общей летальности составляет порядка 32% [2]. ССЗ связаны со значительными социально-экономическими потерями, обусловленными затратами ресурсов здравоохранения на оказание медицинской помощи больным и смертностью людей трудоспособного возраста [1, 2]. В связи с этим продолжают поиск и изучение новых биологических маркеров, способных обеспечить раннюю диагностику ССЗ, служить лабораторным инструментом оценки эффективности проводимого лечения или использоваться в качестве прогностических маркеров и критериев стратификации риска [3, 4].

**Цель** представленного обзора – систематизировать исследование по возможностям использования интерлейкина-6 (IL-6) и членов его семейства в качестве диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистой патологии.

### Методология поиска источников

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Анализ литературных источников проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Поиск проводился по следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, интерлейкин-6 (ИЛ-6), biological markers, cardiovascular diseases, interleukin-6 (IL-6). Обзор в основном включает описание исследований, проведенных за последние 10 лет. Также мы ссылаемся на отдельные основополагающие источники, написанные в более ранний период времени. Результаты различных исследований показывают, что существует огромный научный интерес к роли IL-6 при кардиоваскулярной патологии.

## Биологические аспекты IL-6 и его молекулярного семейства

IL-6 является плейотропным цитокином (ЦК), обладающим широким спектром действия [1]. Впервые был идентифицирован в 1985 г. T. Nigano и соавт. как фактор дифференцировки В-клеток (BSF-2), способный индуцировать созревание «наивных» В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела [5]. IL-6 является гликопептидом, молекулярная масса которого составляет порядка 26 кДа [6]. Ген данного гликопептида расположен в хромосоме 7p21 [6]. IL-6 является членом-основателем семейства связанных между собой ЦК, имеющих сходную структуру в виде 4 спиралей и взаимодействующих с гликопротеином-130 рецептора клеточной поверхности (gp130) [1]. Членами этого семейства также являются IL-11, IL-31, цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ, CNTF), фактор, ингибирующий лейкемию (Leukemia inhibitory factor – LIF), кардиотрофин-1 (Cardiotrophin-1 – CT-1), онкостатин М

(Oncostatin M – OSM) и кардиотрофин-подобный цитокиновый фактор 1 (CLC, CLCF1) [7].

Лимфоциты, моноциты/макрофаги, адипоциты, кровяные и эндотелиальные клетки являются клеточными источниками IL-6 [1, 8]. Результаты исследований показывают, что активные биологические эффекты IL-6 могут носить как провоспалительный, так и противовоспалительный характер, что связано с активацией различных компонентов рецептора IL-6 (IL-6R). Рецепторные комплексы IL-6 состоят из непосредственно IL-6R, растворимой фракции (soluble, s) IL-6R (sIL-6R) и gp130 (sgp130). Считается, что провоспалительный эффект зависит от транс-сигнализации, опосредованной sIL-6R, а противовоспалительный эффект опосредован активацией мембранно-связанного IL-6R [1, 8]. Также IL-6 индуцирует дифференцировку Т-хелперов 17 (Th17), подавляет дифференцировку регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и стимулирует поляризацию противовоспалительных макрофагов типа M2 [8]. При этом белок gp130 экспрессируется почти во всех тканях, что отражает высокую биологическую активность IL-6 [1, 9].

Процесс передачи сигнала IL-11 аналогичен таковому IL-6, а комплекс IL-11/IL-11R формируется еще до активации gp130. В связи с этим IL-11 также позиционируется как про- и противовоспалительный ЦК. Кроме того, существуют как классические, так и трансигнальные пути через комплексы IL-11R и sIL-11R [1, 10]. Физиологическая продукция IL-11 обнаружена в Т-клетках, В-клетках, макрофагах и сердечных миоцитах, однако основной источник IL-11 до конца не идентифицирован. Он может индуцировать дифференцировку Th2 и Th17, подавлять дифференцировку Th1 и ингибировать активность макрофагов [1, 10].

IL-30 является естественным антагонистом gp130. Было показано, что IL-30 ингибирует дифференцировку клеток Th1 и Th17 [1, 11]. IL-30 секретируется активированными макрофагами и спленоцитами [1, 11].

IL-31 является провоспалительным ЦК, активирующим рецепторный комплекс IL-31RA и OSMR. IL-31 индуцирует Th1 и ингибирует дифференцировку Th17 in vitro [1, 12]. IL-31 секретируется клетками Th2 [1, 12].

Показано, что OSM связывается как с комплексом gp130/OSMR, так и с комплексом gp130/LIFR и демонстрирует провоспалительные эффекты [1, 13]. Эксперименты in vitro показали, что OSM ингибирует пролиферацию клеток Th17 и индуцирует созревание дендритных клеток (DC) и поляризацию Th1 [1, 14]. OSM секретируется активированными моноцитами/DC, нейтрофилами, Т-лимфоцитами и кровяными клетками в костном мозге [1].

LIF представляет собой противовоспалительный ЦК, связывающийся с комплексом gp130/LIFR [15]. LIF высоко продуцируется клетками Treg. LIF уменьшает воспаление, способствуя дифференцировке Treg и ингибируя дифференцировку клеток Th17 [1, 15].

CNTF связывается с рецептором (CNTFR), а затем индуцирует гетеродимеризацию gp130 и LIFR, которые участвуют в трансдукции сигнала [16]. Клеточный источник CNTF и его роль в иммунном ответе еще предстоит изучить [1].

**Скрипниченко Элина Альбертовна** – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6321-8419

**Созыккин Алексей Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; зав. отд-нием рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

**Никитин Игорь Геннадиевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

**Elina A. Skripnichenko** – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6321-8419

**Aleksei V. Sozykin** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery

**Igor G. Nikitin** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

СТ-1 играет противовоспалительную роль и связывается с комплексом gp130 и LIFR [1, 17]. Матричная рибонуклеиновая кислота (mRNA) СТ-1 экспрессируется в сердце, скелетных мышцах, яичниках, толстой кишке, простате и яичках. СТ-1 в основном секретируется немиоцитами в сердце [1, 17].

CLC связывается с CNTFR, а затем взаимодействует с gp130/LIFR, который впоследствии играет провоспалительную роль [1, 18]. Было показано, что CLC секретируется циркулирующими лимфоцитами, стимулирует В-клетки и способствует увеличению числа моноцитов [1, 18].

Сигнальные пути членов семейства IL-6 в общем похожи, но в то же время отличаются из-за различных рецепторных комплексов. Одним из основных сигнальных путей является активация членов семейства тирозинкиназы – янус-киназа (Janus kinase) – JAK, что приводит к активации сигнального белка и активатора транскрипции (signal transducer and activator of transcription – STAT), в основном STAT3. Другим важным сигнальным путем является домен JAK-SH2/тирозинфосфатаза 2 (SHP2) – митоген-активированная протеинкиназа (MAPK, mitogen-activated protein kinase, MKP) [1, 19].

У здоровых лиц в условиях гомеостаза плазменный уровень IL-6 составляет около 1–10 пг/мл. При инфекциях, воспалительных состояниях и злокачественных опухолях концентрация IL-6 превышает 10 нг/мл. При тяжелом сепсисе уровень IL-6 составляет порядка 100–1000 нг/мл. Следует отметить, что в сыворотке крови sIL-6R всегда присутствует в более высоких концентрациях (25–75 нг/мл), и данный уровень при воспалении увеличивается не более чем в 2–3 раза. Также показано, что сывороточная концентрация sgp130 у здоровых лиц составляет порядка 100–400 нг/мл [20].

#### **Патофизиологические основы развития ССЗ при участии IL-6**

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что IL-6 играет весьма значимую роль в возникновении и прогрессировании кардиоваскулярной патологии [1, 20, 21]. IL-6 является основным стимулятором реакций острой фазы воспаления, сопровождающихся увеличением вязкости крови, а также ростом числа и активности тромбоцитов. Повышение активности моноцитов при участии IL-6 приводит к депонированию фибриногена в стенке сосуда, что также значительно повышает риск развития дисфункции сосудов и ишемической болезни сердца (ИБС). Также высокая концентрация IL-6 часто определяется на фоне ишемии головного мозга и/или миокарда [1, 20, 21]. IL-6 уменьшает активность липопротеинлипазы, тем самым усиливая поглощение липидов макрофагами и ускоряя процессы атерогенеза. Избыточная активация гипоталамо-гипофизарной оси на фоне гиперпродукции IL-6 вносит существенный вклад в развитие артериальной гипертензии (АГ), резистентности к инсулину и повышению массы тела [1, 20, 21].

#### **IL-6 и АГ**

Показано, что ингибирование IL-6 ослабляет развитие гипертензии у крыс [22]. Мыши с нокаутом IL-6 имеют более низкое среднее артериальное давление (АД) по сравнению с мышами дикого типа. Кроме того, делеция IL-6 может уменьшить активность пути JAK2/STAT3, который играет существенную роль при АГ, вызванной ангиотензином II (Ang II) [23, 24]. Концентрации IL-6 имеют положительную связь с уровнем АД [25]. Клинические данные указывают на то, что гипометилирование промотора гена IL-6 может увеличить риск развития эссенциальной АГ в связи с повышением экспрессии IL-6 [26]. Уровень СТ-1 значительно повышен у нелеченных пациентов с АГ по сравнению с нормотензивными лицами [27]. Избыточная продукция СТ-1

может способствовать выраженному увеличению размера левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с АГ [28]. Клинические данные продемонстрировали положительную связь между уровнем IL-6 и скоростью пульсовой волны [29]. Ингибирование IL-6 может ослабить артериальную жесткость, а лечение IL-6 может ее усугублять [30].

#### **Исследования, посвященные роли IL-6 при атеросклерозе и ИБС**

S. Okazaki и соавт. представили данные о том, что прогрессирование атеросклероза сонных артерий положительно коррелирует с повышением уровня IL-6 [31].

J. Kamtchum-Tatuene и соавт. провели исследование, посвященное оценке уровня IL-6 у пациентов с атеросклерозом сонных артерий (4334 человека, из них 58,9% женщин, средний возраст 72,7±5,1 года). У 29,2% больных наблюдалась уязвимость бляшки, у 34,0% – прогрессирование бляшки. Уровень IL-6 коррелировал с размером бляшек и их уязвимостью [отношение шансов (ОШ) 1,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,40;  $p=7,4 \times 10^{-3}$ ; E-значение 1,71] и прогрессированием (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,23–1,69) [32].

В своем исследовании H. Groot и соавт. показали, что более высокая концентрация IL-6, измеренная через 24 ч после поступления в стационар у 369 пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, связана с большим размером инфарктной зоны и ухудшением сердечной функции согласно данным магнитно-резонансной томографии, проведенной через 4 мес после установления диагноза [33].

Проспективное рандомизированное исследование Fragmin и Fast Revascularisation Offering In Stability in Coronary Artery Disease II (3489 пациентов с нестабильной стенокардией, средний возраст 67 лет, 58 больниц Скандинавских стран) показало, что циркулирующий IL-6 является сильным независимым маркером повышенной смертности у данной категории пациентов [34].

Повышение уровня IL-6 имеет сильную связь с будущими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС) у больных со стабильной стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом [35].

I. Tollefsen и соавт. обследовали 269 пациентов с впервые развившимся ИМ с подъемом сегмента ST, длительностью симптомов менее 6 ч, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. Забор крови и магнитно-резонансную томографию сердца выполняли в остром периоде и через 4 мес. Неблагоприятные клинические события и смертность от всех причин зарегистрированы в течение 12 и 70 мес наблюдения. Уровни IL-6 выше среднего были в значительной степени связаны с увеличением зоны ИМ и снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Уровни IL-6 в верхнем квартиле были связаны с повышенным риском возникновения неблагоприятного клинического события в течение первых 12 мес и со смертностью от всех причин в отдаленном периоде наблюдения. IL-6R не был связан с размером зоны ИМ, ФВ ЛЖ и общей летальностью в отдаленные сроки [36].

Согласно данным двухцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (117 пациентов с ИМ без подъема сегмента ST) использование тоцилизумаба, являющегося антагонистом рецептора IL-6, снижает воспалительную реакцию у данной категории больных. Медиана AUC (Area Under Curve – площадь под кривой) для высокочувствительного С-реактивного белка была в 2,1 раза выше в группе плацебо, чем в группе тоцилизумаба (4,2 мг/л/ч против 2,0 мг/л/ч;  $p<0,001$ ). Кроме того, медиана AUC для тропонина T высокой чувствительности была в 1,5 раза выше в группе плацебо по сравнению с группой пациентов, получивших тоцилизумаб (234 нг/л/ч против 159 нг/л/ч;  $p=0,007$ ) [37].

Согласно данным D. Gurzău и соавт., у женщин с подопрежением на кардиальный синдром X IL-6, но не эндоте-

лин-1 можно считать диагностическим маркером заболевания [38].

Экспериментальные исследования атеросклероза показывают, что лечение рекомбинантным ИЛ-6 (rIL-6) способствует раннему атеросклерозу у мышей с дефицитом аполинпротеина Е. Мыши, которым вводился rIL-6, показали более высокие уровни фактора некроза опухоли  $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , приводящие к развитию жировых полос за счет увеличения накопления пенистых клеток. Кроме того, провоспалительные ЦК активируют макрофаги-моноциты, вследствие чего миграция клеток в интиму, поглощение липидов и окисление липопротеинов низкой плотности увеличиваются [39]. С другой стороны, ИЛ-6 обладает атеропротекторным эффектом, поскольку его пожизненный дефицит приводит к более тяжелому атеросклерозу, а не к уменьшению образования бляшек. Считается, что пожизненный дефицит ИЛ-6 нарушает баланс ИЛ-6 и ИЛ-10 и, таким образом, способствует развитию атеросклероза [1, 40].

Как известно, OSM приводит к пролиферации гладкомышечных клеток, миграции и синтезу внеклеточного матрикса, что может способствовать прогрессированию атеросклероза [41]. Дефицит OSMR- $\beta$  уменьшает выраженность атеросклероза и нестабильности бляшек. Было показано, что концентрации OSM в сыворотке крови повышены у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС [42]. Тем не менее введение OSM уменьшает прогрессирование бляшек и их уязвимость у мышей линии APOE3Leiden.CETP (мыши, находящиеся на диете с высоким содержанием жиров и холестерина). Возможными механизмами являются регенерация эндотелиального барьера и индукция пролиферации гладкомышечных клеток типа 2w. Пациенты с ИБС и более высоким уровнем OSM в сыворотке крови имеют лучший прогноз [43], поскольку OSM может активировать как рецепторный комплекс gp130/OSMR, так и рецепторный комплекс gp130/LIFR. Возможно, селективное ингибирование OSMR- $\beta$  станет потенциальной терапевтической мишенью.

Согласно данным В. Rolfe и соавт., LIF может замедлять прогрессирование атеросклероза в результате уменьшения активности макрофагов в неоинтиму неповрежденных артерий; кроме того, может регулировать активность индуцируемой синтазы оксида азота для поддержания благоприятных показателей оксида азота [44].

Как известно, СТ-1 экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов и оказывает прямые вазальные эффекты, что приводит к атерогенезу, дисфункции сосудов, ригидности артерий и росту АД [45]. Исследования на мышцах показали, что ингибирование СТ-1 ослабляет прогрессирование и развитие атеросклероза [46].

CLC повышает экспрессию рецептора SR-A1 (CD204), распознающего различные эндогенные и экзогенные лиганды, включая и инородные тела. Эксперимент на грызунах показал, что дефицит SR-A1 уменьшает выраженность атеросклеротического поражения [47].

### **ИЛ-6 и ремоделирование сердца**

Как известно, провоспалительные ЦК вызывают ряд патологических реакций, таких как окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, индукция апоптоза миоцитов и гипертрофия, что в конечном итоге приводит к дисфункции кардиомиоцитов [1]. ИЛ-6 играет центральную роль в фиброзе миокарда, который зависит от активации сигнальных путей MAPK и САМКИ (Ca<sup>2+</sup>/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II) – STAT3 [1]. ИЛ-6 является нисходящим сигналом митогенного фактора, индуцированного гипоксией, и его ингибирование может предотвратить активацию фибробластов [1]. При этом делеция ИЛ-6 улучшает функцию ЛЖ через путь STAT3. Кроме того, ингибирование ИЛ-6/STAT3 может уменьшить выраженность воспалительных реакций при моделировании миокарда [48].

Согласно данным J. Wang и соавт. сверхэкспрессия ИЛ-6 увеличивает TGF- $\beta$ 1 (трансформирующий фактор роста  $\beta$ )-опосредованную передачу сигналов матриксной металлопротеиназы (ММП) MMP2/MMP3, чтобы индуцировать миофибробластную пролиферацию, дифференцировку и фиброз [48]. R. Jing и соавт. предполагают, что моноклональные антитела, ингибирующие активность ИЛ-6, могут стать потенциальной терапевтической мишенью для уменьшения сердечного фиброза [49].

Экспрессия ИЛ-11 положительно коррелирует с количеством миофибробластов, причем его концентрация выше у мышей с сердечным фиброзом [50]. М. Obama и соавт. обнаружили, что ИЛ-11 ослабляет фиброз миокарда при ИМ в мышечных моделях посредством активации STAT3 [51]. Q. Li и соавт. обнаружили, что мыши с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), подвергшиеся нокауту ИЛ-6 и ингибированию STAT3, показали лучшую сердечную функцию и меньший апоптоз клеток миокарда по сравнению с мышцами с диким типом STAT3 [52]. Данные исследований X. Liu и соавт., I. Kažukauskienė и соавт. показывают, что пациенты с идиопатической ДКМП с высоким уровнем сывороточного ИЛ-6 имеют более низкую ФВ и худший прогноз [53, 54]. С. Scally и соавт. обнаружили увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с кардиомиопатией такоубо [55]. L. Monserrat и соавт. при обследовании больных с гипертрофической кардиомиопатией показали, что у них по сравнению с контрольной группой наблюдались более высокие уровни СТ-1 в плазме крови ( $p < 0,001$ ). Значимые корреляции у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией обнаружены между СТ-1 и максимальной толщиной стенки ЛЖ ( $r = 0,284$ ;  $p = 0,001$ ) и оценкой гипертрофии ЛЖ по шкале Spirito ( $r = 0,287$ ;  $p = 0,006$ ) [56].

Результаты исследования, проведенного Т. Tsutamoto и соавт., показали, что уровень СТ-1 в плазме крови повышен у пациентов с ДКМП и достоверно коррелирует с индексом массы миокарда ЛЖ. Это позволяет предположить, что СТ-1 играет важную роль в структурном ремоделировании ЛЖ у пациентов с ДКМП [57].

Е. Zhang и соавт. на моделях грызунов с диабетической кардиомиопатией наблюдали повышенный уровень OSM. Кроме того, при введении OSM было отмечено ухудшение функции сердца. Нокаут OSMR уменьшал дилатацию сердца [58]. Н. Abe и соавт. показали, что антифибротические эффекты OSM достигаются путем ингибирования TGF- $\beta$ 1-опосредованной активации сердечных фибробластов [59]. Y. Zou и соавт. обнаружили, что введение LIF уменьшает выраженность сердечного фиброза после перенесенного ИМ у мышей [60]. С. Zgheib и соавт. показали, что постоянное введение LIF улучшает сердечную функцию у мышей [61].

Согласно данным А. Hamzic-Mehmedbasic и соавт., концентрация ИЛ-6 в крови у пациентов с острой сердечной недостаточностью (СН) может предсказывать наступление летального исхода как в ранние, так и в отдаленные сроки [62]. При обследовании гетерогенной когорты пациентов с СН повышенные уровни ИЛ-6 обнаружены более чем у 50% пациентов и были связаны с дефицитом железа, снижением ФВ ЛЖ, фибрилляцией предсердий и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС) [63].

J. Ye и соавт. определяли уровни ИЛ-11 в плазме крови у 240 пациентов с хронической СН и у 80 здоровых людей. По сравнению с контрольной группой концентрации ИЛ-11 были значительно повышены у пациентов с хронической СН и постепенно увеличивались по мере утяжеления функционального класса СН согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Анализ с помощью характеристической кривой (ROC) показал, что прогностическая роль ИЛ-11 при СН не так значима, как роль N-концевого натрийуретического пептида В-типа, хотя ИЛ-11 имел определенное значение в прогно-

зировании сердечных событий. Многофакторный анализ рисков (анализ Кокса) после поправки на сопутствующие факторы показал, что высокие концентрации IL-11 в плазме были независимо связаны с наличием неблагоприятных ССС. Анализ Каплана–Мейера продемонстрировал, что пациенты с высокими концентрациями IL-11 имели более высокий риск неблагоприятных ССС по сравнению с пациентами с низкими концентрациями IL-11 [64]. D. Gruson и соавт. показали, что концентрации OSM значительно повышены у пациентов с СН со сниженной ФВ по сравнению со здоровыми добровольцами [65]. T. Kubin и соавт. доказали, что OSM является ключевым модулятором СН, индуцирующим дедифференциацию кардиомиоцитов и уменьшение сократимости через каскад сигнальных путей МАРК [66].

Согласно данным современной литературы уровень циркулирующего СТ-1 повышен у пациентов с СН и является предиктором смерти, что может быть использовано в качестве прогностического биомаркера [67, 68]. Данные E. Martínez-Martínez и соавт. свидетельствуют о том, что СТ-1 активирует галектин-3, который, в свою очередь, опосредует его провоспалительные и профибротические эффекты. Также повышение уровня СТ-1/Gal-3 у пациентов с СН определяет группу пациентов с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, молекулярный сигналинг СТ-1/Gal-3 может выступать в качестве возможной терапевтической мишени и потенциального прогностического биомаркера при СН [67].

## Заключение

Учитывая возможность идентификации новых сердечно-сосудистых биологических маркеров, целесообразна разработка мультимаркерной модели. Для этого нам потребуется совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный нами литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки членов семейства IL-6. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования членов семейства IL-6 в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля. Предстоит детально оценить возможности блокады данных молекул группы IL-6 у пациентов с ССЗ *in vitro* и *in vivo*.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Feng Y, Ye D, Wang Z, et al. The role of interleukin-6 family members in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:818890. DOI:10.3389/fcvm.2022.818890
- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1-25. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.052
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины.* 2018;8(5):333-45 [Aliyeva AM, Reznik EV, Hasanova ET, et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018;8(5):333-45 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
- Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А., и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2019;91(9):145-9 [Aliyeva AM, Baikova IE, Kislyakov VA, et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(9):145-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000226
- Hirano T, Taga T, Nakano N, et al. Purification to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFP-2). *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82:5490-4.
- Somers W, Stahl M, Seehra JS. A crystal structure of Interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. *EMBO J.* 1997;16:989-97.
- Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nature reviews. Immunology.* 2018;18:773-89. DOI:10.1038/s41577-018-0066-7
- Modares NF, Polz R, Haghighi F, et al. IL-6 trans-signaling controls liver regeneration after partial hepatectomy. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2019;70:2075-91. DOI:10.1002/hep.30774
- Zegeye MM, Lindkvist M, Fälker K, et al. Activation of the JAK/STAT3 and PI3K/AKT pathways are crucial for IL-6 trans-signaling-mediated pro-inflammatory response in human vascular endothelial cells. *Cell Commun Signal.* 2018;16:55. DOI:10.1186/s12964-018-0268-4
- Quintana FJ. Old dog, new tricks: IL-6 cluster signaling promotes pathogenic T17 cell differentiation. *Nature Immunology.* 2016;18(1):8-10. DOI:10.1038/ni.3637
- Xu DH, Zhu Z, Wakefield MR, et al. The role of IL-11 in immunity and cancer. *Cancer letters.* 2016;373:156-63. DOI:10.1016/j.canlet.2016.01.004
- Metcalf RD, Putoczki TL, Griffin MDW. Structural understanding of interleukin 6 family cytokine signaling and targeted therapies: focus on interleukin 11. *Front Immunol.* 2020;11:1424. DOI:10.3389/fimmu.2020.01424
- Kourko O, Seaver K, Odoardi N, et al. IL-27, IL-30 and IL-35: a cytokine triumvirate in cancer. *Front Oncology.* 2019;9:969. DOI:10.3389/fonc.2019.00969
- Murdaca G, Greco M, Tonacci A, et al. IL-33/IL-31 axis in immune-mediated and allergic diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23). DOI:10.3390/ijms20235856
- Nakashima K, Otsuka A, Kabashima K. Interleukin-31 and interleukin-31 receptor: New therapeutic targets for atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2018;27:327-31. DOI:10.1111/exd.13533
- Richards CD. The enigmatic cytokine oncostatin m and roles in disease. *ISRN Inflammation.* 2013;2013:512103. DOI:10.1155/2013/512103
- Jung ID, Noh KT, Lee CM, et al. Oncostatin M induces dendritic cell maturation and Th1 polarization. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;394:272-8. DOI:10.1016/j.bbrc.2010.02.153
- Fantone S, Tossetta G, Montironi R, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) and its receptor (CNTFRα) signal through MAPK/ERK pathway in human prostate tissues: a morphological and biomolecular study. *Eur J Histochem: EJH.* 2020;64(4):3147. DOI:10.4081/ejh.2020.3147
- Larsen JV, Kristensen AM, Pallesen LT, et al. Cytokine-like factor 1, an essential facilitator of cardiostrophin-like cytokine:ciliary neurotrophic factor receptor a signaling and sorLA-Mediated turnover. *Mol Cellular Biol.* 2016;36:1272-86. DOI:10.1128/MCB.00917-15
- Москаленко С.А., Шувалова Ю.А., Каминный А.И. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;2(39):5-11 [Moskalenko SA, Shuvalova YA, Kaminniy AI. The role of the Interleukin-6 system in the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis i Dislipidemii.* 2020;2(39):5-11 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0001
- Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возраст-ассоциированных заболеваниях. *Клиницит.* 2020;14(3-4):Ж633 [Topolyanskaya SV. Interleukin 6 in aging and age-related diseases. *Klinitsit.* 2020;14(3-4):Ж633 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633
- Ertuglu LA, Elijovich F, Laffer CL, Kirabo A. Salt-Sensitivity of Blood Pressure and Insulin Resistance. *Front Physiol.* 2021;12:793924. DOI:10.3389/fphys.2021.793924
- Hashmat S, Rudemiller N, Lund H, et al. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311:F555-61. DOI:10.1152/ajprenal.00594.2015
- Brands MW, Banes-Berceli AKL, Inscho EW, et al. Interleukin 6 knockout prevents angiotensin II hypertension: role of renal vasoconstriction and janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Hypertension.* 2010;56(5):879-84. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158071
- Nzulu D, Nicolaidis KH, Kametas NA. First trimester angiogenic and inflammatory factors in women with chronic hypertension and impact of blood pressure control: a case-control study. *BJOG.* 2021;128(13):2171-9. DOI:10.1111/1471-0528.16835

26. Mao SQ, Sun JH, Gu JL, et al. Hypomethylation of interleukin-6 (IL-6) gene increases the risk of essential hypertension: a matched case-control study. *J Human Hypertension*. 2017;31:530-6. DOI:10.1038/jhh.2017.7
27. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Nikolaidou B, et al. Association between cardiotrophin 1 levels and central blood pressure in untreated patients with essential hypertension. *Am J Hypertension*. 2014;27:651-5. DOI:10.1093/ajh/hpt238
28. López B, Castellano JM, González A, et al. Association of increased plasma cardiotrophin-1 with inappropriate left ventricular mass in essential hypertension. *Hypertension*. 2007;50:977-83. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.098111
29. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Buttà C, et al. Arterial stiffness indexes and serum cytokine levels in seronegative spondyloarthritis: relationships between stiffness markers and metabolic and immunoinflammatory variables. *Scand J Rheumatol*. 2015;44:474-9. DOI:10.3109/03009742.2015.1030449
30. Du B, Ouyang A, Eng JS, Fleenor BS. Aortic perivascular adipose-derived interleukin-6 contributes to arterial stiffness in low-density lipoprotein receptor deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308:H1382-90. DOI:10.1152/ajpheart.00712.2014
31. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study. *Stroke*. 2014;45:2924-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.005991
32. Kamtchum-Tatuene J, Saba L, Heldner MR, et al; Carotid Atherosclerosis and Stroke Collaboration (CASCO). Interleukin-6 predicts carotid plaque severity, vulnerability, and progression. *Circ Res*. 2022;131(2):e22-e33. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.122.320877
33. Groot HE, Al Ali L, van der Horst ICC, et al. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:612-21. DOI:10.1007/s00392-018-1387-z
34. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*. 2001;286(17):2107-13. DOI:10.1001/jama.286.17.2107
35. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiology*. 2006;98:14-8. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.01.045
36. Tøllefsen IM, Shetelig C, Seljeflot I, et al. High levels of interleukin-6 are associated with final infarct size and adverse clinical events in patients with STEMI. *Open Heart*. 2021;8(2):e001869. DOI:10.1136/openhrt-2021-001869
37. Kleaveland O, Kunszt G, Bratlie M, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J*. 2016;37(30):2406-13. DOI:10.1093/eurheartj/ehw171
38. Gurzau D, Sitar-Taut A, Caloian B, et al. The role of IL-6 and ET-1 in the diagnosis of coronary microvascular disease in women. *J Pers Med*. 2021;11(10):965. DOI:10.3390/jpm11100965
39. Fernández-Ruiz I. Promising anti-IL-6 therapy for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(8):544. DOI:10.1038/s41569-021-00575-8
40. Madan M, Bishayi B, Hoge M, Amar S. Atheroprotective role of interleukin-6 in diet- and/or pathogen-associated atherosclerosis using an ApoE heterozygote murine model. *Atherosclerosis*. 2008;197:504-14. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2007.02.023
41. Liu C, Wu J, Jia H, et al. Oncostatin M promotes the ox-LDL-induced activation of NLRP3 inflammasomes via the NF- $\kappa$ B pathway in THP-1 macrophages and promotes the progression of atherosclerosis. *Ann Transl Med*. 2022;10(8):456. DOI:10.21037/atm-22-560
42. Li X, Zhang X, Wei L, Xia Y, Guo X. Relationship between serum oncostatin M levels and degree of coronary stenosis in patients with coronary artery disease. *Clinical Lab*. 2014;60:113-8. DOI:10.7754/Clin.Lab.2013.121245
43. van Keulen D, Pouwer MG, Emilsson V, et al. Oncostatin M reduces atherosclerosis development in APOE\*3Leiden.CETP mice and is associated with increased survival probability in humans. *PLoS ONE*. 2019;14:e0221477. DOI:10.1371/journal.pone.0221477
44. Rolfe B, Stamatou S, World CJ, et al. Leukaemia inhibitory factor retards the progression of atherosclerosis. *Cardiovascular Res*. 2003;58:222-30. DOI:10.1016/S0008-6363(02)00832-5
45. Konii H, Sato K, Kikuchi S, et al. Stimulatory effects of cardiotrophin 1 on atherosclerosis. *Hypertension*. 2013;62:942-50. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01653
46. Miteva K, Baptista D, Montecucco F, et al. Cardiotrophin-1 deficiency abrogates atherosclerosis progression. *Sci Rep*. 2020;10:5791. DOI:10.1038/s41598-020-62596-6
47. Pasquin S, Laplante V, Kouadri S, et al. Cardiotrophin-like cytokine increases macrophage-foam cell transition. *J Immunology*. 2018;201:2462-71. DOI:10.4049/jimmunol.1800733
48. Wang JH, Zhao L, Pan X, et al. Hypoxia-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 promotes myocardial fibrosis via the TGF- $\beta$ 1 signaling pathway. *Lab Invest*. 2016;96:839-52. DOI:10.1038/labinvest.2016.65
49. Jing R, Long TY, Pan W, et al. IL-6 knockout ameliorates myocardial remodeling after myocardial infarction by regulating activation of M2 macrophages and fibroblast cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23:6283-91. DOI:10.26355/eurrev\_201907\_18450
50. Schafer S, Viswanathan S, Widjaja AA, et al. IL-11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis. *Nature*. 2017;552:110-5. DOI:10.1038/nature24676
51. Obana M, Maeda M, Takeda K, et al. Therapeutic activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2010;121:684-91. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.893677
52. Li Q, Ye WX, Huang ZJ, et al. Effect of IL-6-mediated STAT3 signaling pathway on myocardial apoptosis in mice with dilated cardiomyopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23:3042-50. DOI:10.26355/eurrev\_201904\_17586
53. Liu X, Zhang W, Han Z. Decreased circulating follicular regulatory T cells in patients with dilated cardiomyopathy. *Braz J Med Biol Res*. 2021;54(12):e11232. DOI:10.1590/1414-431X2021e11232
54. Kažukauskienė I, Baltrušienė V, Rinkūnaitė I, et al. Inflammation-related biomarkers are associated with heart failure severity and poor clinical outcomes in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Life (Basel)*. 2021;11(10):1006. DOI:10.3390/life11101006
55. Scally C, Abbas H, Ahearn T, et al. Myocardial and systemic inflammation in acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;139(13):1581-92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037975
56. Monserrat L, López B, González A, et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2011;32(2):177-83. DOI:10.1093/eurheartj/ehq400
57. Tsutomoto T, Wada A, Maeda K, et al. Relationship between plasma level of cardiotrophin-1 and left ventricular mass index in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1485-90. DOI:10.1016/s0735-1097(01)01576-5
58. Zhang E, Ma S, Zhang R, et al. Oncostatin M-induced cardiomyocyte dedifferentiation regulates the progression of diabetic cardiomyopathy through B-Raf/Mek/Erk signaling pathway. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2016;48:257-65. DOI:10.1093/abbs/gmv137
59. Abe H, Takeda N, Isagawa T, et al. Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M. *Nature Communications*. 2019;10:2824. DOI:10.1038/s41467-019-10859-w
60. Zou Y, Takano H, Mizukami M, et al. Leukemia inhibitory factor enhances survival of cardiomyocytes and induces regeneration of myocardium after myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:748-53. DOI:10.1161/01.CIR.0000081773.76337.44
61. Zgheib C, Zouein FA, Kurdi M, Booz GW. Chronic treatment of mice with leukemia inhibitory factor does not cause adverse cardiac remodeling but improves heart function. *European Cytokine Network*. 2012;23:191-7. DOI:10.1684/ecn.2012.0319
62. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events. *Med Arch*. 2016;70(4):252-5. DOI:10.5455/medarch.2016.70.252-255
63. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Failure*. 2019;21:965-73. DOI:10.1002/ehf.1482
64. Ye J, Wang X, Ye D, et al. Increased interleukin-11 levels are correlated with cardiac events in patients with chronic heart failure. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:1575410. DOI:10.1155/2019/1575410
65. Gruson D, Ferracin B, Ahn SA, Rousseau MF. Elevation of plasma oncostatin M in heart failure. *Future Cardiol*. 2017;13(3):219-27. DOI:10.2217/fca-2016-0063
66. Kubin T, Pöling J, Kostin S, et al. Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling. *Cell Stem Cell*. 2011;9:420-32. DOI:10.1016/j.stem.2011.08.013
67. Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension*. 2019;73:602-11. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874
68. Song K, Wang S, Huang B, et al. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: a meta-analysis. *J Clinical Hypertension*. 2014;16:686-92. DOI:10.1111/jch.12376

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Дифференциальные клинические признаки синдрома афазии в остром и резидуальном восстановительных периодах. Направления нейрореабилитации пациентов с синдромом афазии в зависимости от периода восстановления

М.М. Щербакова✉

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Речевые и когнитивные нарушения сосудистого генеза составляют значительную долю существующих последствий локального нарушения мозгового кровообращения. Приблизительно 21–40% пациентов, перенесших инсульт, страдают стойкой афазией, которая постепенно ухудшает качество жизни и результаты реабилитации.

**Цель.** Повысить качество нейрореабилитации пациентов, перенесших мозговую инсульт.

**Материалы и методы.** Проведен анализ дифференциальных клинических признаков синдрома афазии у пациентов нейрореанимационного и сосудистого неврологического отделений. Выявлена типичная клиническая симптоматика синдрома афазии, характерная для пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, предложено направление реабилитации, способствующее быстрой компенсации синдромов в остром восстановительном периоде (до 88% случаев). Уточнены клинические признаки синдрома афазии на позднем, резидуальном, восстановительном этапе. Предложена эффективная методика нейрореабилитации больных с синдромом афазии в позднем восстановительном периоде (значительная положительная динамика до 85% случаев).

**Результаты.** Достигнуты высокие результаты обратимости синдрома афазии как на раннем, так и на позднем, резидуальном, восстановительных этапах.

**Заключение.** Синдром афазии в остром и резидуальном восстановительных периодах имеет определенную специфику клинического проявления. Этот фактор необходимо учитывать: 1) при постановке речевых диагнозов; 2) при планировании реабилитационных программ. Эффективная реабилитационная методика синдрома афазии предполагает функциональную реорганизацию психических процессов, что позволяет речевому мышлению либо полностью возвращаться, либо максимально приближаться к исходному состоянию вне зависимости от этапа восстановительной работы.

**Ключевые слова:** афазия, резидуальный восстановительный период, нейрореабилитация, ишемический инсульт

**Для цитирования:** Щербакова М.М. Дифференциальные клинические признаки синдрома афазии в остром и резидуальном восстановительных периодах. Направления нейрореабилитации пациентов с синдромом афазии в зависимости от периода восстановления. Consilium Medicum. 2022;24(12):888–892. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201952

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Differential clinical signs of aphasia syndrome in acute and residual recovery periods. Directions of neurorehabilitation of patients with aphasia syndrome depending on the recovery period

Maria M. Shcherbakova✉

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Speech and cognitive disorders of vascular genesis account for a significant percentage of the existing consequences of local disorders of cerebral circulation. Approximately 21–40% of stroke patients suffer from persistent aphasia, which gradually worsens the quality of life and rehabilitation results.

**Aim.** Improving the quality of neurorehabilitation of patients who have suffered a brain stroke.

**Materials and methods.** The analysis of differential clinical signs of aphasia syndrome in patients of ICU-intensive care and vascular neurological departments was carried out. The typical clinical symptoms of aphasia syndrome characteristic of ICU patients were identified, a rehabilitation direction was proposed that promotes rapid compensation of syndromes in the acute recovery period (up to 88% of cases). The clinical signs of aphasia syndrome at the late, residual recovery stage have been clarified. An effective method of neurorehabilitation of patients with aphasia syndrome in the late recovery period (significant positive dynamics up to 85% of cases) is proposed.

**Results.** Achieved high results in the reversibility of the aphasia syndrome, both at an early and late, residual, recovery stage.

**Conclusion.** Aphasia syndrome in acute and residual recovery periods has a certain specificity of its clinical manifestation. This factor must be taken into account: 1) when making speech diagnoses; 2) when planning rehabilitation programs. An effective rehabilitation technique for the aphasia syndrome involves a functional reorganization of mental processes, which allows speech thinking to either completely return or get as close as possible to its original state, regardless of the stage of recovery work.

**Keywords:** aphasia, residual recovery stage, neurorehabilitation, ischemic stroke

**For citation:** Shcherbakova MM. Differential clinical signs of aphasia syndrome in acute and residual recovery periods. Directions of neurorehabilitation of patients with aphasia syndrome depending on the recovery period. Consilium Medicum. 2022;24(12):888–892. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201952

## Информация об авторе / Information about the author

✉Щербакова Мария Михайловна – канд. мед. наук, логопед-афазиолог, специальный психолог, Клиника неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: mmsch@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5923-5355

✉Maria M. Shcherbakova – Cand. Sci. (Med.), Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: mmsch@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5923-5355

Речевые расстройства являются распространенным симптомом мозгового инсульта. Предикторами хорошего восстановления речевой функции являются легкая и умеренная степень выраженности речевых расстройств в остром периоде мозгового инсульта [1]. Прогностически наиболее неблагоприятной в отношении восстановления речи является тотальная или грубая сенсомоторная афазия в острой стадии инсульта [2], развивающаяся в результате обширного нарушения мозгового кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии. Афазия может сохраняться в течение 3–4 мес [2], в то же время на данном восстановительном этапе компетентный подход к восстановлению речевого мышления способствует высокой обрратимости синдромов афазии [3, 4].

По нашим клиническим наблюдениям (2008–2012 гг. в ОРИТ №3 ГКБ №13 Департамента здравоохранения г. Москвы), в остром периоде восстановления мы наблюдали быструю обратимость синдрома афазии. На первоначальном этапе восстановления большинство больных с синдромом афазии имели грубую степень тяжести (тотальную либо грубую сенсомоторную афазию), однако в 88% случаев нам удалось достичь быстрой нормализации функционирования речевого мышления. Причинами высокой обрратимости являлись следующие факторы:

- 1) предложен эффективный методический прием, который подразумевал перестройку психических речевых процессов за счет растормаживания речевой и психической активности пациента в целом (глобально);
- 2) пациент получил стимул в остром периоде развития речевого нарушения, в тот момент, когда клиническая картина синдрома афазии только начинала формироваться, поэтому был возможен быстрый регресс синдрома афазии.

Важно отметить, что, кроме позитивных факторов реанимационного периода восстановления синдрома афазии, существует и ряд негативных аспектов, которые отягощают клиническую картину речевого синдрома у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и затрудняют процесс нейрореабилитации. Рассмотрим их подробнее.

Наиболее распространенным негативным фактором, маркером полиорганной недостаточности [5] являлся делирий [6]. Известно, что он часто встречается среди пациентов ОРИТ, достигая максимума у больных на искусственной вентиляции легких (около 80%) [7, 8]. По нашим клиническим наблюдениям, в результате делирия у пациентов с синдромом афазии возникали неспецифические системные когнитивные нарушения различного типа. Подобные явления отягощали клиническую картину синдромов афазии, провоцируя их стойкую необратимость (обратимость снижалась в 100% случаев), так как компенсаторные процессы не функционировали.

Другим негативным фактором выступал диализ [9]. Наличие диализа клинически проявлялось в запредельном охранительном торможении, что влияло на клинические проявления синдрома афазии, задерживая перевод из грубой степени тяжести в компенсируемую среднюю либо легкую степень.

Третьим негативным фактором являлось сопутствующее органическое и функциональное подавление глубинных подкорковых образований. Известно, что подкорковые ядра головного мозга также вносят существенный вклад в поддержание нормальной речевой функции [4]. По нашим клиническим наблюдениям, присутствие данного фактора провоцировало развитие у пациентов нейродинамических нарушений, которые отягощали перевод грубой сенсомоторной афазии в типичные клинические корковые формы афазии.

Несмотря на возможное присутствие вышеперечисленных негативных факторов, у большинства пациентов ОРИТ с синдромом афазии наблюдался быстрый регресс

речевых нарушений. Опытным путем (канд. мед. наук М.М. Щербакова, с 2008 по 2012 г. в ОРИТ №3 и ПИТ 1-го неврологического отделения ГКБ №13 Департамента здравоохранения г. Москвы) установлено, что активная стимуляция речевого мышления, а именно его прямое растормаживание, провоцирует значительную положительную динамику (до 88% случаев).

Однако важно учитывать 2 ограничительных параметра:

- 1) актуальна дозированность реабилитационных мероприятий с целью предупреждения развития запредельного охранительного торможения;
- 2) восстановление речевого мышления никоим образом не дублирует обучение языку, так как функциональная перестройка в остром восстановительном периоде осуществляется за счет обращения на более низкий, произвольный, автоматизированный уровень функционирования речевого мышления.

Перейдем к анализу клинических проявлений синдрома афазии на позднем, резидуальном, восстановительном этапе, на котором мы наблюдали развитие двух взаимобратных стадий: компенсации и декомпенсации.

Показателями компенсации служили следующие клинические признаки:

- 1) наличие четкой клинической картины синдрома афазии (передние и задние клинические типы);
- 2) переход грубой степени тяжести в умеренную и легкую;
- 3) снятие диализа и вторичной дисфункции глубинных подкорковых образований, что приводило к возможности поддержания оптимальной психической активности в процессе речевой нагрузки;
- 4) компенсация делирия и неспецифических когнитивных нарушений, не взаимосвязанных с локализацией очага поражения головного мозга.

Показателями декомпенсации синдрома афазии выступали:

- 1) грубая степень выраженности специфических когнитивных нарушений сосудистого генеза, которая провоцировала грубую степень тяжести типичной клинической формы синдрома афазии переднего и заднего типов;
- 2) развитие вторичных неспецифических когнитивных нарушений, обусловленных длительным психоэмоциональным стрессом, последствиями диализа, длительной физической инактивностью и иными факторами, что подтверждено исследованиями других авторов.

Так, В.Н. Шишкова и соавт. (2019 г.) обнаружили, что у ряда больных с синдромом афазии на позднем госпитальном этапе присутствуют нарушения фонового (нейродинамического) аспекта когнитивных функций. Кроме того, могут выявляться и нарушения регуляторного аспекта когнитивных функций в виде импульсивности, трудности усвоения и реализации инструкций, невозможности исправить допущенные ошибки [2].

Перейдем к анализу клинических проявлений синдрома афазии у пациентов в резидуальном восстановительном периоде. В течение 10 лет (канд. мед. наук М.М. Щербакова, с 2012 по 2022 г.) проводилось исследование 992 пациентов, имевших синдром афазии, обусловленный локальным нарушением мозгового кровообращения в передних и задних отделах доминантного полушария головного мозга. Исследование проводилось на базе клиники неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Средний возраст больных составлял  $55 \pm 2$  года (от 23 до 88 лет). Средний срок от начала развития мозгового инсульта составил 3,5 года (от 6 мес до 7 лет). Соотношение мужчин и женщин было приблизительно 2:1 (642:350). В большинстве случаев синдром афазии имел типичную клиническую картину какой-либо конкретной клинической формы афазии, обусловленной передней или задней локализацией очага поражения доминантного полушария головного мозга. Исключение

**Таблица 1. Клиническая форма афазии у пациентов с последствиями мозгового инсульта, находящихся на стационарном лечении**

| Клиническая форма афазии            | Число пациентов |     |
|-------------------------------------|-----------------|-----|
|                                     | абс.            | %   |
| Не определена: грубая сенсомоторная | 80              | 8   |
| Акустико-гностическая               | 166             | 17  |
| Акустико-мнестическая               | 142             | 14  |
| Динамическая                        | 130             | 13  |
| Семантическая                       | 157             | 16  |
| Эфферентно-моторная                 | 161             | 16  |
| Афферентно-моторная                 | 156             | 16  |
| Всего                               | 992             | 100 |

составляли 8% больных, у которых сохранялась клиническая картина грубой сенсомоторной афазии (табл. 1). Диагностика клинических форм и степени тяжести речевых синдромов проводилась по лицензированной методике, разработанной в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» [9, 10].

Всем больным исследуемой группы (992 пациента) было проведено направленное тестирование по стандартизованным клиническим и психологическим шкалам, которые позволили определить качественные отличия синдромов афазии на стадии компенсации (табл. 2).

Обобщив полученные данные, мы наблюдали следующую клиническую картину:

- 1) при синдроме динамической афазии определено снижение интеллектуальных процессов. По методике Шульте эффективность работы минимальная (не более 1 балла). Аналогичные результаты получены и во время прохождения других направленных тестов: теста рисования часов (1 балл из-за психической инактивности), теста слежения (пациенты с заданием не справились из-за нарушений зрительно-моторной координации и снижения волевых процессов и работоспособности в целом);
- 2) при синдроме эфферентно-моторной афазии были нарушены практические пробы, которые определялись нарушением управления двигательных актов. По методике Шульте выявлены затруднения при переключении внимания. Пациенты смогли набрать не более 2 баллов (допускали большое количество ошибок). Тест слежения показал нарушение зрительно-моторной координации (0,5 балла);
- 3) при синдроме афферентно-моторной афазии были нарушены только практические пробы. В частности, во время теста слежения определена выраженная дисфункция зрительно-моторной координации (0 баллов);
- 4) при синдроме акустико-гностической афазии определена общая психическая заторможенность. По методике Шульте эффективность работы была низкой и позволила достичь не более 1 балла. Аналогичные результаты получены и по другим тестам: тесту рисования часов (1 балл из-за выраженной заторможенности психических процессов), тесту слежения (пациенты не справились из-за снижения работоспособности);
- 5) при синдроме акустико-мнестической афазии нарушены зрительный гнозис и мнестическая функция в целом, т.е. системно. По методике Шульте выявлены неустойчивость внимания и снижение эффективности работы. Пациенты смогли набрать не более 2 баллов. Тест на зрительную память (от 0 до 1 балла), тест слежения (функция памяти – 0 баллов) подтвердили наличие у больных нарушений зрительного гнозиса и мнестической функции;
- 6) при синдроме семантической афазии нарушены оптико-пространственное восприятие, конструктивно-пространственная деятельность, пространственный и конструктивный праксис, счетные операции. С методикой

Шульте больные не справились. Подобные отклонения показали: тест рисования часов (0 баллов), тест зрительной ретенции (0 баллов), тест слежения (зрительно-моторная координация – 0 баллов).

Обнаруженные специфические нарушения неречевых высших психических функций, характерные для конкретных клинических типов синдрома афазии (динамической – 130, эфферентно-моторной – 161, афферентно-моторной – 156, акустико-гностической – 166, акустико-мнестической – 142 и семантической – 157 пациентов), потребовали систематизации. Системная оценка состояния неречевых высших психических функций проводилась при помощи развернутой стандартизированной нейропсихологической диагностики, разработанной Е.Д. Хомской [11], которая показала, что:

- 1) при синдроме динамической афазии выявлялись: выраженное нарушение психической активности (0 баллов); грубое нарушение критичности (0 баллов); изменение эмоциональной сферы (0 баллов); нарушение выполнения серийных программ (0 баллов); выраженные нарушения конструктивной деятельности (0 баллов); недоступность построения плана (0 баллов); практические нарушения (0 баллов), проявляющиеся в невозможности осуществления серийной организации движений; нарушения условных реакций (0 баллов); выраженные затруднения при ориентировке в географической карте (0 баллов); грубые нарушения интеллектуальной функции, обусловленные нарушением логического мышления (от 0 до 6 баллов);
- 2) при синдроме эфферентно-моторной афазии отмечались: снижение психической активности (1 балл); нарушение выполнения серийных программ (0 баллов); выраженные снижения произвольного внимания (0 баллов); выраженные нарушения конструктивной деятельности (0 баллов); недоступность построения плана (0 баллов); практические нарушения (0 баллов), проявляющиеся в невозможности осуществления серийной организации движений; нарушения условных реакций (0 баллов); легкие затруднения при ориентировке в географической карте (0 баллов); нарушения интеллектуальной функции, обусловленные первичной слабостью слуховой речевой памяти (от 0 до 8 баллов);
- 3) при синдроме афферентно-моторной афазии наблюдались: выраженные практические нарушения; снижение произвольного внимания (1 балл); нарушения условных реакций (0 баллов); апрактогнозия (конструктивный праксис – 0 баллов); легкие нарушения интеллектуальной функции, связанные с нарушением психической активности (от 0 до 10 баллов);
- 4) при синдроме акустико-гностической афазии определялись: выраженное нарушение психической активности (0 баллов); выраженное нарушение критичности (0 баллов); изменение эмоциональной сферы (0 баллов); нарушение выполнения серийных программ (0 баллов, в том числе за совершение счетных операций); нарушение произвольного внимания (0 баллов); распад письменной речи (0 баллов), проявляющийся в невозможности чтения вербальных и невербальных символов; легкие нарушения интеллектуальной функции, обусловленные заторможенностью протекания психических процессов (от 0 до 6 баллов);
- 5) при синдроме акустико-мнестической афазии отмечались: снижение психической активности (1 балл); снижение критичности (1 балл); невозможность совершения счетных операций из-за наличия выраженного зрительного гностического дефекта (0 баллов); нарушение предметного зрительного гнозиса (3 балла); нарушение зрительно-пространственного гнозиса (5 баллов); невозможность самостоятельного рисования (0 баллов); выраженные затруднения при ориен-

Таблица 2. Показатели когнитивных функций у больных афазией при первичном обследовании (Ме [Q1, Q3])

| Методы обследования  | Клинические формы афазии  |   |   |
|--|---|---|---|
|  | динамическая афазия, n=130  | эфферентно-моторная афазия, n=161   | афферентно-моторная афазия, n=156   |
| Протокол исследования других высших психических функций по методике А.Р. Лурии (в модификации Шкловского В.М., 1996) | Нарушены интеллектуальные процессы. Затруднено решение логических задач. Нарушен динамический праксис | Нарушены практические пробы. Затруднено управление двигательным актом       | Нарушены практические пробы   |
|  | Акустико-гностическая афазия, n=166   | Акустико-мнестическая афазия, n=142   | Семантическая афазия, n=157   |
|  | Нарушены интеллектуальные процессы в целом (неспецифично) из-за их общей психической заторможенности  | Нарушены зрительный гнозис, предметный гнозис, символический гнозис, память | Нарушены оптико-пространственное восприятие, конструктивно-пространственная деятельность, пространственный и конструктивный праксис, счетные операции |
| Проба Шульце (Schulte Table)   | Динамическая афазия, n=130  | Эфферентно-моторная афазия, n=161   | Афферентно-моторная афазия, n=156   |
|  | 0 [0; 0]  | 1 [0; 2]  | 2 [1; 2]  |
|  | Акустико-гностическая афазия, n=166   | Акустико-мнестическая афазия, n=142   | Семантическая афазия, n=157   |
| Тест рисования часов (CDT: Clock Drawing Test), Lovenstone S., Gauthier S., 2001)                                    | Динамическая афазия, n=130  | Эфферентно-моторная афазия, n=161   | Афферентно-моторная афазия, n=156   |
|  | 1 [0; 2]  | 6 [2; 9]  | 6 [2; 9]  |
|  | Акустико-гностическая афазия, n=166   | Акустико-мнестическая афазия, n=142   | Семантическая афазия, n=157   |
| Тест на зрительную память (SCT), Lehfeld H., Erzigkeit H., 1987  | Динамическая афазия, n=130  | Эфферентно-моторная афазия, n=161   | Афферентно-моторная афазия, n=156   |
|  | 6 [4; 8]  | 6 [4; 8]  | 6 [4; 8]  |
|  | Акустико-гностическая афазия, n=166   | Акустико-мнестическая афазия, n=142   | Семантическая афазия, n=157   |
| Тест зрительной ретенции (Benton Visual Retention Test), 1992  | Динамическая афазия, n=130  | Эфферентно-моторная афазия, n=161   | Афферентно-моторная афазия, n=156   |
|  | 5 [3; 7]  | 5 [3; 7]  | 5 [3; 7]  |
|  | Акустико-гностическая афазия, n=166   | Акустико-мнестическая афазия, n=142   | Семантическая афазия, n=157   |
| Тест слежения (Trail making test; TMT, части А и Б), Reitan R., Wolfson D., 1993                                     | Функция памяти  |   |   |
|  | Динамическая афазия, n=130  | Эфферентно-моторная афазия, n=161   | Афферентно-моторная афазия, n=156   |
|  | 1 [0; 2]  | 1 [0; 2]  | 1 [0; 2]  |
|  | Акустико-гностическая афазия, n=166   | Акустико-мнестическая афазия, n=142   | Семантическая афазия, n=157   |
|  | 1 [0; 2]  | 0 [0; 0]  | 1 [0; 2]  |
|  | Зрительно-моторная координация  |   |   |
|  | Динамическая афазия, n=130  | Эфферентно-моторная афазия, n=161   | Афферентно-моторная афазия, n=156   |
|  | 1 [0; 2]  | 0,5 [0; 1]  | 0 [0; 0]  |
|  | Акустико-гностическая афазия, n=166   | Акустико-мнестическая афазия, n=142   | Семантическая афазия, n=157   |
|  | 0 [0; 0]  | 1 [0; 2]  | 0 [0; 0]  |

Примечание. При грубой сенсомоторной афазии из-за степени выраженности речевого синдрома квалификация когнитивной дисфункции недоступна.

тировке в географической карте (0 баллов); нарушения интеллектуальной функции, обусловленные первичной слабостью слуховой речевой памяти (от 0 до 8 баллов); б) при синдроме семантической афазии наблюдались: нарушение ориентировки в месте и времени (0 баллов); нарушение критики (0 баллов); выраженная акалькулия (0 баллов); апрактоагнозия (конструктивный праксис – 0 баллов); снижение зрительного гнозиса (5 баллов); распад зрительно-пространственного восприятия (в том числе больные не могли справиться с пробой Хеда, рисованием плана палаты, делением линии пополам и получили по 0 баллов). Определялась невозможность ориентировки в часах и географической карте (по 0 баллов). Нарушения интеллектуальной функции были обусловлены затруднением обработки поступающей речевой информации и первичным распадом глубинного смысла слова (от 0 до 6 баллов).

Проведенный контент-анализ результатов клинического экспериментального исследования синдромов афазии, вы-

раженных в грубой степени тяжести, позволил определить, что данной группе больных свойственна коморбидность речевых и специфических когнитивных нарушений, взаимосвязанных с зонами гиперметаболизма в симметричных областях противоположного полушария головного мозга. Оценку тесноты связи между грубой степенью тяжести синдромов афазии при типичной левополушарной локализации очага поражения головного мозга со специфическими нарушениями когнитивных функций мы проводили при помощи вычисления коэффициента ассоциативной связи по формуле:

$$K_{AC} = ad-bc/ad+bc.$$

Определено, что при всех клинических формах афазии  $K_{AC}=1$ . Таким образом, мы пришли к выводу о прямой зависимости и сильной обратной связи грубой степени тяжести и специфических когнитивных нарушений, наблюдаемых у исследуемой группы больных.

Проанализировав полученные результаты, мы предположили, что механизм компенсации синдрома афазии

основывается как на реперфузии первичных корковых центров, так и на активации смежных корковых областей в контралатеральном полушарии головного мозга. Основное внимание в разработанной реабилитационной программе было направлено на компенсацию специфических когнитивных нарушений, после чего следовал переход к непосредственной нормализации речевой функции.

Наблюдательная программа по оценке эффективности комплексной терапии афазии имела открытый проспективно-ретроспективный характер. Анализ полученных данных позволил определить тесную взаимосвязь положительной динамики с регрессом неречевых высших психических функций. Еще на предварительном этапе анализа полученных данных, в 2021 г., была составлена монография «Когнитивные нарушения и их реабилитация в неврологической клинике» [12]. Задачами предлагаемой публикации являлись:

- 1) оптимизация процесса нейрореабилитации больных с синдромами афазии, сочетающимися со специфическими когнитивными нарушениями;
- 2) повышение качества реабилитации когнитивных нарушений у пациентов с сосудистого генеза;
- 3) внедрение разработанной реабилитационной методики в клиническую практику специалистов-реабилитологов.

## Заключение

В 2022 г., обобщив результаты 10-летнего исследования, мы пришли к заключению, что предложенная реабилитационная методика способствовала значительной обратимости синдромов афазии на позднем, резидуальном, этапе восстановления. У большинства больных, принимавших участие в исследовании, наблюдался регресс синдрома афазии, а именно перевод синдромов афазии грубой степени тяжести в легкую, реже умеренную степень тяжести в 55% случаев, практическое восстановление речевого мышления в 30% случаев.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that she has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен Независимым комитетом по этике ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (протокол №7 от 05.07.2018). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Vladimirsky Moscow Regional

Research Clinical Institute (protocol №7 of 05.07.2018). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Информированное согласие на публикацию.** Автор получил письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

**Consent for publication.** The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data.

## Литература/References

1. Косивцова О.В., Захаров В.В. Постинсультные афазии: клиническая картина, дифференциальный диагноз, лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;1(1):10-38 [Kosivtsova OV, Zakharov VV. Post-stroke aphasia: clinical picture, differential diagnosis, treatment. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2017;1(1):10-38 (in Russian)].
2. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малюкова Н.Г., и др. Новые возможности в медикаментозной терапии постинсультной афазии. *Лечащий врач*. 2019;2:64-9 [Shishkova VN, Zotova LI, Malyukova NG, et al. New possibilities in drug therapy of post-stroke aphasia. *Lechaschi Vrach*. 2019;2:64-9 (in Russian)].
3. Смирнов М.В., Усанова Т.А., Фирсов А.А. Речевые нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский альманах*. 2013;1(25):114-6 [Smirnov MV, Usanova TA, Firsov AA. Speech disorders in the acute period of ischemic stroke. *Meditsinskii al'manakh*. 2013;1(25):114-6 (in Russian)].
4. Hillis AE, Wityk RJ, Barker PB, et al. Subcortical aphasia and neglect in acute stroke: the role of cortical hypoperfusion. *Brain*. 2002;125(5):1094-104. DOI:10.1093/brain/awf113
5. Saxena S, Lawley D. Delirium in the elderly: a clinical review. *Postgrad Med J*. 2009;85(1006):405-13. DOI:10.1136/pgmj.2008.072025
6. Гельфанд Б.Р., Линева Д.В., Ярошецкий А.И., и др. Делирий у больных в критических состояниях: критерии оценки тяжести, прогноз, лечение. *Анналы хирургии*. 2016;21(1-2):60-73 [Gelfand BR, Lineva DV, Yaroshetskiy AI, et al. Delirium in patients in critical conditions: criteria for assessing the severity, prognosis, treatment. *Annaly khirurgii*. 2016;21(1-2):60-73 (in Russian)]. DOI:10.18821/1560-9502-2016-21-1-60-73
7. Попугаев К.А., Савин И.А., Лубнин А.Ю., и др. Делирий в реаниматологической практике. Обзор литературы. *Анестезиология и реаниматология*. 2012;4:19-27 [Popugaev KA, Savin IA, Lubnin AI, et al. Delirium in neurointensive care unit. Literature review. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2012;4:19-27 (in Russian)].
8. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р., Бикбулатов Л.Ф. Делирий в остром периоде церебрального инсульта: частота развития и предрасполагающие факторы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(3-2):37-41 [Kutlubayev MA, Akhmadeeva LR, Bikhbulatova LF. Delirium in the acute phase of stroke: frequency and predisposing factors. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(3-2):37-41 (in Russian)].
9. Щербакова М.М. Диагностика речевых и когнитивных нарушений сосудистого генеза. Учебно-методическое пособие. М.: ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 2022 [Shcherbakova MM. Diagnostika rechevykh i kognitivnykh narushenii sosudistogo geneza. Uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow: GBUZ MO MONIKI im. MF. Vladimirovskogo, 2022 (in Russian)].
10. Щербакова М.М., Котов С.В. Методика скрининг-диагностики больных с афазией. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):8-11 [Shcherbakova MM, Kotov SV. Screening method for examination of patient with aphasia. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):8-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753\_2015.2.8-11
11. Хомская Е.Д. Нейропсихологическая диагностика. М.: Институт общегуманитарных исследований, 2004 [Khomskaia ED. Neuropsikhologicheskaya diagnostika. Moscow: Institut obshchegumanitarnykh issledovaniy, 2004 (in Russian)].
12. Щербакова М.М. Когнитивные нарушения и их реабилитация в неврологической клинике (психологический подход). М.: Изд-во В. Секачев, 2021 [Shcherbakova MM. Kognitivnye narusheniia i ikh reabilitatsiia v nevrologicheskoi klinike (psikhologicheskii podkhod). Moscow: Izd-vo V. Sekachev, 2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Атопические заболевания и онкопатология. Что общего?

В.И. Устименко✉, Н.И. Логвиненко

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

## Аннотация

Увеличение распространенности онкологических заболеваний во всем мире повлияло на интерес исследователей к поиску факторов, которые могут запускать онкогенез. Существует актуальный вопрос, аллергические заболевания вызывают рак или предотвращают его? Были проведены многочисленные исследования, в которых оценивались связи между аллергическими заболеваниями и возникновением рака различных локализаций. Результаты противоречивы как в характере течения заболевания, так и в локализации возникновения рака. В связи с этим предложены 2 основные теории: теория иммунного надзора и теория воспаления. В данном обзоре проведен анализ современных научных работ с целью оценки частоты возникновения новообразований на фоне атопических заболеваний. Проведенный анализ клинических исследований свидетельствует о противоречивых результатах ассоциации аллергических и онкологических заболеваний. Ряд исследований показал обратную связь между атопическими заболеваниями и риском возникновения рака, что подтверждает теорию иммунного надзора [опухоль головного мозга (глиома), рак поджелудочной железы, колоректальный рак, неходжкинская лимфома, рак молочной железы, рак полости рта и глотки, гортани]. В то же время в ряде исследований отмечена положительная связь между атопическими и онкологическими заболеваниями, что подтверждает теорию хронического воспаления (рак легких и колоректальный рак в сочетании с бронхиальной астмой). Отсутствие однозначного объяснения взаимосвязи аллергии и онкологических заболеваний свидетельствует об актуальности проведения долгосрочных проспективных исследований, направленных на изучение факторов риска развития рака в сочетании с атопическими заболеваниями, с последующей разработкой рискметров с целью стратификации пациентов, скрининга, разработки программ раннего выявления и новых подходов к лечению злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** атопические заболевания, онкологические заболевания, аллергия, бронхиальная астма, алергоонкология, иммунитет

**Для цитирования:** Устименко В.И., Логвиненко Н.И. Атопические заболевания и онкопатология. Что общего? *Consilium Medicum*. 2022;24(12):894–898. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201949

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## REVIEW

# Atopic diseases and oncopathology. What do they have in common? A review

Valeriya I. Ustimenko✉, Nadezhda I. Logvinenko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

## Abstract

The increasing prevalence of cancer worldwide has influenced the interest of researchers to search for factors that may trigger oncogenesis in order to prevent and treat cancer. There is a burning question, can allergic diseases cause or prevent cancer? Numerous epidemiological studies have been conducted that have evaluated aspects of the relationship between allergic diseases and the occurrence of cancers of various localizations. The results of most of these studies are inconsistent, both in the nature of the course of the disease and in the variety of localizations of the occurrence of cancer. In this connection, two basic theories were suggested: the theory of immune surveillance and the theory of inflammation. This review analyzed current scientific work to estimate the incidence of neoplasms against the background of atopic diseases. The analysis of clinical studies shows inconsistent results of the association between allergic diseases and cancer. Several studies an inverse relationship between atopic diseases and cancer risk, which supports the theory of immune surveillance [brain tumor (glioma), pancreatic cancer, colorectal cancer, non-Hodgkin's lymphoma, and breast cancer, cancer of the mouth and throat, larynx]. At the same time, a number of studies note a positive association between atopic diseases and cancer, which confirms the theory of chronic inflammation (lung cancer and colorectal cancer combined with bronchial asthma). The lack of an unequivocal explanation testifies to the urgency of long-term prospective studies aimed at studying the risk factors of cancer in combination with atopic diseases with the subsequent development of risk scale for the purpose of patient stratification, screening, development of early detection programs and new approaches to the treatment of malignant neoplasms.

**Key words:** atopic diseases, oncological diseases, allergy, bronchial asthma, allergooncology, immunity

**For citation:** Ustimenko VI, Logvinenko NI. Atopic diseases and oncopathology. What do they have in common? A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):894–898. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201949

## Введение

Предположение о связи аллергии и рака было высказано в медицинской литературе еще в 1935 г., а официальное изучение началось с 1950-х годов и продолжает оставаться активной областью исследований сегодня [1].

Увеличение распространенности онкологических заболеваний повлияло на рост интереса исследователей к поиску факторов, которые могут влиять на прогрессирование заболевания или на защитные механизмы онкогенеза. Были проведены работы по поиску корреляций между раз-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Устименко Валерия Игоревна** – аспирант ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: valeriya.slesarenko@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3959-9001

**Логвиненко Надежда Ивановна** – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии, трансфузиологии и терапии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: nadejda-logvinenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3091-0593; SPIN-код: 4735-9667; Scopus ID: 369534

✉ **Valeriya I. Ustimenko** – Graduate Student, Novosibirsk State Medical University. E-mail: valeriya.slesarenko@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-3959-9001

**Nadezhda I. Logvinenko** – D. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University. E-mail: nadejda-logvinenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3091-0593; SPIN code: 4735-9667; Scopus ID: 369534

личными аллергическими и онкологическими заболеваниями, а также по поиску стимулирующей или защитной роли атопии [2].

Изменение экологии и принятие урбанистического стиля жизни в течение последних десятилетий ассоциированы с ростом распространенности аллергических заболеваний (АЗ). По прогнозам European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), через 15 лет более 1/2 европейцев будут страдать каким-либо АЗ. Наряду со столь широкой распространенностью атопии отслеживается тенденция к росту тяжелых форм АЗ [3]. В связи с актуальностью данной темы был основан раздел медицины – алергоонкология.

Алергоонкология – это новая мультидисциплинарная область, которая изучает возможные связи между онкологическими и АЗ, а также отношения между опухолями и иммунитетом, опосредованным иммуноглобулином E (IgE) и цитокинами, с целью разработки иммунотерапевтических средств борьбы с раком. Иммунные механизмы, обнаруженные при аллергических процессах, указывают на новую ветвь иммунотерапии и иммунопрофилактики онкологических заболеваний [4].

Были предложены различные гипотезы для объяснения наблюдаемых ассоциаций:

- а) гипотеза хронического воспаления, заключающаяся в том, что атопическое воспаление вызывает окислительное повреждение и последующую геномную мутацию, приводящую к возникновению онкологических заболеваний;
- б) гипотеза иммунного надзора, утверждающая, что аллергическая реакция характеризуется иммунной гиперреактивностью, что впоследствии усиливает способность иммунной системы к распознаванию и удалению предраковых клеток. Тем самым иммунная система предотвращает возможное развитие опухоли;
- в) гипотеза профилактики, заключающаяся в том, что симптомы аллергических реакций (кашель, чиханье) могут снизить риск развития рака за счет выведения потенциальных канцерогенов;
- г) впоследствии была предложена четвертая гипотеза – гипотеза преобладания Т-хелперов 2-го типа (Th2). Согласно данной теории атопия приводит к несоответствующему перевесу в сторону Th2 по сравнению с Т-хелперами 1-го типа (Th1), создавая иммуносупрессивную среду и стимулируя развитие рака в очагах персистирующего атопического воспаления [5].

Аллергические реакции являются результатом гиперактивности Th2, активируя эозинофилы, макрофаги и IgE путем секреции интерлейкина (ИЛ)-4, 5 и 13. В результате иммунный надзор и повреждение клеток, в том числе злокачественных, увеличиваются.

Повышение уровня ИЛ-4 может увеличивать продукцию антител к IgE, который связан с реакциями гиперчувствительности 1-го типа. Данный механизм подавляет рост опухоли вследствие цитотоксического действия на раковые клетки [4]. IgE связан с аллергическими и иммунными реакциями против паразитозов и животных ядов. IgE набирает обороты в качестве альтернативного терапевтического средства, особенно в связи с развитием алергоонкологии [5, 6].

Проведено множество исследований с целью определить, как АЗ влияют на развитие онкопатологий. Результаты противоречивы как в характере течения заболевания, так и в локализации возникновения рака. Однозначного объяснения данной ассоциации не существует.

### Колоректальный рак

Колоректальный рак (КРР) по распространенности является 3-й онкопатологией и 2-й причиной смерти от рака

во всем мире: в 2020 г. зарегистрировано 1,9 млн новых случаев КРР и 935 тыс. смертей во всем мире [7].

Наблюдается снижение заболеваемости среди людей в возрасте 50 лет и старше, которое объясняется скринингом, но заболеваемость КРР среди молодых людей возрастает во всем мире. Причины, лежащие в основе тревожного роста КРР с ранним началом, неизвестны [8]. С увеличением распространения раннего КРР возрастает актуальность изучения факторов риска развития и профилактики КРР.

Проведен анализ результатов крупных исследований, в которых оценена взаимосвязь между АЗ и риском КРР. Получены противоречивые результаты, подтверждающие различные гипотезы.

В подтверждение гипотезы иммунного надзора представлены результаты обзора W. Ma и соавт. [8], где обнаружено снижение случаев заболеваемости КРР и смертности от КРР на 12% у пациентов с АЗ. В работе N. Tambe и соавт. [9] выявлено, что АЗ связаны со статистически значимым снижением риска развития КРР на 14%.

По результатам обзора данных 2 датских регистров [10] пациенты с онкологическими заболеваниями имели значительно меньше IgE-опосредованных АЗ, чем пациенты контрольной группы.

Отдельная взаимосвязь бронхиальной астмы (БА) с аллергическим ринитом (АР) оценена в работе M. Turner и соавт. [11]. Выявлено снижение уровня смертности от онкологических заболеваний, в том числе КРР, у пациентов с атопией (БА, АР). Данные результаты указывают на отрицательную связь между АЗ и риском смертности от онкопатологий.

Результаты следующих исследований подтвердили другую теорию – теорию хронического воспаления. В работе W. Chou и соавт. [12] выявлены взаимосвязь и увеличение распространенности КРР у пациентов с БА в анамнезе. В то же время по результатам метаанализа J. Ye и соавт. [13] не выявлено взаимосвязи АЗ с риском развития и статистически значимым снижением заболеваемости КРР.

### Рак мочевого пузыря

Уротелиальный рак (УР) – один из распространенных видов онкопатологии в Европе. Он является 10-м наиболее часто диагностируемым раком во всем мире с 573 тыс. новых случаев и 213 тыс. смертей за 2020 г. [6].

В исследовании M. Rava и соавт. [14] оценивался риск УР в сочетании с БА. Обнаружено снижение риска развития УР у пациентов с БА, особенно у пациентов с агрессивными формами УР.

В обзоре M. Turner и соавт. [15] АЗ в анамнезе были связаны с повышением риска развития рака мочевого пузыря у мужчин и снижением риска у женщин. В более поздних исследованиях сообщалось о прямой связи между БА в анамнезе и УР и раком мочевого пузыря. Данные результаты подтверждают, что БА связана со снижением рисков УР, особенно агрессивных опухолей.

### Рак головы и шеи

В исследовании D. Michaud и соавт. [16] оценивалась взаимосвязь между плоскоклеточным раком головы и шеи и АЗ в анамнезе. Установлено снижение риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи на 19% у пациентов с различными АЗ в анамнезе.

Дополнительные исследования связанных механизмов могут дать новое представление о лечении плоскоклеточного рака головы и шеи.

### Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – одно из самых опасных среди всех онкологических заболеваний. На РПЖ приходилось почти столько же смертей (466 тыс.), сколько и

новых случаев заболевания (496 тыс.) за 2020 г. Он занимает 7-е место по смертности среди всех онкологических заболеваний в мире [6]. В свете необнадеживающей статистики необходимы дополнительные усилия для понимания этиологии данного заболевания [17]. Поскольку РПЖ связан с воспалением, роль иммунной системы представляет большой интерес в эпидемиологических исследованиях. В ряде ретроспективных исследований было проанализировано влияние АЗ на РПЖ [17].

Результаты исследования В. Huang и соавт. [18] доказывают отсутствие связи между АЗ и РПЖ.

В работах G. Wang и соавт. [19] и M. Cotterchio и соавт. [20] обнаружено, что АР связан со значительным снижением риска развития РПЖ, тем самым подтверждая теорию иммунного надзора.

### Рак предстательной железы

Рак предстательной железы (РПРЖ) – один из наиболее диагностируемых видов рака в западных странах. В 2020 г. РПРЖ являлся 2-м по распространенности онкологическим заболеванием и 5-й основной причиной смерти от рака среди мужчин [6]. Этиология РПРЖ включает множество факторов: ожирение, пожилой возраст, этническую принадлежность, факторы окружающей среды и питание. Есть несколько исследований, посвященных системным воспалительным заболеваниям и иммунному ответу, которые способствуют онкогенезу простаты [21]. Канцерогенез, связанный с АЗ, представляет особый интерес, но вызывает серьезные споры.

По результатам обзора J. Zhu и соавт. [21] не выявлено какого-либо влияния АЗ на развитие РПРЖ.

В свою очередь, анализ Н. Wang и соавт. результатов двух крупных исследований, ESTHER-I и ESTHER-II [22], подтверждает возрастание количества РПРЖ у пациентов с atopическими заболеваниями.

В работах G. Wang и соавт. [19] оценивалось влияние наличия АЗ на развитие рака РПРЖ, РПЖ, рака легких и КРР. Установлено, что atopический дерматит (АтД) существенно снижал риск развития РПРЖ.

В работе P. Vojtechova и соавт. [23] оценивалась взаимосвязь АЗ с РПРЖ, раком молочной железы и КРР. При оценке связи atopии (по оценке уровня IgE или кожных тестов) с РПРЖ выявлено статистически значимое уменьшение риска развития РПРЖ. Результаты для РПРЖ требуют дальнейшего исследования.

### Рак легких

БА является одним из самых широко распространенных заболеваний детского возраста. БА характеризуется хроническим воспалением [24]. Поскольку астма представляет собой сложное воспалительное заболевание дыхательной системы, высказано предположение, что данное хроническое состояние может влиять на риск развития рака легких (РЛ) [25, 26].

РЛ – одна из самых распространенных злокачественных опухолей [24]. РЛ является ведущей причиной смертности от рака во всем мире: по оценкам GLOBOCAN, в 2020 г. зарегистрировано 2,2 млн новых случаев заболевания и 1,8 млн случаев смерти [6]. Курение остается основной причиной РЛ, но даже среди некурящих РЛ является распространенной проблемой – в 10–29% случаев причиной развития РЛ оказываются факторы, не связанные с курением [6]. Учитывая относительно высокую распространенность БА и низкую выживаемость при РЛ, важно понимать, является ли БА фактором риска развития РЛ.

По результатам крупных исследований В. Huang [18], E. Kantor [27], A. Santillan [28] и соавт. выявлен статистически значимый рост случаев РЛ у пациентов с БА. Другие АЗ, наоборот, снижали риск возникновения РЛ.

В исследованиях ILCCO [25] выявлены рост количества случаев плоскоклеточного и мелкоклеточного РЛ в сочетании с АЗ и снижение заболеваемости аденокарциномой легкого. Важно отметить, что рост числа диагностированных случаев РЛ наблюдался в первые 2 года после постановки диагноза БА. У лиц со стажем заболевания БА более 10 лет риск РЛ либо не увеличивался, либо был незначительно повышен.

Особый интерес представляет исследование A. Rosenberger и соавт. [29], в котором выполнена стратификация пациентов по возрасту от дебюта БА до выявления РЛ. Установлено, что риск развития РЛ значительно выше у лиц, у которых БА диагностирована в возрасте 20 лет и старше. Основываясь на данных результатах, можно предположить, что неконтролируемые длительные симптомы БА значительно увеличивают риск РЛ в связи с хроническим воспалением легочной ткани.

Данные исследования доказывают, что персистирующее воспаление легочной ткани может привести к повышенному риску возникновения РЛ.

### Рак молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающимся раком среди женщин и в настоящее время превзошел РЛ в качестве ведущей причины глобальной заболеваемости раком. В 2020 г. зарегистрировано 2,3 млн новых случаев, что составляет 11,7% всех случаев рака. Это 5-я ведущая причина смертности от рака во всем мире – 685 тыс. смертей за 2020 г. [6]. Существует множество факторов риска развития РМЖ: мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, менопаузальная гормональная терапия, раннее начало менструации, позднее материнство или отсутствие детей, пожилой возраст и наличие семейного анамнеза РМЖ. Этиология РМЖ сложна, и хотя многие факторы, влияющие на риск развития заболевания, уже выявлены, причины заболевания не могут быть установлены у большинства пациентов. Возможная связь между atopией и возникновением таких новообразований, как РМЖ, все еще остается актуальным вопросом [30].

По данным A. Vožek и соавт. [30] установлено, что у женщин с РМЖ частота IgE-опосредованных АЗ была значительно ниже, чем в контрольной группе. Средние сывороточные концентрации общего IgE крови были значительно ниже в популяции женщин с РМЖ, чем у пациенток контрольной группы.

Результаты указывают на то, что общая заболеваемость IgE-опосредованной аллергией уменьшает риски возникновения РМЖ и требует дальнейших крупных проспективных исследований.

### Неходжкинская лимфома

Согласно последним данным GLOBOCAN в 2020 г. во всем мире диагностировано около 544 тыс. новых случаев неходжкинской лимфомы (НХЛ), она являлась причиной 260 тыс. смертей [6].

По данным проведенного анализа Inter Lymph [31] изучена связь между АЗ и риском НХЛ. Установлено, что наличие АЗ в анамнезе (БА, АР и др.) значительно снижало риск развития НХЛ.

В другом метаанализе K. Mansfield и соавт. [32], изучавших ассоциации между АтД и онкологическими заболеваниями, обнаружено, что АтД, наоборот, был связан с повышением риска развития НХЛ, причем риск увеличивался с увеличением тяжести АтД.

В работе A. Linabery и соавт. [33] не выявили взаимосвязи АЗ с риском развития миелоидных или лимфоидных злокачественных новообразований. Обнаружено увеличение риска развития миелоиддиспластического синдрома у пациентов с БА. Данные результаты доказывают, что общая заболеваемость аллергией увеличивает риск НХЛ.

## Глиома

В исследовании «случай-контроль» J. Schwartzbaum и соавт. [7] оценивался уровень IgE сыворотки крови у лиц с глиомой в анамнезе в сравнении с контрольной группой пациентов без онкологических заболеваний в анамнезе. Положительный результат теста на общий IgE за 20 лет до постановки онкологического диагноза был связан со сниженным риском глиомы по сравнению с отрицательным результатом теста. Выявлена обратная связь между уровнем IgE и риском развития глиомы.

## Заключение

Проведенный анализ клинических исследований свидетельствует о противоречивых результатах ассоциации аллергических и онкологических заболеваний.

Анализ ряда исследований отмечает снижение частоты возникновения онкологических заболеваний в сочетании с АЗ, что подтверждает теорию иммунного надзора. Наиболее устойчивые ассоциации выявлены для опухолей головного мозга (глиомы), РПЖ, КРР, НХЛ, РМЖ, также отмечено снижение риска развития рака полости рта, глотки и гортани на 19%.

В то же время ряд исследований отмечает увеличение числа онкологических заболеваний в сочетании с atopическими заболеваниями, что подтверждает теорию хронического воспаления. Наиболее устойчивые положительные ассоциации отмечены для РЛ и КРР в сочетании с БА. И наоборот, другие виды аллергии в анамнезе были связаны со снижением риска развития КРР и РЛ. Данные результаты подтверждают, что хроническое персистирующее воспаление легочной ткани многократно увеличивает риск возникновения РЛ независимо от стажа и анамнеза курения. Важно отметить, что у лиц с ранним дебютом БА не выявлено статистически значимого повышения риска РЛ.

Однако есть противоречивые данные о повышении риска развития РЛ у лиц с диагностированной БА в возрасте 20 лет и старше, позволяющие потенциально предполагать, что неконтролируемые симптомы БА значительно увеличивают риски по причине персистирующего воспаления легочной ткани.

Наблюдения, что БА защищает от других типов онкопатологий, отличных от РЛ и КРР, указывают на более сложную связь. Кроме того, гетерогенная природа БА может способствовать противоречивым данным. Например, во многих исследованиях не проводятся различия между IgE-зависимой и не-IgE-зависимой астмой. Поэтому будущие исследования, в которых будут рассматриваться различные фенотипы астмы, могут оказаться полезными для выяснения этой сложной взаимосвязи.

Отсутствие однозначного объяснения взаимосвязи аллергии и онкологических заболеваний свидетельствует об актуальности проведения долгосрочных проспективных исследований, направленных на изучение факторов риска развития рака в сочетании с atopическими заболеваниями, с последующей разработкой рискометров с целью стратификации пациентов, скрининга, разработки программ раннего выявления и новых подходов к лечению злокачественных новообразований.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Chang VC, Cotterchio M, De P, Timmouth J. Risk factors for early-onset colorectal cancer: a population-based case-control study in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control*. 2021;32(10):1063-83. DOI:10.1007/s10552-021-01456-8
- Kozłowska R, Bożek A, Jarzab J. Association between cancer and allergies. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2016;12(1):39. DOI:10.1186/s13223-016-0147-8
- Пампура А.Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(1):7-15 [Pampura AN. Development of pediatric allergology: Problems and prospects. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(1):7-15 (in Russian)].
- Carneiro BGM, Petroianu A, Machado JAN, et al. Clinical and immunological allergy assessment in cancer patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):18110. DOI:10.1038/s41598-021-97200-y
- McCraw AJ, Chauhan J, Bax HJ, et al. Insights from IgE immune surveillance in allergy and cancer for anti-tumour IgE treatments. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4460. DOI:10.3390/cancers13174460
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660
- Schwartzbaum J, Ding B, Johannesen TB, et al. Association between prediagnostic IgE levels and risk of glioma. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(16):1251-9. DOI:10.1093/jnci/djs315
- Ma W, Yang J, Li P, et al. Association between allergic conditions and colorectal cancer risk/mortality: a meta-analysis of prospective studies. *SciRep*. 2017;7(1):5589. DOI:10.1038/s41598-017-04772-9
- Tambe NA, Wilkens LR, Wan P, et al. Atopic allergic conditions and colorectal cancer risk in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2015;181(11):889-97. DOI:10.1093/aje/kwv361
- Engkilde K, Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Association between cancer and contact allergy: a linkage study. *BMJ Open*. 2011;1(1):e000084. DOI:10.1136/bmjopen-2011-000084
- Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Cancer mortality among US men and women with asthma and hay fever. *Am J Epidemiol*. 2005;162(3):212-21. DOI:10.1093/aje/kwi193
- Chou WY, Lai PY, Hu JM, et al. Association between atopic dermatitis and colorectal cancer risk: A nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(1):e18530. DOI:10.1097/MD.00000000000018530
- Ye J, Talaiti A, Ma Y, et al. Allergies and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017;8(9):14646-54. DOI:10.18632/oncotarget.14599
- Rava M, Czachorowski MJ, Silverman D, et al. Asthma status is associated with decreased risk of aggressive urothelial bladder cancer. *Int J Cancer*. 2018;142(3):470-6. DOI:10.1002/ijc.31066
- Turner MC, Chen Y, Krewski D, Ghadirian P. An overview of the association between allergy and cancer. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3124-32. DOI:10.1002/ijc.21752
- Michaud DS, Langevin SM, Eliot M, et al. Allergies and risk of head and neck cancer. *Cancer Causes Control*. 2012;23(8):1317-22. DOI:10.1007/s10552-012-0009-8
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30. DOI:10.3322/caac.21590
- Huang BZ, Le Marchand L, Haiman CA, et al. Atopic allergic conditions and pancreatic cancer risk: Results from the Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer*. 2018;142(10):2019-27. DOI:10.1002/ijc.31241
- Wang G, Xu Z, Zhu J, et al. Decreased risk in the pancreatic cancer with history of hay fever: A meta-analysis. *Front Public Heal*. 2020;8(1):7-30. DOI:10.3389/fpubh.2020.551490
- Cotterchio M, Lowcock E, Hudson TJ, et al. Association between allergies and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(3):469-80. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-13-0965
- Zhu J, Song J, Liu Z, et al. Association between allergic conditions and risk of prostate cancer: A prisma-compliant systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6(1):35682. DOI:10.1038/srep35682
- Wang H, Rothenbacher D, Löw M, et al. Atopic diseases, immunoglobulin E and risk of cancer of the prostate, breast, lung and colorectum. *Int J Cancer*. 2006;119(3):695-701. DOI:10.1002/ijc.21883
- Vojtechova P, Martin RM. The association of atopic diseases with breast, prostate, and colorectal cancers: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2009;20(7):1091-105. DOI:10.1007/s10552-009-9334-y

24. Qu YL, Liu J, Zhang LX, et al. Asthma and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(7):11614-20. DOI:10.18632/oncotarget.14595
25. Rosenberger A, Bickeböller H, McCormack V, et al. Asthma and lung cancer risk: a systematic investigation by the International Lung Cancer Consortium. *Carcinogenesis*. 2012;33(3):587-97. DOI:10.1093/carcin/bgr307
26. Jiang L, Sun YQ, Langhammer A, et al. Asthma and asthma symptom control in relation to incidence of lung cancer in the HUNT study. *Sci Rep*. 2021;11(1):4539. DOI:10.1038/s41598-021-84012-3
27. Kantor ED, Hsu M, Du M, Signorello LB. Allergies and asthma in relation to cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(8):1395-403. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-18-1330
28. Santillan AA, Camargo CA Jr, Colditz GA. A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 2003;14(4):327-34. DOI:10.1023/a:1023982402137
29. Rosenberger A, Bickeböller H, McCormack V, et al. Asthma and lung cancer risk: a systematic investigation by the International Lung Cancer Consortium. *Carcinogenesis*. 2012;33(3):587-97. DOI:10.1093/carcin/bgr307
30. Božek A, Jarzab J, Mielnik M, et al. Can atopy have a protective effect against cancer? *PLoS One*. 2020;15(2):e0226950. DOI:10.1371/journal.pone.0226950
31. Vajdic CM, Falster MO, de Sanjose S, et al. Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Cancer Res*. 2009;69(16):6482-9. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-4372
32. Mansfield KE, Schmidt SAJ, Darvalics B, et al. Association between atopic eczema and cancer in England and Denmark. *JAMA Dermatol*. 2020;156(10):1086-97. DOI:10.1001/jamadermatol.2020.1948
33. Linabery AM, Prizment AE, Anderson KE, et al. Allergic diseases and risk of hematopoietic malignancies in a cohort of postmenopausal women: a report from the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(9):1903-12. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-14-0423

---

**Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2022**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2022**



OMNIDOCTOR.RU