

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И.ВЕРНАДСКОГО»

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# КР Т Ж

№2 / 2023 год / [www.crimtj.ru](http://www.crimtj.ru)

Crimean Journal  
of Internal Diseases

# № 2

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»,

ИНСТИТУТ «МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО»

# КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal  
of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

## Выходные данные

Учредитель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций России от 18.05.2015. Номер свидетельства ПИ № ФС 77 - 61812

Журнал внесен в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации от 01.12.2015. Группа научных специальностей: 14.01.00 – клиническая медицина.

## №2, 2023 г.

**Издатель:** ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины)

**Адрес редакции:** ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Россия, 295051

Отпечатано в типографии «ИП Костянчук О.П.», Симферопольский р-н, с. Молодёжное, ул. Строителей, д.9, кв. 13

Е-mail: [crimtj@mail.ru](mailto:crimtj@mail.ru)  
Интернет-сайт: [crimtj.ru](http://crimtj.ru)

Тираж: 1000 экз.

Телефон +79788752152

Ответственность за достоверность фактов, цитат, имен собственных и других данных несут авторы публикаций.

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Дата выхода в свет 1.09.2023 г.

Розничная цена свободная

## Главный редактор

И.Л. Кляритская, г. Симферополь

## Зам. главного редактора

Ю.А. Мошко, г. Симферополь

## Ответственный секретарь

И.А. Иськова, г. Симферополь

## Ответственный редактор

Е.В. Максимова, г. Симферополь

## Редакционная коллегия:

О.Н. Крючкова, г. Симферополь

В.В. Килесса, г. Симферополь

Е.А. Ицкова, г. Симферополь

## Редакционный совет:

Н.В. Иванова, г. Симферополь

В.П. Чуланов, г. Москва

А.А. Шептулин, г. Москва

И.Г. Бакулин, г. Санкт-Петербург

А.С. Трухманов, г. Москва

Н.В. Костенко, г. Астрахань

М.В. Маевская, г. Москва

Н.Н. Каладзе, г. Симферополь

Hasan Ozkan, Анкара, Турция

А.В. Кубышкин, г. Симферополь

А.В. Петров, г. Симферополь

С.И. Жадько, г. Симферополь

©Крымский терапевтический журнал

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

CRIMEAN FEDERAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. VERNADSKY,  
INSTITUTE "MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY"

# CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский  
терапевтический журнал

**Founder:** Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky»

**Frequency:** quarterly

**Published from** 2004.

The magazine is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications of the Russian Federation on 05/18/2015. Certificate number ФС 77 - 61812

The magazine is included in the List of peer-reviewed scientific publications Higher Attestation Commission of Ministry of Education and Science of the Russian Federation on 01/12/2015. The group of scientific specialties: 14.01.00 - clinical medicine

## #2, 2023

**Editor:** Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of therapy, gastroenterology, cardiology and general practice (family medicine)

**Editorial office:** Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of therapy, gastroenterology, cardiology and general practice (family medicine), bulv. Lenina, 5/7, Simferopol, Russia, 295051

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

Internet site: [crimtj.ru](http://crimtj.ru)

**Phone:** +79788752152

Responsibility for the accuracy of facts, quotations, proper names and other data are the authors of publications.

Editorial board can not share the views of the authors of articles.

It is the advertiser's responsibility to check the accuracy of the advertisement.

At a reprint the reference to the journal required

**Russian scientific-practical journal**

**Editor-in-Chief**

IL Kliaritskaia, Simferopol

**Assistant of editor-in-chief**

YA Moshko, Simferopol

**Executive secretary**

IA Iskova, Simferopol

**Executive editor**

EV Maksimova, Simferopol

**Editorial Board**

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

**Editorial Council Members**

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Sankt-Peterburg

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Ankara, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

# Содержание

## Лекции и обзоры

Синдром избыточного бактериального роста: современные критерии в диагностике. ....5	И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Т.А. Цапьяк, Ю.А. Мошко
Применение искусственного интеллекта в видеокапсульной эндоскопии .....11	И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди
Пост-COVID-19: повреждение печени и желчевыводящих путей (часть 1) .....23	И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, В.В. Кривой
Остеосаркопения (часть 2) .....31	И.Л. Кляритская, И.А. Иськова, Т.А. Цапьяк, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.И. Стилиди
Роль вируса Эпштейна-Барр в развитии нейродегенеративных заболеваний. Обзор литературы .....37	А.В. Мецзякова, Ю.Г. Иващенко, Р.В. Зонова

## В помощь практическому врачу

Функциональная диспепсия: современные взгляды на проблему .....43	Н.Е. Моногарова, Г.М. Лукашевич, К.Н. Бородий, М.А. Крюк, П.Г. Фоменко, И.В. Шалаева
Атрофический гастрит: фокус на клиническое значение. ....50	Т.А. Цапьяк, И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, И.А. Иськова
Психологическая гормонорезистентность при бронхиальной астме.....59	Н.В. Жукова, В.В. Килесса, О.Н. Крючкова, Е.А. Костюкова, М.Г. Шкадова

## Оригинальные исследования

Клинические рекомендации по тактике ведения пациентов с нарушениями липидного обмена 2023 г. Расширение позиций комбинированной липидснижающей терапии.....65	О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова
Особенности течения мукозита полости рта в зависимости от психологической реакции на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта .....70	А.А. Джерелей, И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, О.Н. Крючкова, С.М. Горобец
Влияние различных стратегий стартовой антигипертензивной терапии на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией .....74	Т.О. Окорокова, О.Н. Крючкова
Роль психодиагностики у онкологических пациентов в практике стоматолога .....80	И.Г. Романенко, К.А. Аракелян, А.А. Джерелей, Д.Ю. Крючков, С.А. Бобкова, И.И. Андреев, Р.А. Сейдаметов

# Contents

## Lectures and Reviews

Bacterial overgrowth syndrome: current diagnostic criteria.....	5
<i>I.L. Kiliaritskaia, V.V. Krivoi, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, Y.A. Moshko</i>	
The use of artificial intelligence in video capsule endoscopy.....	11
<i>I.L. Kiliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi</i>	
Post-COVID-19: liver and biliary tract damage. Cholangiopathy as a long-term outcome.....	23
<i>I.L. Kiliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, V.V. Krivy</i>	
Osteosarcopenia (part II).....	31
<i>I.L. Kiliaritskaia, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, E.I. Stilidi</i>	
The role of the Epstein-Barr virus in the development of neurodegenerative diseases. Literature review.....	37
<i>A.V. Meshcheryakova, Yu.G. Ivashchenko, R.V. Zonova</i>	

## To help the practitioner

Functional dyspepsia: modern views on the problem .....	43
<i>N.E. Monogarova, G.M. Lukashevich, K.N. Borodiy, M.A. Kryuk, P.G. Fomenko, I.V. Shalaeva</i>	
Atrophic gastritis: focus on clinical significance .....	50
<i>T.A. Tsapyak, I.L. Kiliaritskaia, V.V. Krivy, I.A. Iskova</i>	
Psychological hormone resistance in bronchial asthma .....	59
<i>N.V. Zhukova, V.V. Kilessa, O.N. Kryuchkova, E.A. Kostyukova, M.G. Shkadova</i>	

## Original articles

Clinical recommendations on management tactics for patients with lipid metabolism disorders 2023. Expanding the positions of combined lipid-lowering therapy.....	65
<i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, Y.A. Lutai, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova</i>	
Features of the course of oral mucositis depending on the psychological reaction against the background of squamous cell carcinoma of the oral mucosa .....	70
<i>A.A. Dzhereley, I.G. Romanenko, D.Y. Kryuchkov, O.N. Kryuchkova, S.M. Gorobets</i>	
Influence of different strategies of blood pressure-lowering drug treatment on the quality of life of patients with arterial hypertension.....	74
<i>T.O. Okorokova, O.N. Kryuchkova</i>	
The role of psychodiagnostics in cancer patients in dentistry.....	80
<i>I.G. Romanenko, K.A. Arakelyan, A.A. Dzherelei, D.Yu. Kryuchkov, S.A. Bobkova, I.I. Andreev, R.A. Seydametov</i>	

# Синдром избыточного бактериального роста: современные критерии в диагностике.

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Т.А. Цапьяк, Ю.А. Мошко

## Bacterial overgrowth syndrome: current diagnostic criteria.

I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivoi, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, Y.A. Moshko

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

**Ключевые слова:** синдром избыточного бактериального роста, водородный дыхательный тест, консенсус

### Резюме

#### Синдром избыточного бактериального роста: современные критерии в диагностике.

*И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Т.А. Цапьяк, Ю.А. Мошко*

В статье освещены основные положения Европейского консенсуса относительно применения водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологической практике. Проведение дыхательных тестов с измерением концентрации водорода ( $H_2$ ) и метана ( $CH_4$ ) в выдыхаемом воздухе после нагрузочной пробы с углеводами широко используются в практической деятельности для диагностики нарушения всасывания простых углеводов с оценкой скорости ороцекального транзита, синдрома избыточного бактериального роста, мальдигестии.

Однако среди диагностических центров, проводящих данные исследования, по-прежнему отсутствует стандартизация показаний, требований к подготовке, методики проведения, доз используемых субстратов (глюкозы, лактулозы, фруктозы, сорбитола, сахарозы и инулина) и интерпретации получаемых результатов, что привело к необходимости уточнения принятых ранее положений клинических рекомендаций.

Данные рекомендации для клинической практики были подготовлены при участии Европейской ассоциации гастроэнтерологов, эндоскопистов и диетологов, Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики и Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, включив в себя определение клинических показаний, оценки эффективности и интерпретации результатов дыхательных тестов с определением метана и водорода у взрослых и детей.

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». [kliaritz@yandex.ru](mailto:kliaritz@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Кривой Валерий Валентинович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: [valeriy-krivoi@mail.ru](mailto:valeriy-krivoi@mail.ru)

**Иськова Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». [irinasimf@yandex.ru](mailto:irinasimf@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Цапьяк Татьяна Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: [tsapyak69@mail.ru](mailto:tsapyak69@mail.ru)

**Мошко Юрий Александрович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: [crimtj@mail.ru](mailto:crimtj@mail.ru)

В рекомендации включены новые представления о роли оценки симптомов в диагностике непереносимости углеводов (например, лактозы) с требованием проведения мониторинга жалоб пациентов в процессе проведения исследования для подтверждения непереносимости углеводов. Был проведен тщательный анализ основных субстратов, используемых в методиках, и утверждены оптимальные дозы для лактулозы, глюкозы, лактозы и фруктозы. Определены мультифакторные причины, влияющие на интерпретацию результатов  $H_2$ - $CH_4$ -дыхательных тестов при оценке времени ороцекального транзита и диагностике синдрома избыточного бактериального роста и предложены подходы для нивелирования этих проблем.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, водородный дыхательный тест, консенсус

### Abstract

#### Bacterial overgrowth syndrome: current diagnostic criteria.

*I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivoi, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, Y.A. Moshko*

The article highlights the main provisions of the European consensus on the use of hydrogen breath tests in gastroenterological practice. Carrying out preventive tests with the measurement of the concentration of hydrogen ( $H_2$ ) and methane ( $CH_4$ ) in the in exhaled air after a load test with carbohydrates is widely used in practice to diagnose malabsorption with an estimated rate of orocecal transit, bacterial overgrowth syndrome, and maldigestion.

However, among the diagnostic centers conducting these studies, there is still no standardization, necessary verification, methodology, dosage of consumption (glucose, lactulose, fructose, sorbitol, sucrose and inulin) and frequently occurring results, a previously discovered phenomenon. Including the definition of indications, evaluation of the results and interpretation of the results of examinations with the definition of methane and hydrogen in adults and children.

The recommendations include new insights into the frequency of symptoms in diagnosing disease intolerance (eg, lactose). A thorough review was made of the main substrates recommended in the procedures and the periodic optimal doses of lactulose, glucose, lactose, and fructose. The multifactorial causes that affect the interpretation of the results of  $H_2$ - $CH_4$  breath tests in assessing the time of orocecal transit and diagnosing bacterial overgrowth syndrome were determined, and approaches were proposed to level these problems.

**С**индром избыточного бактериального роста (СИБР) – состояние, характеризующееся повышенным количеством и/или нарушением состава микробиоты в тонкой кишке, проявляющееся нарушением пищеварения и развитием мальабсорбции [1].

Симбиоз бактериальной микрофлоры и организма человека поддерживается множеством факторов, наиболее важными из которых являются секреция желудочного сока, анатомическая целостность пищеварительного тракта, пропульсивная перистальтическая активность, секреция иммуноглобулинов IgA и, в меньшей степени, слюны, желчи и панкреатического сока, нарушение которых может привести к изменению состава микробиома кишечника и СИБР.

Распространенность заболевания в популяции, как в целом, так и при отдельных нозологиях изучена недостаточно. Патология преимущественно встречается у женщин (66%), а частота заболеваемости, предположительно вследствие накопления факторов риска, повышается с возрастом. К тому же сообщается о наличии СИБР и у 0-20% здоровых пациентов, хотя в таких случаях его распространенность все равно ниже, чем при хронических инфекционных заболеваниях [1].

Клиническая картина СИБР весьма разнообразна, от бессимптомного течения и неспецифических,

«функциональных» абдоминальных проявлений, с неотличимыми от синдрома раздраженного кишечника (СРК) жалобами на абдоминальную боль, ощущение вздутия живота, метеоризм, до выраженных, генерализованных, обусловленных не только мальдигестией углеводов, но и нарушением метаболизма желчных и аминокислот, усвоения витамина  $B_{12}$  и других питательных веществ симптомов в виде диареи, анемии, дефицита витаминов и железа, статореи, потери веса [1, 2].

К развитию СИБР приводит ряд независимых факторов, включая аномалии строения желудочно-кишечного тракта (дивертикулез тонкой кишки); послеоперационные структурные изменения (резекция илеоцекального клапана, Y-образная реконструкция по Ру); прием препаратов, замедляющих моторику кишечника (наркотические, антихолинергические и антидиарейные средства); гипо- или ахлоргидрию на фоне хирургических вмешательств, приема ингибиторов протонной помпы или в исходе аутоиммунного гастрита; нарушения моторики тонкой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника, глютенной энтеропатии, радиационном энтерите, спайках тонкой кишки и системных заболеваниях (склеродермия, сахарный диабет, амилоидоз). Кроме того, описана тесная ассоциация СИБР с СРК, розацеа, печеночной энцефалопатией, ожирением, гастропарезом, болезнью Паркинсона,

фибромиалгией, хроническим панкреатитом, терминальной стадией почечной недостаточности и воспалительными заболеваниями кишечника [1, 2].

Безусловно антибиотикотерапия в таких случаях может уменьшать или полностью купировать проявления мальдигестии и мальабсорбции, однако длительный клинический эффект у таких пациентов возможен только при своевременной диагностике и адекватной терапии основного заболевания, приведшего к колонизации тонкой кишки толстокишечной флорой [3].

К существующим до недавнего времени консенсусам по методам диагностики СИБР Немецкого общества нейрогастромоторики (2005 г.), итальянской рабочей группы (2009 г.) и Американского общества гастроэнтерологии (2017 г.), в 2022 году было опубликовано европейское руководство по показаниям, эффективности и клиническому значению водородного и метанового дыхательных тестов у взрослых и детей, систематизировавшее научные данные полученные за прошедший пятилетний период. В этом же году, в нашей стране под руководством В.Т. Ивашкина вышли в свет Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых [1, 2, 4].

В документах отмечается значимость при постановке диагноза СИБР «золотого диагностического стандарта» – культурального исследования аспирата из проксимальных отделов тонкой кишки. Указана важность проведения оценки качественного микробиологического состава контаминирующей флоры, в котором зачастую преобладают, играющие ведущую роль в патогенезе СИБР, грамотрицательные анаэробные бактерии. Наравне с общими ограничениями данного метода исследования, инвазивностью, сложностями забора аспирата и последующего получения культуры микробиоты, в руководствах отмечается высокая чувствительность и специфичность методики как правило только в самых тяжелых случаях СИБР, с вовлечением верхних отделов тонкой кишки [2, 5].

При этом, в Европейском руководстве, в качестве порогового значения обсемененности кишечной микрофлорой принято  $>10^5$  колониеобразующих единиц (КОЕ) на мл, что входит в противоречие с Североамериканским консенсусом и Практическими рекомендациями Российской Федерации, указывающих на низкую валидность данного критерия и рекомендующих использовать в качестве порогового значения избыточного роста для СИБР  $\geq 1 \times 10^3$  КОЕ в мл аспирата поверхности слизистой оболочки [1, 2, 4].

Вторым не менее важным методом диагностики СИБР и дифференциальной диагностики СРК всеми практическими рекомендациями указывается дыхательный тест (ДТ), основанный на количественной оценке водорода ( $H_2$ ) и/или метана ( $CH_4$ )

в выдыхаемом воздухе, поступающего из просвета кишечника через системный кровоток.

В европейском руководстве отмечается, что  $H_2$ -ВДТ для диагностики СИБР, базируясь на принципе прироста продукции  $H_2$  в выдыхаемом воздухе при взаимодействии между углеводами и бактериями в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), стал наиболее востребованным исследованием в рутинной клинической практике. Однако, в значительной степени эта ситуация связана с простотой проведения, неинвазивностью и низкой стоимостью  $H_2$ -ВДТ, а не доказательной базой клинических исследований [4].

Показаниями к его проведению являются жалобы на вздутие, дискомфорт в животе, метеоризм и/или симптомы мальабсорбции в сочетании с отсутствием по результатам эндоскопического обследования и объективного осмотра данных о другой патологии, особенно на фоне сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск избыточного бактериального роста в тонкой кишке [1, 2].

Европейские коллеги по-прежнему рассматривают глюкозу и лактулозу оптимальными субстратами при диагностике СИБР. Тем не менее отмечают, что уровень контакта между этими углеводами и микробиотой кишечника, регистрируемый прибором у одного и того же пациента сильно зависит от их дозы, объема пробного завтрака, интенсивности всасывания, скорости ороекального транзита (ОЦТ) и выраженностью СИБР. Быстрая абсорбция глюкозы в двенадцатиперстной и тощей кишке ограничивает чувствительность теста, приводя к ложноотрицательным результатам при локализации избыточного бактериального роста в нижних отделах тонкого кишечника. И, наоборот, у пациентов с ускоренным ОЦТ, когда глюкоза за короткий период времени достигает толстой кишки, могут наблюдаться ложноположительные тесты [6].

При использовании невсасывающейся в ЖКТ лактулозы, прирост  $H_2$  в выдыхаемом воздухе происходит только за счет контакта пробного завтрака с микробиотой тонкого и толстого кишечника [7]. Однако, ранний пик продукции  $H_2$  во время проведения лактулозного  $H_2$ -ВДТ может быть следствием активности как бактерий тонкой кишки при СИБР, так и нормальной микрофлоры толстой кишки на фоне ускоренного ОЦТ. В связи с этим, для повышения диагностической точности исследования на СИБР, использование обоих субстратов рекомендуется сочетать с независимой оценкой ОЦТ (например, с проведением сцинтиграфии) [2, 8].

Указано на ключевое ограничение  $H_2$ -ВДТ при диагностике СИБР – высокую вариабельность ОЦТ в норме и при патологии, что часто приводит к гипердиагностике СИБР вне зависимости от используемого реактива и высокой вариативности результатов  $H_2$ -ВДТ с лактулозой при повторном тестировании [9]. В частности, ускоренный транзит по тонкой кишке характерный для СРК, затрудняет диагностику СИБР, поскольку ведет к раннему приросту уровня  $H_2$  в выдыхаемом воздухе. Для повышения

специфичности диагностики СИБР была предложена комбинация  $H_2$ -ВДТ с независимым измерением ОЦТ (обычно с помощью сцинтиграфии), позволяющая использовать в качестве положительного критерия теста пороговое значение в 5 ppm  $H_2$ , достигая большей чувствительности без ущерба для специфичности [2, 8].

Однако эксперты воздержались от рекомендаций использования сочетания  $H_2$ -ВДТ и сцинтиграфии в рутинной клинической практике из-за ограниченной доступности последней. При невозможности выполнить данное исследование, для дифференциальной диагностики СИБР и ускоренного ОЦТ, в консенсусе рекомендовано два варианта: (1) интерпретировать результаты с учетом исходной вероятности СИБР и (2) провести несколько исследований подряд и по результатам тестов решать целесообразность комбинированной оценки ОЦТ  $H_2$ ВДТ со сцинтиграфией, хотя на результаты последнего подхода может оказывать относительно высокая ежедневная изменчивость ОЦТ [2].

При этом экспертами не были освещены и оценены вопросы использования технеция в качестве детерминанты перорального транзита при СИБР, основная проблема использования которого заключалась в том, что положительным результатом в ранее проведенных исследованиях считалось поступление 5% радиоактивного изотопа или «головки меченого болюса» в слепую кишку, когда большая часть лактулозы все еще находилась в тонкой кишке и могла ферментироваться её флорой. Кроме того, не оценивался интервал между началом и пиком расщепления флорой толстой кишки поступившего субстрата, поэтому полученные результаты не позволяли достоверно оценить чувствительность и специфичность ДТ [10].

В целом рекомендация в Европейском консенсусе по проведению  $H_2$ -ВДТ в течение 120 минут, не отличается от таковой в Североамериканских рекомендациях, с поправкой на то, что в последних критерием положительного теста является повышение уровня  $H_2$  до 90 минуты, представлены только в сводной таблице рекомендации в отношении  $H_2$ ВДТ с глюкозой [2,4].

В Европейском консенсусе утверждается, что глюкозный  $H_2$ ВДТ обладает более высокой чувствительностью (62% против 52%), меньшей частотой ложноположительных результатов, и лучшей диагностической точностью (72% против 55%), чем лактулозный  $H_2$ ВДТ, при одинаковой специфичности обоих пробных углеводов (80 против 85%) и, при использовании в качестве положительного критерия, лактулозного  $H_2$ ВДТ на СИБР двойного пика прироста  $H_2$  [5].

Проведя краткий обзор доз глюкозы, используемых при диагностике СИБР, авторы консенсуса пришли к выводу, что в качестве пробного завтрака оптимальным для  $H_2$ ВДТ является растворенные 50 г реактива в 250 мл воды у взрослых и 2 г/кг (максимум 50 г), разведенных в 200-250 мл воды у

детей. Они скептически отнеслись к рекомендациям Североамериканского консенсуса, предложившего использовать 75 г глюкозы, основываясь на стандартах ВОЗ проведения теста толерантности к глюкозе при диагностике сахарного диабета и отсутствии сравнительных исследований различных доз глюкозы, указав, что такой объем реактива увеличивает число ложноположительных результатов [2, 6].

Данный вывод был сделан на основании одного ретроспективного исследования 535 результатов  $H_2$ ВДТ, из которых только 139 проводились в комбинации с сцинтиграфией. При этом в качестве пробного завтрака использовалось 80 г глюкозы, растворенных в 300 мл воды, а пороговым значением положительного теста служил прирост  $H_2$  на 15 p.p.m. на 90 минуте. А отсутствие до настоящего времени сравнительных исследований разных доз глюкозы при  $H_2$ ВДТ ставит под сомнение эту рекомендацию [2, 4].

В случае лактулозы было предложено использовать 10-25 г дисахарида у взрослых и 10-20 г у детей, разведенных в 100-200 мл воды, не вызывающие чрезмерного ускорения ОЦТ. Необходимо отметить, что в Североамериканском консенсусе по этой же причине рекомендуемая доза лактулозы составляет 10 г. В качестве аргумента использования более высоких доз лактулозы говорится о повышении чувствительности из-за увеличения продукции  $H_2$  и возможности оценить непереносимость углеводов, так как лактулоза является представителем FODMAP. Также параллельно оценке уровня  $H_2$  в выдыхаемом воздухе рекомендуется фиксация времени возникновения жалоб на вздутие живота, боли или диарею для анализа связи ферментации углеводов с клинической картиной больных СРК [11].

Критерием положительного  $H_2$ ВДТ на СИБР как с глюкозой, так и лактулозой предложен однократный «ранний» пик повышения на 10-12 ppm продукции  $H_2$  до поступления пробного завтрака в слепую кишку. При этом, прием лактулозы может привести к появлению «раннего» пика с прогрессирующим увеличением экскреции  $H_2$  по мере поступления субстрата в толстую кишку или к двум отдельным пикам  $H_2$ : первому «раннему» связанному с активностью микрофлоры тонкого кишечника, второму «позднему», который указывает на бактериальный метаболизм в толстой кишке [2].

Необходимо отметить, что в Европейском консенсусе выбор порогового значения сделан в ущерб специфичности  $H_2$ -ВДТ, что наглядно демонстрируется в исследовании Erdogan et al. по определению оптимальных пороговых значений  $H_2$ ВДТ с глюкозой (75 г) при диагностике СИБР в сравнении с микроскопией и культуральным исследованием аспирата двенадцатиперстной кишки (с пороговыми значениями положительного теста:  $\geq 10^3$  КОЕ/мл и  $\geq 10^5$  КОЕ/мл). Несмотря на более низкую чувствительность, в качестве положительного критерия СИБР, повышение уровня  $H_2$  на 20 p.p.m. по сравне-

нию с 12 р.р.т., при обеих степенях обсемененности (при  $\geq 10^3$  КОЕ/мл: 32 против 42%, при  $\geq 10^5$  КОЕ/мл: 48 против 64%), имело более высокую специфичность (при  $\geq 10^3$ -90 против 81%; при  $\geq 10^5$  КОЕ/мл – 86% против 78%, соответственно) [4, 10].

Рекомендации о клинической значимости двух отдельных пиков  $H_2$  носят достаточно обобщенный характер, поскольку игнорируют исследование George et al. на 740 пациентах с гастропарезом, использовавшее в качестве положительного критерия двойной пик  $H_2$  и не выявившее корреляционной связи между положительным результатом на СИБР и абдоминальными жалобами во время исследования и результаты последующего графического моделирования распределения средних уровней  $H_2$  более чем 15000 результатах лактулозного  $H_2$ -ВДТ, не обнаружившего формирования кривых с двойным пиком, что не позволило включить данный показатель в положения Североамериканского консенсуса в качестве диагностического маркера СИБР [4, 10].

В отношении оценки уровня  $CH_4$  в выдыхаемом воздухе указано только, что она может повысить эффективность  $H_2$ -ВДТ при диагностике СИБР, а у пациентов с преобладанием продукции  $CH_4$  СИБР чаще проявляется жалобами на вздутие живота в комбинации с запорами, выраженность которых может коррелировать с уровнем  $CH_4$  в выдыхаемом воздухе [2].

Большой раздел консенсуса посвящен особенностям ОЦТ при проведении  $H_2$ -ВДТ. Указывается, что время между приемом внутрь неабсорбируемого ферментируемого углевода (лактоза, инулин) и началом прироста концентрации  $H_2$  в выдыхаемом воздухе можно использовать для оценки ОЦТ, при условии, что расщепление тестового завтрака микробиотой происходит в толстой кишке, а количество бактерий в тонкой кишке не превышает нормы.

В то же время результаты клинических исследований не позволили экспертам, работавшим над созданием Североамериканского консенсуса, рекомендовать в данной ситуации использование лактулозного  $H_2$ -ВДТ из-за повышения скорости транзита по кишечнику на фоне приема лактулозы, сочетающейся с низкой воспроизводимостью и широкой вариабельностью результатов  $H_2$ -ВДТ у здоровых добровольцев [2].

В общих чертах команда разработчиков описала методики измерения ОЦТ с помощью  $H_2$ -ВДТ, однако из-за отсутствия по ним данных сравнительных исследований, решила воздержаться от конкретных рекомендаций для этого раздела руководства. Результаты оценки ОЦТ  $H_2$ -ВДТ с лактулозой коррелируют со временем прохождения бария, скинтиграфией или магнитно-резонансной томографией. Аналогичные результаты, по данным экспертов, получены для  $H_2$ -ВДТ с инулином или смешанным пробным завтраком, содержащим печеные бобы, в сравнении с  $^{13}C$ -ДТ с лактозой или с временем поступления радиоактивного маркера в слепую киш-

ку [2, 12].

Сделан акцент на состояния, сопровождающиеся как ускоренным ОЦТ, например, у больных СРК с диареей, частичной гастрэктомией, постваготомической диареей и гипертиреозом, так и замедленный ОЦТ, чаще у пациентов с депрессией, запором, СРК с запором, акромегалией, диабетом, беременностью, холецистэктомией, ожирением, циррозом печени, склеродермией, желчекаменной болезнью и постхолецистэктомическим синдромом. При этом ОЦТ у больных СРК с диареей, по данным скинтиграфии, может составлять 15 и менее минут, а жидкая пища, содержащая лактулозу или глюкозу, при ускоренном ОЦТ может поступать в толстую кишку значительно ранее полуторачасового интервала.

Отмечена возможность применения  $H_2$ -ВДТ для оценки влияния лекарственной терапии на ОЦТ в связи с способностью некоторых лекарственных препаратов (мизопростол, эритромицин, метоклопрамид, пароксетин, цизаприд, и пруклоприд) ускорять или снижать (лоперамид, ритодрин, дофамин, масло мяты перечной, имипрамин, н-бутилскополамин) ОЦТ [2].

Хотя изменения ОЦТ были продемонстрированы при самых разных состояниях, четких клинических показаний для их оценки  $H_2$ -ВДТ в рутинной практике представлено не было. Поэтому метод рекомендовался только для решения конкретных клинических вопросов, таких как исключение генерализованных нарушений моторики, решения вопросов о субтотальной колэктомии при резистентных запорах или научных исследований.

Описывая влияние на скорость ОЦТ и воспроизводимость  $H_2$ -ВДТ консистенции (твердая и жидкая) и типа пробного завтрака, вида и количества неабсорбируемого углевода, рекомендуется использовать твердые пищевые продукты, имеющие более длительный период ОЦТ и лучшую воспроизводимость по сравнению с жидкими пробными завтраками. Эти рекомендации подтверждаются наблюдением за здоровыми добровольцами, когда при некалорийном жидком пробном завтраке с лактулозой ОЦТ составляет от 40 до 170 минут, а при использовании инулина с калорийной пищей увеличивается до 420-570 минут [2].

У взрослых с целью оценки ОЦТ рекомендуется прием 10-20 г лактулозы, растворенной в 100 мл воды, при этом отсутствуют указания по выбору конкретной дозы дисахарида из данного диапазона с учетом их влияния на моторику ЖКТ. В педиатрической практике для оценки ОЦТ рекомендовано применение 10 г лактулозы, растворенных в 20 мл (50% раствор) – 100 мл (10% раствор) воды. Допускается применение и большего количества (до 30 г) лактулозы, которое по мнению участников консенсуса может сопровождаться более выраженным приростом  $H_2$  в выдыхаемом воздухе, повышением чувствительности  $H_2$ -ВДТ, хотя и будет приводить к ускорению времени транзита по тонкой кишке и увеличению вариабельности ОЦТ [13].

В качестве альтернативы осмотически активной лактулозе предложено использовать менее влияющий на ОЦТ инулин в дозе 5 г с пробным завтраком в виде блинов калорийностью 330 ккал или 400 мл раствора для энтерального питания [2, 13].

Взятие проб воздуха рекомендуется проводить до начала исследования, а затем каждые 10-15 минут, по крайней мере, в течение 240 минут после приема углеводов или до тех пор, пока не зарегистрируется прирост  $H_2$  в выдыхаемом воздухе на 3, 5 либо 10 ppm от исходного уровня, сохраняющийся или увеличивающийся в двух последующих пробах. Отмечено, что ранние  $H_2$ -пики, ошибочно интерпретирующиеся как ускоренный ОЦТ, могут обуславливаться ферментативной активностью микробиоты ротовой полости, поступлением остатков химуса от предыдущего приема пищи из дистальных отделов подвздошной кишки в толстую или СИБР [2, 4].

Подытоживая данный обзор, необходимо сказать о высокой значимости Европейского консенсуса применения водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологической практике в оказании высокоспециализированной медицинской помощи пациентам с подозрением на мальабсорбцию, непереносимость углеводов, изменение ОЦТ и СИБР. В процессе его формирования участвовали представители всех регионов Европы и специалисты, представляющие европейские научные сообщества, были оценены имеющиеся данные с учетом региональных особенностей рутинной клинической практики и системы здравоохранения. Однако рекомендации в данном руководстве формулировались и принимались не только путем признания позиций большинством участников, основываясь на позициях доказательной медицины, но и, в связи со значительным недостатком результатов клинических исследований, клинического опыта отдельных специалистов.

В дальнейшей перспективе, для совершенствования методики  $H_2$ -ВТ при диагностике СИБР, требуется фокусировка исследований на определении оптимальных субстратов, используемых для теста, диагностических критериев, комбинации дыхательных тестов с независимым измерением ОЦТ, сравнении  $H_2$ -ВТ с новыми перспективными методами микробиологического анализа кишечного содержимого. Учитывая ограничения  $H_2$ -ВТ, есть надежда, что современные технологические разработки позволят улучшить диагностику СИБР.

### Литература

1. Пвашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.П. и соавторы. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(3):68-85. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-3-68-85>;
2. Hammer H.F., Fox M.R., Keller J. et al. European H<sub>2</sub>-CH<sub>4</sub>-breath test group. *European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric*

- Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. United European Gastroenterol J.* 2022 Feb;10(1):15-40. doi: 10.1002/ueg2.12133;
3. Quigley E.M.M., Murray J.A., Pimentel M. *AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: expert review. Gastroenterology*. 2020;159:1526-32. 10.1053/j.gastro.2020.06.09;
4. Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. *Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. Am J Gastroenterol.* 2017 May;112(5):775-784. doi: 10.1038/ajg.2017.46;
5. Khoshini R., Dai S.C., Lezcano S., Pimentel M. *A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. Dig Dis Sci.* 2008;53:1443-54. 10.1007/s10620-007-0065-1;
6. Lin E.C., Massey B.T. *Scintigraphy demonstrates high rate of false-positive results from glucose breath tests for small bowel bacterial overgrowth. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:203-8. 10.1016/j.cgh.2015.07.032;
7. Saad R.J., Chey W.D. *Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy. Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1964-72;quiz e1119-1920. 10.1016/j.cgh.2013.09.05;
8. Zhao J., Zheng X., Chu H. et al. *A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients. Neuro Gastroenterol Motil.* 2014;26:794-802. 10.1111/nmo.12331;
9. Yao C.K., Tuck C.J., Barrett J.S., et al. *Poor reproducibility of breath hydrogen testing: implications for its application in functional bowel disorders. United European Gastroenterol J.* 2017;5:284-92. 10.1177/2050640616657978;
10. Клярцкая И.А., Кривой В.В., Псыкова И.А., Цапак Т.А. *Актуальные вопросы проведения и оценки результатов водородных дыхательных тестов в положениях современных консенсусов. Крымский терапевтический журнал.* 2019, №2, с 5-10;
11. Schindler V., Giezendanner S., Butikofer S. et al. *Differentiation of functional gastrointestinal disorders from healthy volunteers by lactulose hydrogen breath test and test meal. J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34:843-51. 10.1111/jgh.14551
12. Geboes K.P., Luybaerts A., Rutgeerts P., Verbeke K. *Inulin is an ideal substrate for a hydrogen breath test to measure the oro-caecal transit time. Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:721-9. 10.1046/j.1365-2036.2003.01750.x
13. Geboes K.P., Luybaerts A., Rutgeerts P., Verbeke K. *Inulin is an ideal substrate for a hydrogen breath test to measure the oro-caecal transit time. Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:721-9. 10.1046/j.1365-2036.2003.01750.x

# Применение искусственного интеллекта в видеокапсульной эндоскопии

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди

## The use of artificial intelligence in video capsule endoscopy

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, видеокапсульная эндоскопия, свёрточная нейронная сеть, диагностика

### Резюме

#### Применение искусственного интеллекта в видеокапсульной эндоскопии

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди

Искусственный интеллект (ИИ) всё шире применяется в диагностике различных видов патологии. Одним из приоритетных его приложений считается обработка результатов видеокапсульной эндоскопии. Поскольку ручное считывание видеозаписей капсульной эндоскопии – трудоёмкий и сложный процесс, для его автоматизации сейчас разрабатываются программные алгоритмы. За последнее десятилетие развитие свёрточной нейронной сети (СНС) позволило с помощью искусственного интеллекта диагностировать множественные поражения желудочно-кишечного тракта. Резко повысилась точность и чувствительность распознавания видеоряда. Однако имеются и сложности во внедрении искусственного интеллекта в повседневную практику медицинских учреждений. К ним относятся трудности при валидации заключений, полученных с помощью свёрточной нейронной сети и проблемы в характеристике реальных изображений капсульной эндоскопии. Сегодня технологии с применением искусственного интеллекта могут использоваться в качестве вспомогательного метода в капсульной эндоскопии, однако есть все основания думать, что в ближайшем будущем она эффективно сократит время анализа видеоряда и в конечном итоге станет полноценной системой диагностики заболеваний ЖКТ в видеокапсульной эндоскопии.

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». kliga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Мошко Юрий Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: crimtj@mail.ru

**Кривой Валерий Валентинович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: valeriy-krivuy@mail.ru

**Иськова Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». Iginasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Максимова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Стилиди Елена Игоревна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Ключевые слова: искусственный интеллект, видеокапсульная эндоскопия, свёрточная нейронная сеть, диагностика.

## Abstract

### The use of artificial intelligence in video capsule endoscopy

*I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi*

Artificial intelligence (AI) has revolutionized the medical diagnostic process for various diseases. Since the manual reading of capsule endoscopy videos is a time-intensive, error-prone process, computerized algorithms have been introduced to automate this process. Over the past decade, the evolution of the convolutional neural network (CNN) enabled AI to detect multiple lesions simultaneously with increasing accuracy and sensitivity. Difficulty in validating CNN performance and unique characteristics of capsule endoscopy images make computer-aided reading systems in capsule endoscopy still on a preclinical level. Although AI technology can be used as an auxiliary second observer in capsule endoscopy, it is expected that in the near future, it will effectively reduce the reading time and ultimately become an independent, integrated reading system.

Keywords: artificial intelligence, wireless capsule endoscopy, convolutional neural network, computer-aided reading, small bowel imaging

Применение искусственного интеллекта (ИИ) в здравоохранении расширяется стремительными темпами. Врачу необходимо быстро получать и анализировать обширную медицинскую информацию в течение ограниченного времени. В связи с быстро развивающимися диагностическими методами её интерпретация требует всё более высокой квалификации специалистов.

Одним из перспективных приложений ИИ в медицине сегодня является применение его для анализа данных видеокапсульной эндоскопии.

Известно, что традиционная эндоскопическая диагностика поражений желудка, тонкой и толстой кишки сопряжена с техническими сложностями и даже рисками. Например, колоноскопия способна достичь только терминального отдела подвздошной кишки, также она представляет собой технически сложную и дорогостоящую процедуру, которая может вызвать серьёзные осложнения, включая перфорацию и кровотечение. Полная колоноскопия не всегда достижима из-за технических трудностей (до 15% случаев), плохой подготовки кишечника (16,9% случаев) или непереносимости процедуры пациентом (11,1% среди мужчин и 18,4% среди женщин, соответственно).

Компьютерная томографическая колоноскопия (КТК) является альтернативным традиционной эндоскопии, менее инвазивным способом обследования кишечника. Тем не менее, если этим методом выявлены признаки, подозрительные на патологию толстой кишки, то после КТК приходится обязательно проводить дополнительное колоноскопическое исследование. Это является важным фактором, ограничивающим возможности КТ-колоноскопии в качестве альтернативы традиционной колоноскопии.

С тех пор, как в 2001 г. впервые был применён метод видеокапсульной эндоскопии [20], он стал прорывом в диагностике заболеваний тонкой кишки. Средняя длина тонкой кишки у взрослых со-

ставляет около 600 см. Протяжённость слизистой оболочки, которую можно осмотреть с помощью эндоскопа, составляет лишь её малую часть. До сих пор не существует инструментального метода, который мог бы считаться «золотым стандартом» для диагностики поражений тонкой кишки. Различные диагностические методы, от традиционной баллонной энтероскопии до новейшей моторизованной энтероскопии, которые используются в условиях практического здравоохранения имеют как свои преимущества, так и существенные недостатки.

Баллонная энтероскопия имеет такие достоинства, как возможность взятия биопсии ткани и выполнять эндоскопическое лечение, но она требует высокой квалификации врача и большого количества времени. Недавно была представлена моторизованная спиральная энтероскопия (PowerSpiral, Olympus, Токио, Япония), позволяющая глубже исследовать тонкую кишку. Моторизованная спиральная энтероскопия (NMSE) — это устройство, в котором спиральный энтероскоп снабжён встроенным мотором, что позволяет существенно сократить время, требуемое для проведения спиральной энтероскопии. Блок управления спиральным энтероскопом регулирует направление и скорость вращения спирального сегмента. Кроме того, моторизованная спиральная энтероскопия может выполняться одним специалистом.

Компьютерно-томографическая энтерография имеет ограничения, такие, как необходимость введения контраста, рентгеновское облучение, низкая способность к диагностике мелких новообразований и воспалительных процессов, которые находятся на ранней стадии развития.

Магнитно-резонансная энтерография (МР-энтерография) является многообещающей альтернативой другим методам диагностики, но она пока слишком дорога, чтобы её можно было использовать для скрининга патологии тонкой кишки во всех странах мира.

В отличие от всех перечисленных методов диагностики тонкой кишки, ВКЭ имеет лишь несколько противопоказаний, таких, как кишечная непроходимость, затруднённое глотание и детский возраст. Он может точно распознавать поражения гораздо более удобным для пациента способом, поэтому во многих современных клинических рекомендациях предлагается использовать ВКЭ при множестве различных показаний, включая необъяснимые неясные желудочно-кишечные кровотечения, болезнь Крона тонкой кишки и новообразования тонкой кишки.

Интерпретация и диагностика изображений ВКЭ в значительной степени зависят от способностей врача-эндоскописта и требуют длительного времени. ВКЭ при обследовании только одного пациента содержит примерно 8-10 часов видео и от 50 000 до 70 000 изображений, на которых может наблюдаться только одно или два представляющих диагностический интерес поражения. Из-за ограничений человеческой концентрации неизбежна возможность значительных ошибок. Известно, при интерпретации данных ВКЭ врачи допускают значительный процент промахов: 5,9% для сосудистых поражений, 0,5% для язв и 18,9% для новообразований [14].

Из-за низкой согласованности эндоскопических заключений при ВКЭ среди разных врачей, видеокапсульная эндоскопия является идеальным объектом приложения возможностей систем искусственного интеллекта, который способен помочь врачам идентифицировать различные виды патологии тонкой кишки [15]. В настоящее время в комплексах для ВКЭ используются различные коммерческие системы машинного обучения [16,17], в том числе Quick-View [18] (Medtronic, Миннеаполис, США), индикатор подозрения на кровь [19] (Medtronic) и ExpressView [20] (Intromedic, Сеул, Южная Америка). Однако они пока мало пригодны для распознавания образцов и ещё не достигли стадии обеспечения надёжных классификаций поражений из-за своей недостаточной точности [21]. Здесь мы представляем исследования ИИ на основе СНС различных поражений, которые могут быть диагностированы с помощью ВКЭ (Табл. 1, Табл. 2).

Сегодня принято считать, что видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) – это та отрасль эндоскопии, которая может получить наибольшую пользу от внедрения искусственного интеллекта для распознавания образцов. Эндоскопистам известно, что анализ видео, полученного при видеокапсульной эндоскопии — это весьма утомительная работа. Кроме того, процесс распознавания образцов при видеокапсульной эндоскопии человеком («ручное распознавание») часто подвержен ошибкам, поскольку требует большого времени и опыта.

С тех пор, как была разработана методика глубокого обучения нейросети, активизировались исследования по применению ИИ в медицине. Однако, даже учитывая большой прогресс, наблюдаемый за последнее десятилетие, этот метод ещё не внедрён

в повседневную клиническую практику. В нашей статье мы попытались обобщить новейшую информацию о текущем состоянии этой технологии, включая анализ возможностей наиболее широко используемых свёрточных нейронных сети. Наша статья также рассматривает отдельные аспекты истории использования свёрточных нейронных сетей (СНН) в медицине, возможности ИИ в автоматизированной оценке качества подготовки кишечника и новые алгоритмы обнаружения множественных поражений слизистой оболочки при видеокапсульной эндоскопии в режиме реального времени с помощью искусственного интеллекта.

## История искусственного интеллекта

Раньше считалось, что интеллект присущ только людям. Искусственный интеллект (ИИ) определяется как возможность компьютерных устройств выполнять творческие функции, которые традиционно считаются прерогативой человека [1], с которым тесно связаны наука и технология создания интеллектуальных машин, особенно интеллектуальных компьютерных программ [2].

Искусственный интеллект, который сейчас используется в медицине, использует алгоритмы и программное обеспечение для аппроксимации человеческих знаний при анализе сложных медицинских данных. Одной из задач приложений, связанных с медициной, является анализ взаимосвязи между методами профилактики или лечения и результатами лечения пациентов. Например, разработаны и испытаны на практике программы искусственного интеллекта, которые проводят диагностику болезней, разработку протоколов лечения, подбор лекарственных средств и наблюдение за пациентом. Здравоохранение сегодня стало одной из приоритетных областей инвестирования в ИИ [3].

## Перспективные сферы применения ИИ в медицине

1) приложения и программные продукты для распознавания медицинских изображений (снимков МРТ, заключений УЗИ, кардиограмм, результатов компьютерной томографии);

2) разработка новых лекарственных препаратов (анализ, изучение эффективности препаратов, исследование вирусов и поиск эффективных вакцин);

3) использование технологий машинного обучения в сфере протезирования (интеллектуальные системы разрабатывают удобные протезы с учётом анатомических особенностей конкретного пациента);

4) приложения для удалённой помощи пациенту, особенно популярные в Великобритании, с их помощью врачи общей практики могут в удалённом режиме дать рекомендации для лечения простудных болезней или других состояний, не угрожающих жизни больного;

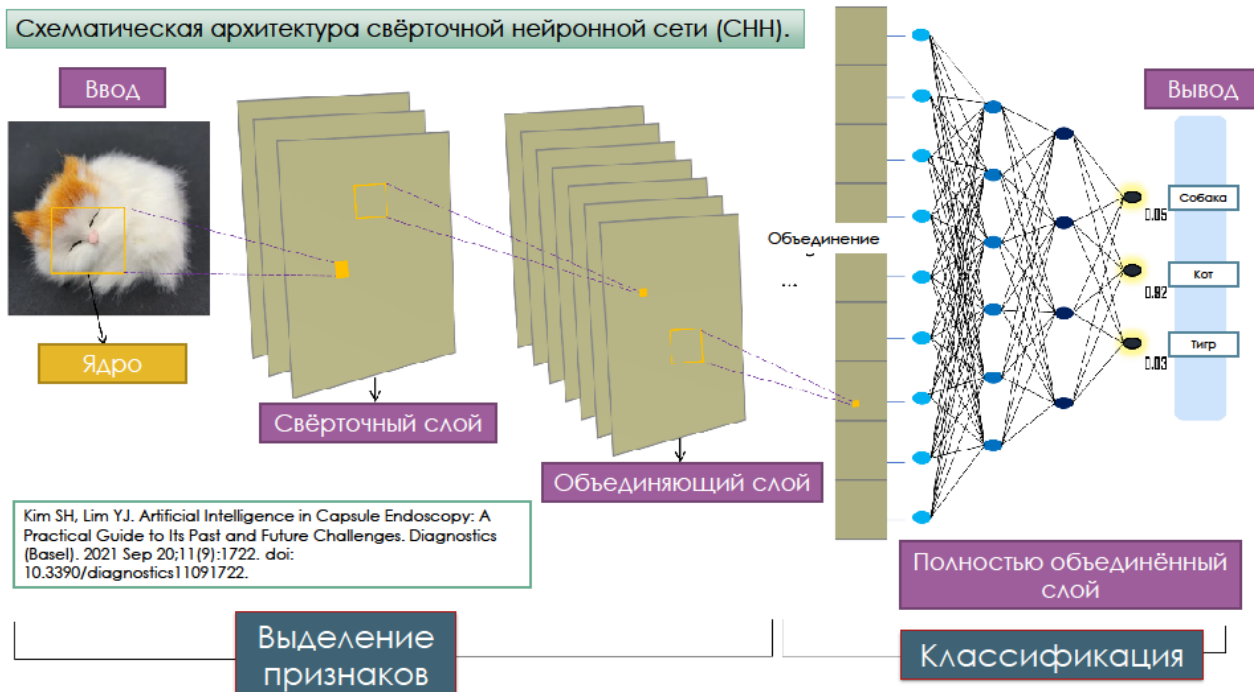


Рис. 1. Схематическая архитектура свёрточной нейронной сети (СНН).pdf

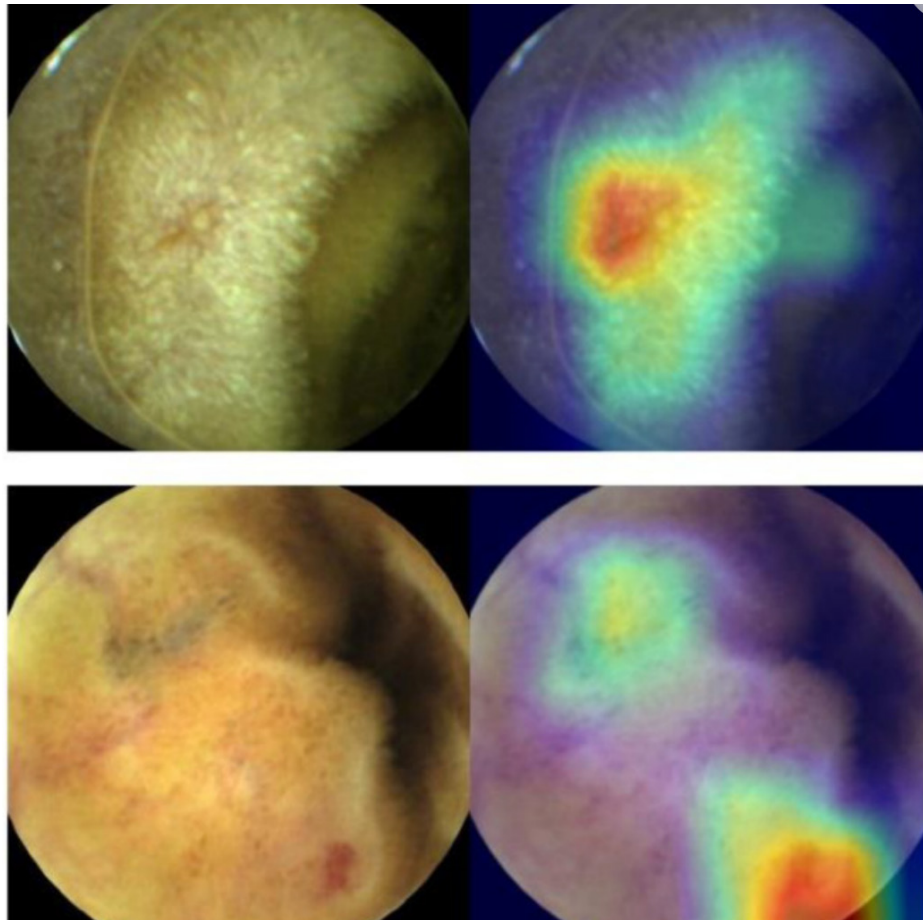


Рис. 2. (А) Эрозия с центральным углублением слизистой оболочки выделена красным цветом. (В) Одновременное обнаружение как эрозии, так и заметной сосудистой сети [45].

5) стартапы по лечению раковых заболеваний (например, SOPHiA AI — приложение по диагностике рака, привлёкшее 30 млн долларов инвестиций, умеющее анализировать клиническую картину состояния пациента и предлагать эффективную схему лечения)[4].

Ряд крупных компаний занимается исследованиями в области искусственного интеллекта. Компания IBM разрабатывает системы в области лечения онкологии. Также она проводит совместную работу с Джонсон & Джонсон в области исследования и лечения хронических заболеваний [5]. Корпорация Microsoft участвует в разработке новых лекарств и методов лечения рака. Этот проект включает в себя анализ изображений опухолей, полученных при медицинских обследованиях, а также математический анализ развития клеток [6].

Платформа DeepMind компании Google используется Национальной службой здравоохранения Великобритании, чтобы обнаружить определённые риски для здоровья на основе данных, собранных через мобильные приложения. Другой проект Google включает в себя анализ медицинских изображений, полученных при обследовании пациентов, для разработки алгоритмов «компьютерного зрения» для обнаружения раковых тканей [7].

Корпорация Intel разрабатывает программы с применением искусственного интеллекта, которые определяют пациентов, входящих в группу риска, и предлагают для каждого из них персональный вариант лечения [8].

Компания Medtronic совместно с IBM разрабатывают компьютерную программу для людей, страдающих сахарным диабетом. Эта программа будет способна прогнозировать возможность критиче-

ского снижения уровня сахара в крови за 3 часа до наступления этого события. Программа обучена с использованием данных, полученных с глюкометров и инсулиновых помп от 600 анонимных пациентов. Отслеживать своё здоровье больные смогут с помощью специального приложения и носимых медицинских устройств [9].

Большой интерес проявлен рядом компаний к разработкам систем искусственного интеллекта, применяемым в реанимации пациентов с заболеваниями сердца.

Не вызывает сомнений, что искусственный интеллект будет играть большую роль в различных областях гастроэнтерологии и гастроинтестинальной эндоскопии. Эндоскопические исследования, такие как эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и колоноскопия, основаны на визуальном обнаружении патологических образований врачом-эндоскопистом. Усовершенствованные с помощью искусственного интеллекта эндоскопические методы могут помочь эндоскопистам быстрее выявлять заболевания, определять их тяжесть и находить «слепые» зоны при осмотре. Уже первые испытания систем искусственного интеллекта по анализу изображений раннего рака желудка, полученных в результате традиционной ЭГДС, показали чувствительность метода, близкую к показателям заключений экспертов-эндоскопистов [10].

## Понятие о машинном обучении

Одним из важнейших методов подготовки искусственного интеллекта к его практическому использованию является машинное обучение (МО) [11]. Машинное обучение – это класс методов ис-

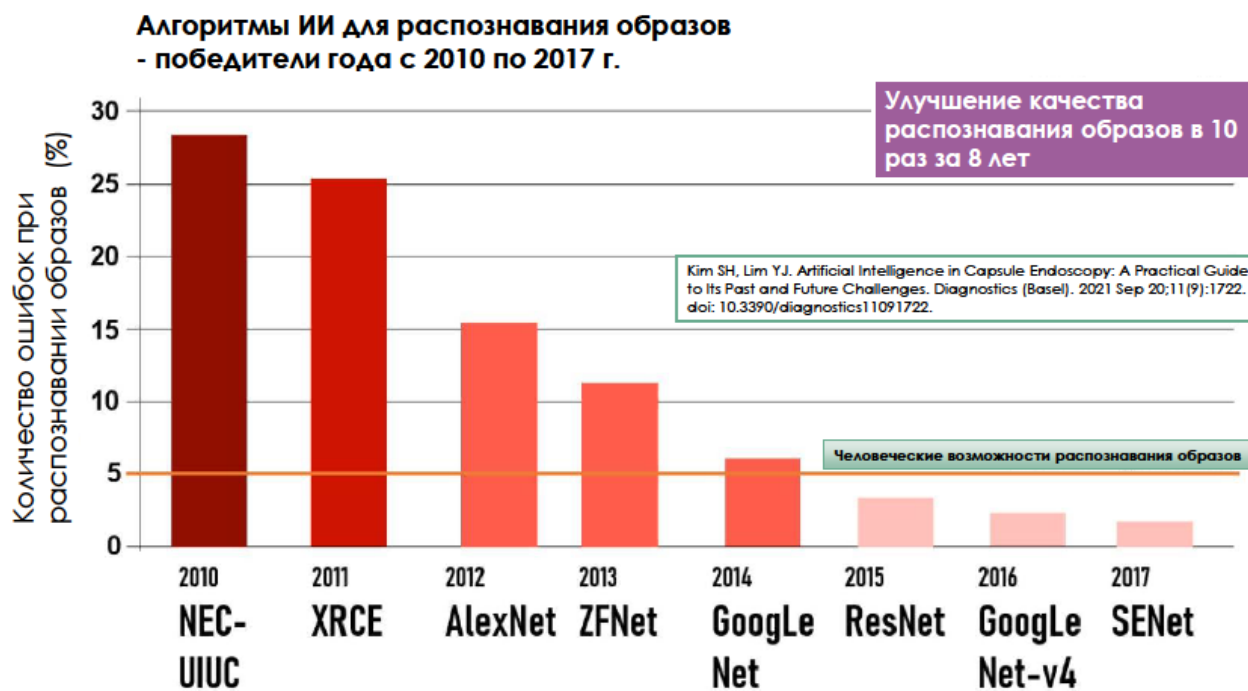


Рис. 3. Улучшение качества распознавания образов с помощью искусственного интеллекта

кусственного интеллекта, характерной чертой которых является не прямое решение задачи, а обучение за счёт применения решений множества сходных задач. Для построения таких методов используются средства математической статистики, численных методов, математического анализа, методов оптимизации, теории вероятностей, теории графов, различные техники работы с данными в цифровой форме [12]. Машинное обучение – это наука о разработке алгоритмов и статистических моделей, которые компьютерные системы используют для выполнения задач без явных инструкций, полагаясь вместо этого на шаблоны и логические выводы. Компьютерные системы используют алгоритмы машинного обучения для обработки больших объёмов статистических данных и выявления шаблонов данных. Так искусственный интеллект получает возможность более точно прогнозировать результаты на основе заданного набора входных данных. Например, специалисты по работе с данными могут обучить медицинское приложение диагностировать рак по рентгеновским изображениям на примере миллионов отсканированных снимков и получить возможность ставить правильный диагноз конкретному больному. Распространение носимых датчиков и устройств породило значительный объём данных о различных патологических процессах. Программы машинного обучения могут анализировать эту информацию и помогать врачам в диагностике и лечении в режиме реального времени. Исследователи машинного обучения разрабатывают программы, которые обнаруживают раковые опухоли и диагностируют глазные заболевания, что значительно повышает качество оказания медицинской помощи. Например, компания Cambia Health Solutions использовала машинное обучение AWS для поддержки стартапов в области здравоохранения с целью автоматизации и персонализации лечения беременных женщин [13].

Метод машинного обучения можно грубо разделить на контролируемые и неконтролируемые. Обучение с учителем — это метод обучения по размеченным данным, то есть по имеющемуся правильному ответу. Напротив, неконтролируемые

методы представляют собой метод автоматической кластеризации похожих данных на основе общих черт. Иногда обучение без учителя используется в качестве основного метода для определения подходящих функций для последующего обучения с учителем.

Среди технологий машинного обучения выделяется инструмент, называемый искусственные нейронные сети (ИНС) — это метод, вдохновлённый нейроанатомией мозга. McCulloch и Pitts впервые предложили эту концепцию в 1943 г. [14]. Она организована подобно нейронам в нашем мозгу, где каждый нейрон представляет собой вычислительную единицу, и все нейроны связаны между собой, образуя сложную сеть. Через некоторое время появилась теория обучения, которая могла активировать синапсы между определёнными нейронами, а также избирательно усиливаться, аналогично живому мозгу. В 1958 году Фрэнком Розенблатом был разработан перцептрон — математическая и компьютерная модель восприятия информации мозгом (кибернетическая модель мозга), впервые реализованная в виде электронной машины «Марк-1» в 1960 году. Перцептрон стал одной из первых моделей нейросетей, а «Марк-1» — первым в мире нейрокомпьютером [15].

### Свёрточные нейронные сети – один из основных инструментов анализа изображений в медицине

Свёрточная нейронная сеть (англ. convolutional neural network, CNN) — специальная архитектура искусственных нейронных сетей, предложенная Яном Лекуном в 1988 году [16]. Она предназначена для эффективного распознавания образов [17] и принадлежит к категории систем глубокого обучения (англ. deep learning). CNN использует некоторые особенности работы зрительной коры человека [18], в которой были открыты так называемые простые клетки, реагирующие на прямые линии под разными углами, и сложные клетки, реакция которых связана с активацией определённого набора простых клеток. Для её обучения чаще всего используется

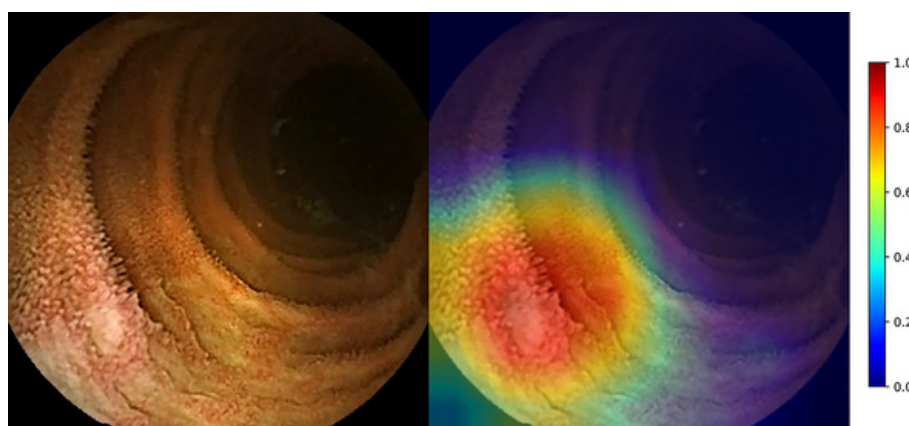


Рис. 4. Картирование воспалённой слизистой кишки искусственным интеллектом [52]

Системы искусственного интеллекта (ИИ) и связанные с ними функции в гастроэнтерологии.

Категории систем ИИ	Области помощи
Технические	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Руководство по объему введения колоноскопа</li> </ul>
Обнаружение (CADe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обнаружение полипов</li> <li>• Обнаружение кровотечения</li> </ul>
Диагностика (CADx)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ранняя идентификация рака</li> <li>• Стадирование рака (оценка глубины инвазии)</li> <li>• Характеристика или классификация полипов</li> <li>• Диагностика нормальной или воспаленной слизистой оболочки при ВЗК</li> <li>• Прогноз заболевания ЖКТ по данным пациентов</li> </ul>
Терапевтический	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Разграничение поражения</li> <li>• Помощь в принятии терапевтических решений (например, дополнительная хирургическая резекция после эндоскопической резекции при злокачественных новообразованиях)</li> <li>• Стратификация риска, прогнозирование результатов и потенциальная потребность в терапевтическом вмешательстве (при желудочно-кишечном кровотечении)</li> </ul>

метод обратного распространения ошибки.

Работа свёрточной нейронной сети обычно интерпретируется как переход от конкретных особенностей изображения к более абстрактным деталям, и далее к ещё более абстрактным деталям вплоть до выделения понятий высокого уровня. При этом сеть самонастраивается и сама вырабатывает необходимую иерархию абстрактных признаков (последовательности карт признаков), отфильтровывая маловажные детали и выделяя существенные.

Модели СНС широко применяются для анализа медицинских изображений в различных сферах здравоохранения. Автоматическое распознавание изображений с помощью свёрточных нейронных сетей в области медицинской визуализации исследовалось в нескольких медицинских специальностях, таких как радиология, неврология, ортопедия, гистология и гастроэнтерология.

СНС является большим шагом вперёд в анализе диагностических изображений в области медицинской визуализации. Свёрточная нейронная сеть может распознавать шаблоны на изображениях. В отличие от моделей предыдущего машинного обучения, этот алгоритм отвечает за извлечение признаков изображения и выполняет весь процесс распознавания самостоятельно, вплоть до классификации изображений с помощью одной модели [19]. Если имеется изображение и выходные данные, которые нужно классифицировать, то алгоритм с хорошей производительностью может быть легко реализован без дополнительной ручной работы. Кроме того, его структура помимо простой классификации изображений, может использоваться для обнаружения и сегментации изображений, поэтому она стала важной технологией для глубокого обучения искусственного интеллекта в тех областях медицины, которые требуют распознавания большого количества изображений.

## Применение искусственного интеллекта для распознавания определённых видов патологии ЖКТ

### Желудочно-кишечное кровотечение

На раннем этапе исследований применения нейросетей в диагностике поражений слизистой, наибольший интерес исследователей привлекла возможность применять автоматическую диагностику кровотечений. Впервые возможности искусственного интеллекта в диагностике гастроинтестинальных кровотечений были продемонстрированы на свёрточной нейронной сети AlexNet исследователями из Гонконга, Xiao et al. в 2016 году [21]. Для обучения нейросети они использовали 8200 обучающих изображений, и в результате получили чувствительность 99,2% и прогностическую ценность распознавания 99,9%. На Международной конференции IEEE (IEEE — крупнейшая в мире техническая профессиональная организация, занимающаяся развитием технологий) в 2017 году Li et al. сообщили о результатах исследования, сравнивающего производительность и вычислительную сложность в диагностике кровотечений четырёх архитектур нейросетей: LeNet, AlexNet, GoogLeNet и VGG-Net [22]. Нейросеть AlexNet оказалась наиболее эффективной по производительности и вычислительным параметрам, её чувствительность достигала 98,9%. Большое значение здесь имело качество медицинских изображений. Например, распознавание изображений, имеющих низкую яркость или контраст, была низкой, а пузырьки воздуха в кишке приводили к ложной диагностике кровотечений этой нейросетью. Другие архитектуры свёрточных нейронных сетей, такие как MobileNet, в 2021 году также были проверены на распознавание изображений кишечных кровотечений, и показали аналогичные результаты [23].

### *Распознавание ангиэктазий*

Ангиэктазия представляет собой очаговое скопление расширенных сосудов в слизистой оболочке и подслизистой оболочке стенки кишечника, которое может приводить к развитию тонкокишечного кровотечения. В 2019 году группа французских специалистов из Сорбонны, Leenhardt et al., сообщили о компьютерной диагностике ангиэктазий по результатам видеокапсульной эндоскопии, с чувствительностью 100% и специфичностью 96%, достигнутыми после обучения нейросети на 600 примерах изображений кишечного кровотечения [24]. В 2020 году японские эндоскописты Tsuboi et al. показали результаты чувствительности 98,8% и специфичности 98,4% при диагностике кровотечений при обучении нейросети на большом наборе обучающих изображений и богатом наборе проверочных изображений (10488 изображений), которые включали не только высококачественные, но и низкокачественные видеокапсульные изображения [25].

### *Диагностика эрозивных и язвенных поражений ЖКТ*

Значительное количество процедур видеокапсульной эндоскопии проводится для диагностики болезни Крона при локализации патологического процесса в тонкой кишке. Поэтому значительная часть исследований ИИ сосредоточена на этой теме. Однако из-за малозаметности язв при болезни Крона, их труднее отличить от нормальной слизистой, чем ярко-красные или активно кровоточащие поражения, вызванные другими видами патологии. Исследователи из Hangzhou (КНР), Fan et al., достигли чувствительности 96,8% и специфичности 93,67% при обучении ИИ на примере 3250 изображений язв и 4910 изображений эрозий. Это было первым использованием глубокого обучения нейросети для обнаружения эрозий и язв [26].

В 2019 году японские исследователи Aoki et al. провели обучение и проверку диагностических возможностей искусственного интеллекта в более широком масштабе [27], а Wang et al. повысили качество обнаружения небольших язв с помощью так называемой «системы обнаружения второго взгляда» с использованием нескольких отдельных свёрточных нейронных сетей [28]. В другом исследовании Aoki et al. количественно оценили диагностическую эффективность системы искусственного интеллекта, сравнив её использование с работой врача-эндоскописта (ручное распознавание), показав, что их система ИИ существенно сокращает время распознавания (3,1 против 12,2 мин) без снижения качества диагностики (87% против 84%), обеспечивая как достоверность выявления самих поражений, так и точное определение границ области поражения [29]. В 2019 году авторы из Израиля провели обучение и проверку системы искусственного интеллекта на примерах 17640 нормальных изображений, а также примерах патологии, полученных при видеокапсульной эндоскопии 49 па-

циентов с болезнью Крона. Их результаты показали высокую точность – 96,7% [30]. Интересно, что среднее время, необходимое для получения диагностического суждения составило 3,5 минуты на один случай тонкой кишки, что составляет всего 10-25% времени от традиционного ручного распознавания врачом-эндоскопистом.

### *Диагностика целиакии с помощью ИИ*

Международная группа китайских и американских специалистов при компьютерном количественном анализе наличия и степени тяжести кишечных поражений при целиакии с помощью модели глубокого обучения свёрточных нейронных сетей достигла 100% чувствительности и специфичности [31]. Диагностическая вероятность распознавания искусственным интеллектом патологических изменений коррелировала со степенью тяжести поражения слизистой оболочки тонкой кишки. Авторы пришли к выводу о том, что использованный ими диагностический алгоритм ИИ можно применять в качестве инструмента скрининга пациентов, которым потребуются биопсия тонкой кишки.

### *Полипы и опухоли кишечника*

Для обнаружения полипов и опухолей Yuan et al. представили диагностический алгоритм на основе автокодировщика (автоассоциатора) — архитектуры искусственных нейронных сетей, позволяющей применять метод «обучение без учителя» при обучении нейросетей. Этот приём применялся ими для обнаружения полипов, а также для подразделения нормальные изображения кишки на «мутные», «пузырьковые» и «чёткие» по их качеству [32]. Диагностика полипов и опухолей с помощью искусственного интеллекта достигла чувствительности 95,5% и специфичности 98,5%.

Saito et al. обучали нейросеть, используя 5360 изображений с эрозиями и изъязвлениями, и проверили её способность к распознаванию на 17507 независимых тестовых изображениях, на которых имелись 7507 выступающих поражений, а также на 10000 изображениях нормальной слизистой [33]. Нейросеть научилась выявлять различные поражения слизистой: полипы, узелки, эпителиальные опухоли, подслизистые опухоли и аномальные венозные структуры, при этом чувствительность распознавания колебалась от 86,5 до 95,8%.

### **Определение точного местоположения поражений при видеокапсульной эндоскопии с помощью ИИ**

Способность искусственного интеллекта определять локализацию обнаруженных поражений тонкой кишки необходима для дальнейшего лечения пациентов. При видеокапсульной эндоскопии локализация места поражения вызывает значительные трудности. Обычно автоматический считыватель

записывает время прохождения видеокапсулы из двенадцатиперстной кишки в слепую кишку и таким образом, позволяет косвенно оценивать местоположение патологического участка, но такой метод нельзя считать точным.

Для решения этой проблемы с помощью искусственного интеллекта специалистами с 2008 г. было предложено несколько различных алгоритмов машинного обучения, однако они не достигли нужного результата [34-37]. В исследовании видеокапсулы *in vitro* с применением свёрточной нейросети группа исследователей из Европы и США измеряли как пройденное капсулой расстояние, так и размер обнаруженных поражений [38]. Использование стандартной видеокапсулы в искусственном кишечнике показало среднюю ошибку локализации менее 0,01 см на 20 см пути, что свидетельствует о большом потенциале этой технологии. Чтобы добиться точной локализации капсулы в кишечнике человека, в её конструкцию следует включить несколько дополнительных устройств: двойные видеокамеры, гироскоп, акселерометр и магнитометр [39]. Эта задача может быть решена только тогда, когда инженерам удастся сделать конструкцию капсулы более компактной.

### **Автоматизированная оценка качества подготовки кишечника**

Поскольку диагностический результат ВКЭ сильно зависит от качества подготовки кишечника, его качественная очистка имеет важное значение для успешного проведения видеокапсульной эндоскопии. На сегодняшний день уже разработаны расчётные показатели качества очистки кишки с использованием шкалы интенсивности цвета ткани (PillCam, Medtronic, Миннеаполис, США) или картирования кишки (MiroCam, Intromedic, Сеул, Южная Корея). Однако исследователи столкнулись с тем фактом, что интенсивность цвета на видео при ВКЭ не полностью характеризует чистоту всего кишечника. В связи с этим, Nam et al. разработали новую систему оценки качества подготовки кишечника с применением свёрточной нейронной сети (InceptionResnetV2), которая основана на более объективных автоматизированных критериях оценки качества очистки при подготовке тонкой кишки [41]. Такая система ИИ может более объективно оценивать качество подготовки кишечника к капсульной эндоскопии.

### **Бинарная классификация изображений и искусственный интеллект**

Бинарная классификация поражений слизистой оболочки, отображённых на кадрах, захваченных в процессе видеокапсульной эндоскопии, сейчас привлекает большое внимание исследователей. В этой классификации все признаки на видеоизображениях

подразделяют на значительные и незначительные. Её достоинства заключаются в том, что она позволяет снизить нагрузку на врача-эндоскописта за счёт тщательного выбора только возможных патологических изображений, требующих ручного считывания. Эта классификация может быть внедрена в реальную практику быстрее, чем алгоритмы обнаружения множественных поражений. Park et al. разработали практическую модель на основе Inception-ResNet, которая может обнаруживать различные поражения и суммировать изображения, полученные при капсульной эндоскопии, в двоичном виде в соответствии с их клинической значимостью [40]. При распознавании видео с помощью ИИ показатели обнаружения повреждений были улучшены, при этом резко сократилось время до получения эндоскопического диагноза. Lui et al. использовали изображения, полученные при видеокапсульной эндоскопии пищевода, желудка, толстой и тонкой кишки для классификации анатомических ориентиров и аномалий слизистой оболочки бинарным способом [41]. В тонкой кишке эта бинарная система показала чувствительность 99,5% и специфичность 98,5%.

### **Диагностика множественных поражений слизистой оболочки с помощью нейросетей**

Одной из важнейших целей исследований ИИ является внедрение алгоритма обнаружения множественных поражений с высоким уровнем точности. Для этого требуется очень большой и сбалансированный набор обучающих данных и подробные точные аннотации к ним. Ding et al. собрали материал из 108 исследований ВКЭ, проведённых в 77 медицинских центрах [42]. Они пометили и описали более 158000 изображений либо как нормальные, либо относящиеся к одной из 10 категорий патологических образований: воспаление, язва, полип, лимфангиэктазия, кровотечение, сосудистая патология, выступающее образование, лимфатическая фолликулярная гиперплазия, дивертикул или паразиты. При сравнении производительности свёрточной нейронной сети с использованием проверочных изображений и работы врачей-гастроэнтерологов, алгоритм ИИ превзошёл людей. Нейросеть показала чувствительность 99,88% против 74,57% у людей). Среднее время, затраченное искусственным интеллектом на процесс распознавания и оценки данных видеокапсулы, составило всего 5,9 мин, что очень мало по сравнению со средним временем ручного распознавания, которое у людей занимало в среднем 96,6 мин. Этот результат ещё раз продемонстрировал огромный потенциал искусственного интеллекта для обнаружения множественных поражений при видеокапсульной эндоскопии.

## Оценка клинической эффективности алгоритмов распознавания

Прежде чем использовать алгоритм ИИ на пациенте, необходимо в достаточной степени проверить, насколько он точен и насколько эффективен при получении клинически достоверных заключений, так как диагностические ошибки могут нанести серьёзный вред пациентам. Кроме того, использование программного обеспечения, которое не улучшает результаты лечения пациента, только увеличивает ненужные медицинские расходы.

Процесс разработки алгоритмов искусственного интеллекта состоит из трёх этапов: обучение, настройка и тестирование.

Сложные алгоритмы ИИ, такие как глубокое обучение, имеют высокую степень зависимости от качества данных, применяемых для обучения использованием отдельных независимых данных, не используемых для обучения и настройки, что называется «внешней проверкой».

### Идеальные данные для внешней проверки имеют следующие условия:

- 1) представление целевого клинического сценария/пациентов в реальной практике без существенной предвзятости,
- 2) получение данных для проверки из нескольких медицинских учреждений, но не тех, которые предоставили данные для обучения
- 3) проспективный характер исследований, в которых группа пациентов, созданная и изученная в настоящее время, прослеживается в будущем.

Без внешней проверки алгоритм ИИ недопустимо распространять на реальную клиническую практику. Было много случаев, когда точность алгоритмов в доклинических исследованиях была превосходной, но её было трудно использовать в реальной практике [43, 44]. Согласно метаанализу 516 статей, в которых сообщается о точности алгоритмов машинного обучения, только 6% исследований оценивали точность с помощью внешней проверки [45]. Это показывает, что исследователям нужно прилагать больше внимания и усилий, направленных на проверку точности алгоритма ИИ.

Очень важен для практики также вопрос о том, каким системам ИИ следует доверять больше, а каким меньше, однако выполнение комплексной количественной оценки неопределённости и достоверности алгоритмов ИИ является очень сложным процессом [46]. Хорошо известными показателями эффективности алгоритмов ИИ являются точность, чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность, кривая рабочих характеристик приёмника и кривая точность-полнота. Поэтому одной из будущих задач станет разработка формата, который позволит количественно определять неопределённость искусственного интеллекта, учитывая как набор данных, так и надёжность внутренней алгоритмической работы.

## Перспективы искусственного интеллекта в медицине

Многие исследования сравнивали производительность метода глубокого обучения искусственного интеллекта с производительностью традиционного метода машинного обучения, осуществляемого эндоскопистами вручную. Большинство из них, осуществляемых в области ВКЭ, показали, что метод глубокого обучения превосходит метод машинного обучения [26, 47]. Это происходит потому, что глубокое обучение — это сквозная система обучения. Сквозной процесс обучения — это тип процесса глубокого обучения, в котором все параметры обучаются совместно, а не шаг за шагом. В случае же применения метода машинного обучения, он классифицирует только вручную выбранные функции. При глубоком обучении вычислительная система сама выполняет выбор необходимых функций для получения оптимальных результатов. Эту характеристику глубокого обучения иногда называют чёрным ящиком [50]. Однако одним из ограничений алгоритмов на основе глубокого обучения является необходимость в достаточно большой обучающей базе данных. Изучая классификацию двигательных движений в ВКЭ, Segui et al. сообщили, что если размер обучающих данных увеличивается в десять раз, точность улучшается только на 3% [48]. Хорошо известной генеративной моделью является генеративно-состязательная сеть, которая может собирать большое количество обучающих данных. Генеративно-состязательная сеть — это структура, впервые предложенная Яном Гудфеллоу в 2014 году и демонстрирующая большие достижения в создании изображений, голосов и естественного языка [49]. Например, когда перед моделью глубокого обучения возникает задача классифицировать собаку или кошку, глядя на определённую фотографию, обычный алгоритм научился классифицировать две группы, показывая реальных собак и кошек. Ожидается, что генеративно-состязательные сети будут активно использоваться в здравоохранении для подготовки данных, необходимых для обучения, в ситуации, когда сложно собрать большой объём медицинских данных, необходимых для обучения ИИ, из-за законов о безопасности личных данных и защите личной информации. Однако, поскольку сами данные, используемые для обучения генеративной модели, также могут иметь серьёзные недостатки, важно проверить, насколько они пригодны к обобщению для реальной клинической практики.

Всё большее число исследований по применению свёрточных нейронных сетей в капсульной эндоскопии публикуется не только в биологических или математических, но и в клинических журналах. Исследования в области применения алгоритмов ИИ в биологии сопряжены с рядом трудностей. Например, они подвержены систематическим ошибкам, таким как систематическая ошибка отбора, поскольку важная клиническая информация,

такая как критерии исключения, здесь отсутствует. Исследований, предлагающих решение задачи диагностики множественных желудочно-кишечных поражений, пока ещё немного. Большинство из них ограничивалось выявлением одного типа поражения, что недостаточно для клинической практики. Кроме того, в большинстве исследований использовались хорошо отобранные неподвижные изображения, а не оригинальные полноформатные видеоролики. Для изображений с низкой яркостью, дрожанием или низкой контрастностью актуальна проблема снижения производительности их распознавания, что неизбежно при использовании современной технологии. Переобучение — ещё одна важная проблема для глубокого обучения. Переобучение — это явление, когда построенная модель хорошо объясняет примеры из обучающей выборки, но относительно плохо работает на примерах, не участвовавших в обучении, то есть на примерах из тестовой выборки. Это связано с тем, что при построении модели («в процессе обучения») в обучающей выборке обнаруживаются некоторые случайные закономерности, которые отсутствуют в генеральной совокупности [50]. Чтобы преодолеть явление переобучения необходимо проделать большую работу по созданию огромного общедоступного набора данных [51], а также пересмотреть и улучшить политику государственного регулирования, подходящую для исследований ИИ в каждой отдельно взятой стране. Кроме того, необходимо устранить дисбаланс данных с очень небольшим количеством патологических изображений во время обучения. В медицинских приложениях, включая классификацию реальных видеороликов капсульной эндоскопии, дисбаланс классов является распространённой проблемой, возникающей из-за дисбаланса положительных и отрицательных классов. Если этого не сделать, то программа будет хорошо работать на тренировочном наборе, но плохо прогнозировать новые случаи, которые не встречались в тренировочном наборе. Это неизбежное ограничение, связанное с самим характером видео, полученного при капсульной эндоскопии тонкой кишки, требует активного использования технологий так называемого «увеличения данных», например алгоритмов отражения, обрезки, вращения и размывания. «Увеличение данных» в анализе данных — это методы, используемые для увеличения объёма данных путём добавления слегка изменённых копий уже существующих данных или вновь созданных синтетических данных, генерированных из существующих данных.

## Выводы

Технология искусственного интеллекта для обработки данных видеокapsульной эндоскопии сегодня всё ещё находится на стадии разработки, и её можно использовать пока только в экспериментальных целях в качестве вспомогательного метода

диагностики. Поскольку алгоритмы распознавания изображений развиваются стремительными темпами, есть надежда, что вскоре искусственный интеллект сможет существенно сократить время анализа данных ВКЭ, повысить его точность и, в конечном итоге, стать системой, которая может самостоятельно выполнять распознавание видеокapsульных изображений, без участия человека.

## Литература

1. Аверкин А. Н., Гаазе-Рапопорт М. Г., Поспелов А. А. Толковый словарь по искусственному интеллекту. — М.: Радио и связь, 1992. — 256 с.
2. *What is Artificial Intelligence?* на Wayback Machine FAQ от Джона Маккарти, 2007
3. *Artificial Intelligence Is Almost Ready for Business*, Harvard Business Review.
4. Искусственный интеллект (ИИ) в медицине: новости и статьи. Everest.
5. *From Cancer to Consumer Tech: A Look Inside IBM's Watson Health Strategy* (англ.), Fortune
6. *Microsoft Develops AI to Help Cancer Doctors Find the Right Treatments*, Bloomberg.com (20 сентября 2016)
7. Baraniuk, Chris. *Google DeepMind targets NHS head and neck cancer treatment* (англ.), BBC News (31 August 2016)
8. *Intel Capital Cancels \$1 Billion Portfolio Sale*. Fortune. Дата обращения: 23 февраля 2017.
9. Искусственный интеллект в медицине: главные тренды в мире. medaboutme.ru.
10. Cao JS, Lu ZY, Chen MY, Zhang B, Juengpanich S, Hu JH, et al. (April 2021). "Artificial intelligence in gastroenterology and hepatology: Status and challenges". *World Journal of Gastroenterology*. 27 (16): 1664-1690. doi:10.3748/wjg.v27.i16.1664
11. Mitchell T.M. *Machine Learning*. McGraw-Hill; New York, NY, USA: 1997
12. [https://ru.wikipedia.org/wiki/Машинное\\_обучение](https://ru.wikipedia.org/wiki/Машинное_обучение)
13. <https://aws.amazon.com/ru/what-is/machine-learning/>
14. McCulloch W.S., Pitts W. *A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity*. 1943. *Bull. Math. Biol.* 1990;52:99-115. doi: 10.1016/S0092-8240(05)80006-0
15. <https://ru.wikipedia.org/wiki/Перцептрон>
16. Y. LeCun, B. Boser, J. S. Denker, D. Henderson, R. E. Howard, W. Hubbard and L. D. Jackel: *Backpropagation Applied to Handwritten Zip Code Recognition*, *Neural Computation*, 1(4):541-551, Winter 1989.
17. *Convolutional Neural Networks (LeNet) – DeepLearning 0.1 documentation*. DeepLearning 0.1. LISA Lab.
18. Matusugu, Masakazu; Katsubiko Mori; Yusuke Mitari; Yuji Kaneda. *Subject independent facial expression recognition with robust face detection using a convolutional neural network* (англ.) // *Neural Networks: journal*. — 2003. — Vol. 16, no. 5. — P. 555-559. — doi:10.1016/S0893-6080(03)00115-1
19. Yamashita R, Nishio M, Do R.K.G., Togashi K. *Convolutional neural networks: An overview and application in radiology*. *Insights Into Imaging*. 2018;9:611-629. doi: 10.1007/s13244-018-0639-9.
20. Iddan G., Meron G., Glukhovsky A., Swain P. *Wireless capsule endoscopy*. *Nature*. 2000;405:417. doi: 10.1038/35013140
21. Xiao J, Meng M.Q. *A deep convolutional neural network for bleeding detection in Wireless Capsule Endoscopy images*; *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*; Orlando, FL, USA. 16-20 August 2016; pp. 639-642..
22. Li P, Li Z., Gao F, Wan L., Yu J. *Convolutional neural networks for intestinal hemorrhage detection in wireless capsule endoscopy images*; *Proceedings of the 2017 IEEE International Conference on Multimedia and Expo (ICME)*; Hong Kong, China. 10-14 July 2017; pp. 1518-1523
23. Rustam F, Siddique M.A., Siddiqui H.U.R., Ullah S., Mehmood A., Asbaf I., Choi G.S. *Wireless Capsule Endoscopy Bleeding Images Classification Using CNN Based Model*. *IEEE Access*. 2021;9:33675-33688. doi: 10.1109/ACCESS.2021.3061592..
24. Leenhardt R, Vasseur P, Philippe M, Saurin J.C., Rabmi G., Cholet F, Becq A, Marteau P, Histace A., Dray X., et al. *A neural network algorithm for detection of GI angiectasia during small-bowel capsule endoscopy*. *Gastrointest. Endosc.* 2019;89:189-194. doi: 10.1016/j.gie.2018.06.036..
25. Tsuboi A., Oka S., Aoyama K, Saito H., Aoki T., Yamada A., Matsuda T., Fujishiro M., Ishihara S., Nakabori M., et al. *Artificial intelligence*

- using a convolutional neural network for automatic detection of small-bowel angioectasia in capsule endoscopy images. *Dig. Endosc.* 2020;32:382-390.
26. Fan S., Xu L., Fan Y., Wei K., Li L. Computer-aided detection of small intestinal ulcer and erosion in wireless capsule endoscopy images. *Phys. Med. Biol.* 2018;63:165001. doi: 10.1088/1361-6560/aad51c.
27. Aoki T., Yamada A., Aoyama K., Saito H., Tsuboi A., Nakada A., Niihara R., Fujishiro M., Oka S., Ishihara S., et al. Automatic detection of erosions and ulcerations in wireless capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *Gastrointest. Endosc.* 2019;89:357-363.e2. doi: 10.1016/j.gie.2018.10.027.
28. Wang S., Xing Y., Zhang L., Gao H., Zhang H. A systematic evaluation and optimization of automatic detection of ulcers in wireless capsule endoscopy on a large dataset using deep convolutional neural networks. *Phys. Med. Biol.* 2019;64:235014. doi: 10.1088/1361-6560/ab5086.
29. Aoki T., Yamada A., Aoyama K., Saito H., Fujisawa G., Odawara N., Kondo R., Tsuboi A., Ishihara R., Nakada A., et al. Clinical usefulness of a deep learning-based system as the first screening on small-bowel capsule endoscopy reading. *Dig. Endosc.* 2020;32:585-591. doi: 10.1111/den.13517.
30. Klang E., Barash Y., Margalit R.Y., Soffer S., Shimon O., Alshesh A., Ben-Horin S., Amitai M.M., Eliakim R., Kopylov U. Deep learning algorithms for automated detection of Crohn's disease ulcers by video capsule endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2020;91:606-613.e2. doi: 10.1016/j.gie.2019.11.012.
31. Zhou T., Han G., Li B.N., Lin Z., Ciaccio E.J., Green P.H., Qin J. Quantitative analysis of patients with celiac disease by video capsule endoscopy: A deep learning method. *Comput. Biol. Med.* 2017;85:1-6. doi: 10.1016/j.compbiomed.2017.03.031.
32. Yuan Y., Meng M.Q.-H. Deep learning for polyp recognition in wireless capsule endoscopy images. *Med. Phys.* 2017;44:1379-1389. doi: 10.1002/mp.12147.
33. Saito H., Aoki T., Aoyama K., Kato Y., Tsuboi A., Yamada A., Fujishiro M., Oka S., Ishihara S., Matsuda T., et al. Automatic detection and classification of protruding lesions in wireless capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network. *Gastrointest. Endosc.* 2020;92:144-151.e1. doi: 10.1016/j.gie.2020.01.054
34. Cunha J.P.S., Coimbra M., Campos P., Soares J.M. Automated Topographic Segmentation and Transit Time Estimation in Endoscopic Capsule Exams. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2007;27:19-27. doi: 10.1109/TMI.2007.901430.
35. Seguí S., Drożdżal M., Vilarino F., Malagelada C., Azpıroz F., Radeva P., Vitrià J. Categorization and Segmentation of Intestinal Content Frames for Wireless Capsule Endoscopy. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 2012;16:1341-1352. doi: 10.1109/TTTB.2012.2221472.
36. Shen Y., Guturu P., Buckles B.P. Wireless Capsule Endoscopy Video Segmentation Using an Unsupervised Learning Approach Based on Probabilistic Latent Semantic Analysis with Scale Invariant Features. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 2011;16:98-105. doi: 10.1109/TTTB.2011.2171977.
37. Dimas G., Spyrou E., Iakovidis D.K., Koulaouzidis A. Intelligent visual localization of wireless capsule endoscopes enhanced by color information. *Comput. Biol. Med.* 2017;89:429-440. doi: 10.1016/j.compbiomed.2017.08.029.
38. Iakovidis D.K., Dimas G., Karagyris A., Bianchi F., Ciuti G., Koulaouzidis A. Deep Endoscopic Visual Measurements. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* 2018;23:2211-2219. doi: 10.1109/JBHI.2018.2853987.
39. Vedaai S.S., Wahid K.A. A localization method for wireless capsule endoscopy using side wall cameras and IMU sensor. *Sci. Rep.* 2021;11:11204. doi: 10.1038/s41598-021-90523-w.
40. Park J., Hwang Y., Nam J.H., Oh D.J., Kim K.B., Song H.J., Kim S.H., Kang S.H., Jung M.K., Lim Y.J. Artificial intelligence that determines the clinical significance of capsule endoscopy images can increase the efficiency of reading. *PLoS ONE.* 2020;15:e0241474. doi: 10.1371/journal.pone.0241474.
41. Lui F., Rusconi-Rodrigues Y., Ninh A., Requa J., Karnes W. Highly Sensitive and Specific Identification of Anatomical Landmarks and Mucosal Abnormalities in Video Capsule Endoscopy With Convolutional Neural Networks: Presidential Poster Award. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113:S670-S671. doi: 10.14309/00000434-201810001-01177.
42. Ding Z., Shi H., Zhang H., Meng L., Fan M., Han C., Zhang K., Ming F., Xie X., Liu H., et al. Gastroenterologist-Level Identification of Small-Bowel Diseases and Normal Variants by Capsule Endoscopy Using a Deep-Learning Model. *Gastroenterology.* 2019;157:1044-1054.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.025.
43. Kelly C.J., Karthikesalingam A., Suleyman M., Corrado G., King D. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. *BMC Med.* 2019;17:195. doi: 10.1186/s12916-019-1426-2.
44. Zech J.R., Badgeley M.A., Liu M., Costa A.B., Titano J.J., Oermann E.K. Variable generalization performance of a deep learning model to detect pneumonia in chest radiographs: A cross-sectional study. *PLoS Med.* 2018;15:e1002683. doi: 10.1371/journal.pmed.1002683.
45. Kim D.W., Jang H.Y., Kim K.W., Shin Y., Park S.H. Design Characteristics of Studies Reporting the Performance of Artificial Intelligence Algorithms for Diagnostic Analysis of Medical Images: Results from Recently Published Papers. *Korean J. Radiol.* 2019;20:405-410. doi: 10.3348/kjr.2019.0025.
46. Cheng M., Nazarian S., Bogdan P. There Is Hope After All: Quantifying Opinion and Trustworthiness in Neural Networks. *Front. Artif. Intell.* 2020;3:54. doi: 10.3389/frai.2020.00054.
47. Seguí S., Drożdżal M., Pascual G., Radeva P., Malagelada C., Azpıroz F., Vitrià J. Generic feature learning for wireless capsule endoscopy analysis. *Comput. Biol. Med.* 2016;79:163-172. doi: 10.1016/j.compbiomed.2016.10.011.
48. Chartrand G., Cheng P.M., Vorontsov E., Drożdżal M., Turcotte S., Pal C.J., Kadoury S., Tang A. Deep Learning: A Primer for Radiologists. *Radiographics.* 2017;37:2113-2131. doi: 10.1148/rg.2017170077.
49. Goodfellow I., Pouget-Abadie J., Mirza M., Xu B., Warde-Farley D., Ozair S., Courville A., Bengio Y. Generative adversarial nets; Proceedings of the 27th International Conference on Neural Information Processing Systems; Montreal, Canada. 8-13 December 2014; pp. 2672-2680
50. Jones B., Wani S. Endoscopic Eradication Therapy for Barrett's Neoplasia: Where Do We Stand a Decade Later? *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2020;22:61. doi: 10.1007/s11894-020-00799-7
51. Koulaouzidis A., Iakovidis D.K., Yung D.E., Rondonotti E., Kopylov U., Plevris J.N., Toth E., Eliakim A., Johansson G.W., Marlicz W., et al. KID Project: An internet-based digital video atlas of capsule endoscopy for research purposes. *Endosc. Int. Open.* 2017;5:E477-E483. doi: 10.1055/s-0043-105488
52. Park J., Hwang Y., Nam J.H., Oh D.J., Kim K.B., et al. (2020) Artificial intelligence that determines the clinical significance of capsule endoscopy images can increase the efficiency of reading. *PLoS ONE* 15(10): e0241474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241474>

# Пост-COVID-19: повреждение печени и желчевыводящих путей (часть 1)

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, В.В. Кривой

## Post-COVID-19: liver and biliary tract damage. Cholangiopathy as a long-term outcome

I.L. Klyaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, V.V. Krivy

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** пост-COVID-19, холангиопатия, патогенез, профилактика, лечение.

### Резюме

#### Пост-COVID-19: повреждение печени и желчевыводящих путей (часть 1)

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, В.В. Кривой

Поражение печени при COVID-19 имеет комплексный, многофакторный характер. В рамках повреждающего воздействия непосредственно со стороны SARS-CoV-2 необходимо учитывать такие факторы, как цитокиновый шторм, эндотелиопатия, гиперкоагуляция, а также прямое поражение вирусом гепатоцитов и/или холангиоцитов, в совокупности способствующие развитию воспаления и гипоксии в печени с последующей индукцией фиброгенеза. Общими патогномичными механизмами поражения печени при COVID-19 являются стеатоз, воспаление, холестаза и фиброз печени. Компенсация ранее существующего хронического заболевания печени и тщательный подбор медикаментозной терапии с учетом патогномичных механизмов потенциальной гепатотоксичности лекарственных препаратов позволяют уменьшить риски неблагоприятных исходов.

С момента своего появления в 2019 году стало очевидным, что инфекция COVID-19 может привести к мультисистемному поражению. В дополнение к легочным симптомам широко сообщалось о поражении гепатобилиарной системы. Степень поражения печени колеблется от незначительного повышения функциональных проб печени до значительного гепатоцеллюлярного или холестатического повреждения. В большинстве случаев после выздоровления пациентов от инфекции COVID-19 отмечается разрешение повреждения печени или улучшение показателей функциональ-

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». klr3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Стилиди Елена Игоревна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Максимова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Мошко Юрий Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: crimjt@mail.ru

**Иськова Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». Irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Кривой Валерий Валентинович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-kryuy@mail.ru

ных проб печени. Однако, в литературе сообщалось о тяжелых повреждениях желчевыводящих путей, прогрессирующих до печеночной недостаточности, у пациентов, нуждающихся в длительном пребывании в отделении интенсивной терапии или искусственной вентиляции легких. Из-за времени своего проявления эта форма прогрессирующего холестатического поражения была названа холангиопатией COVID-19 или холангиопатией пост-COVID-19. Данное состояние может привести к разрушительным последствиям для пациентов.

Ключевые слова: пост-COVID-19, холангиопатия, патогенез, профилактика, лечение

### Abstract

#### Post-COVID-19: liver and biliary tract damage. Cholangiopathy as a long-term outcome

*I.L. Kliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, V.V. Krivy*

Liver damage in COVID-19 is complex, multifactorial. As part of the damaging effect directly from SARS-CoV-2, it is necessary to take into account such factors as a cytokine storm, endotheliopathy, hypercoagulability, as well as direct damage to hepatocytes and/or cholangiocytes by the virus, which together contribute to the development of inflammation and hypoxia in the liver, followed by the induction of fibrogenesis. Common pathognomonic mechanisms of liver injury in COVID-19 are steatosis, inflammation, cholestasis, and hepatic fibrosis. Compensation for pre-existing chronic liver disease and careful selection of drug therapy, taking into account the pathognomonic mechanisms of potential hepatotoxicity of drugs, can reduce the risks of adverse outcomes. Since its introduction in 2019, it has become clear that COVID-19 infection can lead to multisystem involvement. In addition to pulmonary symptoms, involvement of the hepatobiliary system has been widely reported. The degree of liver damage ranges from a slight increase in liver function tests to significant hepatocellular or cholestatic damage. In most cases, patients recover from COVID-19 infection with resolution of liver injury or improvement in liver function tests. However, severe biliary injury progressing to liver failure has been reported in the literature in patients requiring prolonged intensive care or mechanical ventilation. Because of the timing of its onset, this form of progressive cholestatic lesion has been termed COVID-19 cholangiopathy or post-COVID-19 cholangiopathy. This condition can lead to devastating consequences for patients.

Key words: post-COVID-19, cholangiopathy, pathogenesis, prevention, treatment.

**В**семирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название SARS-CoV-2-инфекции, — COVID-19 («Corona Virus Disease 2019» – заболевание, вызванное новым коронавирусом 2019). Летальность от этой инфекции составляет 0,5-3% [1].

К настоящему времени известно, что вирус SARS-CoV-2 может поражать клетки желудочно-кишечного тракта, а также печень. У 2-10% пациентов с COVID-19 в образцах крови и кала уже на ранней стадии заболевания выявляется РНК SARS-CoV-2, при этом наблюдаются желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, боль в животе, тошнота, рвота [1, 2]. Недавние работы показали, что нарушение функции печени обнаруживаются у 14-53% пациентов с COVID-19 [3].

### Эпидемиология поражения печени при COVID-19

Нарушения функции печени при COVID-19 чаще развивается у мужчин, пожилых людей и лиц с более высоким индексом массы тела. Нарушения функции печени, по данным лабораторных исследований, затрагивают более одной трети стационарных пациентов, ухудшая их прогноз, увеличивая

риск тяжелой инфекции SARS-CoV-2 и удлиняя продолжительность госпитализации [4].

В японском когортном исследовании, посвященном COVID-19, пациентов разделили на группы легкой, средней и тяжелой степени на основании тяжести пневмонии и желудочно-кишечных симптомов. По итогам подсчетов пиковые уровни аминотрансфе-

раз были стратифицированы в соответствии с тяжестью состояния. Так, у пациентов с легким течением COVID-19 медиана аспартатаминотрансферазы (АСТ) составила 28 МЕ/л, медиана аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 33 МЕ/л, у пациентов со средней степенью тяжести – 48 и 47,5 МЕ/л, соответственно, у пациентов с тяжелым течением COVID-19-109 и 106 МЕ/л, соответственно [5].

В исследовании N. Chen и соавт. с участием 99 пациентов с пневмонией SARS-CoV-2 повышение уровней АЛТ, АСТ и билирубина наблюдалось в 28, 35 и 18% случаев соответственно. В то же время гипоальбуминемия зарегистрирована у 98% больных [1].

Согласно обзорным данным Y. Cai и соавт., для оценки функции печени у пациентов с COVID-19 чаще используют уровни печеночных трансаминаз, билирубина и альбумина. Аномальные уровни АЛТ

выявляются у 11,0-56,3% пациентов с COVID-19, АСТ – у 15,0-86,8%, общего билирубина – у 2,7-30,6%. При этом предшествующее заболевание печени имеют всего 2-11% таких пациентов [6].

В большом многоцентровом исследовании аномально повышенные уровни АЛТ выявлены у 28,1% пациентов в критическом состоянии и 19,8% – в некритическом, АСТ – у 39,4 и 18,2% больных, соответственно [7].

В работе J. Wang и соавт. среди 228 пациентов с COVID-19 без предшествующего хронического заболевания печени (ХЗП) нарушения функции органа отмечались у 129 (56,3%) пациентов, в том числе повышение уровней АЛТ – у 36,8% больных, АСТ – у 25,4%, общего билирубина – у 25,9%, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – у 29,5% пациентов [8]. При этом степень отклонения печеночных показателей от нормальных значений, согласно ряду исследований, коррелирует с тяжестью заболевания новой коронавирусной инфекции (НКИ). Например, в публикации С. Huang и соавт. сообщается, что среди пациентов, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), высокие уровни аминотрансфераз имели место у 62% больных, а среди пациентов, находившихся не в ОРИТ, – у 25% [9].

По данным А. Gupta и соавт., картина гепатоцеллюлярного повреждения может наблюдаться у 14-53% госпитализированных пациентов в критическом состоянии. При этом уровень аминотрансфераз повышается, как правило, не более чем в пять раз относительно верхней границы нормы [10].

Другой систематический обзор и метаанализ 24 исследований, включавший суммарно 12 882 пациентов с COVID-19, выявил повышение уровней АСТ в 41,1% и АЛТ в 29,1% случаев, соответственно. Средняя распространенность сопутствующих ХЗП составила 2,6%.

Острое поражение печени, связанное с COVID-19, было диагностировано у 26,5% больных (в разных исследованиях, вошедших в данный метаанализ, критерии острого поражения печени варьировали: оценивалось наличие желтухи и повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин). При этом наличие исходной коморбидной патологии печени, по результатам данного метаанализа, существенно не влияло на прогноз. В то же время прочие состояния были значимо связаны с более высокими шансами неблагоприятных исходов. В частности, острое поражение печени увеличивало риски таких исходов на 68%, повышение уровня АЛТ – на 85%, а повышение уровня АСТ – практически в три раза [11].

В метаанализ К. Wijarnpreecha и соавт. было включено 64 исследования с участием 11 245 пациентов с COVID-19. Глобальная распространенность повышенного уровня АСТ составила 23,2%, АЛТ – 21,2%, общего билирубина – 9,7%, ГГТП – 15,0%, щелочной фосфатазы (ЩФ) – 4,0%. Среди пациентов с тяжелым течением НКИ повышение уровня АСТ на-

блюдалось значительно чаще – около 45,5% случаев, при нетяжелом течении – 15,0%. Сопутствующее ХЗП при этом регистрировалось у 37,6% пациентов с COVID-19 [12].

В исследовании с участием 2073 пациентов также установлено, что повышенные уровни АСТ и прямого билирубина служат независимыми предикторами смертности, связанной с COVID-19 [13].

А.М. Мооп и соавт. определили исходный класс цирроза печени по шкале Чайлда – Пью как значимый предиктор смертности у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [14].

В крупной международной когорте из 745 пациентов с ХЗП и циррозом печени из 29 стран с использованием регистров SECURE-Cirrosis и COVID-Ner показано, что исходное алкогольное поражение печени – единственная этиология, достоверно повышающая риск смерти на 79% у пациентов с COVID-19. Наличие цирроза печени, а также его тяжесть значимо влияли на прогноз таких больных [15].

## COVID-19: общие звенья патогенеза поражения печени

Патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно. В ответ на распространение коронавируса наблюдается развитие гипериммунной реакции — так называемый «цитокиновый шторм», характеризующийся синтезом значительного (аномального) количества провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, фактора некроза опухоли и др.) и хемокинов при одновременном снижении содержания Т-лимфоцитов в крови [16].

SARS-CoV-2, инфицируя эндотелий кровеносных сосудов, взаимодействует с расположенными там Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, гиперпроницаемости, нарушению микроциркуляции, развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию [17].

Ключевым фактором вирулентности является взаимодействие рецептор-связывающего домена (receptor-binding domain — RBD) белка S, расположенного на внешней мембране SARS-CoV-2, с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2 receptors — ACE2), активируемого трансмембранными сериновыми протеазами (TMPRSS2-Transmembrane protease, serine 2) человека [18].

Высказано предположение, что неструктурные белки SARS-CoV способны видоизменять структуру гемоглобина в эритроците, что приводит к нарушению транспорта кислорода, вызывает диссоциацию железа, образование порфирина, повышение ферритина. Такое воздействие может привести к усилению воспалительных процессов в легких, оксидативному стрессу, гипоксемии, гипоксии, развитию симптомов острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной кислородной не-

достаточности [19]. Однако основанием для данной гипотезы явилось создание биотрансформационной модели без проведения экспериментальных и клинических исследований, согласно которой SARS-CoV-2 тропен к бокаловидным клеткам, содержащимся в слизистой оболочке дыхательных путей, кишки, конъюнктиве глаз, протоках поджелудочной и околоушных слюнных желез. Активная репликация вируса, значительно снижает защитные функции бокаловидных клеток (слизееобразование), что также способствует проникновению вируса в организм человека.

Экспрессия ACE2 защищает от повреждения легкое, однако она снижается вследствие его связывания со спайковым белком SARSCoV, что увеличивает риск инфицирования. Вместе с этим, в эксперименте было показано, что усиление экспрессии ACE2 не исключает вероятности увеличения связывания с SARS-CoV. К одной мишени может прикрепиться до трех вирусов. ACE2 и TMPRSS2 неравномерно распределены среди пациентов европейского и азиатского происхождения, что также может влиять на интенсивность заражения.

В многоцентровом исследовании, проведенном в провинции Хубэй с участием 204 пациентов с COVID-19, исследователи показали, что процент людей с желудочно-кишечными симптомами составил 50,5%. За исключением группы с потерей аппетита в качестве доминирующей жалобы (относительно низкая специфичность этого симптома), желудочно-кишечные расстройства присутствовали у 18,6% включенных в исследование. Интересно, что у больных с заболеваниями пищеварительного тракта, период времени от начала проявлений COVID-19 до госпитализации было значительно больше времени по сравнению с типичными респираторными инфекциями (9 и 7,3 дня, соответственно;  $P = 0,013$ ). Другое наблюдение в этом исследовании заключалось в том, что более тяжелое течение COVID-19 было связано с более выраженными желудочно-кишечными симптомами [20].

Недавние исследования доказали, что желудочно-кишечные проявления инфекции SARS-CoV-2 могут иметь место у 39,6% – 50% пациентов и обычно включают тошноту, диарею, анорексию, абдоминальную боль, отрыжку и рвота [21]. Сложная картина инфекции SARS-CoV-2, включая кожные заболевания, нарушение вкуса и обоняния, дисфункцию почек, острую сердечную недостаточность и даже синдром полиорганной недостаточности, доказывает, что COVID-19 является системным заболеванием.

Ранние отчеты из Уханя показали, что только примерно 2% – 10% пациентов жаловались на диарею как на первый симптом инфекции и в таких случаях геном вируса можно было выделить из образцов стула и крови. Однако недавний анализ клинических проявлений инфекции SARS-CoV-2 у 992 пациентов показал, что 53% имели, по крайней мере, один желудочно-кишечный симптом в любое

время в течение их болезни, что обычно сопровождалось диареей (34%), тошнотой (27%), рвотой (16%) и болью в животе (11%) [1, 22].

Широкий спектр изменений может быть обнаружен в лабораторных исследованиях, включая лимфопению, моноцитопению, удлинение протромбинового времени, гипоцитопению, протеинемия и повышение трансаминаз. В настоящее время накопленные данные свидетельствуют о вредном влиянии SARS-CoV-2 на печень; однако количество доступных отчетов все еще ограничено [23].

## **COVID-19 и печень: повреждение гепатоцитов при «цитокиновом шторме»**

Одним из путей повреждения печени может быть «цитокиновый шторм», в виде избыточного иммунного ответа, вызванного вирусом [24].

«Цитокиновый шторм» – причина тяжелого иммуноопосредованного повреждения и полиорганной недостаточности. Сопутствующие гематологическим изменениям макроскопические изменения в виде некроза лимфатических узлов и повреждения селезенки свидетельствуют о тяжелом иммунном повреждении систем органов, включая печень.

У большинства пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдается аномальное повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: высокие уровни интерлейкина (ИЛ) –1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17. У пациентов с COVID-19 часто наблюдались лимфоцитопения и высокие показатели С-реактивного белка, которые коррелировали между собой вне зависимости от степени повреждения печени [24].

Развитие тромбоцитопении полигенно и основывается на нескольких возможных механизмах: первый – через прямое повреждение, активацию комплемента, второй – через косвенное повреждение гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. Кроме того, воспаление и гипоксия, возникающие при пневмонии, являются причинами агрегации тромбоцитов и тромбоза с повышенным потреблением тромбоцитов. Все эти факторы способствуют запуску состояния гиперкоагуляции с генерализованным нарушением микроциркуляции, способствуя развитию полиорганной недостаточности [25].

Чрезмерная активация иммунной системы вызывает повреждение микрососудистого русла, активируя механизмы свертывания крови и подавляя фибринолиз [26]. Повышение уровня D-димера и фибриногена при COVID-19 отмечается даже в легких случаях заболевания. Прогрессирование тяжести COVID-19 связано с нарастанием явлений коагулопатии. Механизм данного синдрома полностью не раскрыт, однако есть несколько теорий, объясняющих патогенез этого явления при инфицировании SARS-CoV-2. ИЛ-6, среди других интерлейкинов, играет важную роль в сети медиаторов воспали-

ния и может вызывать нарушения свертывания крови различными путями. Один из них – стимуляция синтеза в печени тромбopoэтина и фибриногена, повышенная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов, тканевых факторов моноцитов и активация внешней системы свертывания крови. Образующийся тромбин, в свою очередь, является активатором синтеза эндотелием сосудов провоспалительных цитокинов [27].

В настоящее время в литературе активно обсуждается ещё одна гипотеза, возможно объясняющая ишемический генез повреждения органов. Исследователи из Китая, изучая механизмы снижения гемоглобина у больных COVID-19, пришли к заключению, что вирус SARS-CoV-2 не взаимодействует непосредственно с эритроцитами. За это отвечают неструктурные белки вируса (Open reading frames) ORF1ab, ORF10 и ORF3a, которые могут координировать атаку вируса на гем 1-бета цепи гемоглобина и вытеснить из него железо с формированием порфирина. В крови уменьшается количество гемоглобина способного переносить кислород и углекислый газ, что приводит к тяжелой гипоксемии и может стать причинной воспалительного и ишемического повреждения органов [28].

Тяжелая гипоксия может привести к развитию выраженного гепатоцитоза, проявляющегося быстро нарастающим повышением АСТ (до 5000-7000 МЕ/мл) и в меньшей мере АЛТ при отсутствии признаков печеночной недостаточности. В основе этих патологических изменений лежат ишемические повреждения печени, связанные с метаболическим ацидозом, перегрузкой кальцием и нарушением проницаемости мембран

митохондрий. Вызванная гипоксией активация клеток Купфера способствует образованию активных форм кислорода. Эти процессы усиливают воспалительные и иммунные реакции, которые вовлекают множество клеток и сигнальных молекул и ведут к некрозу гепатоцитов [29].

## **COVID-19 и печень: прямое повреждающее действие на гепатоциты**

Исследование периферической крови показало значительно уменьшенные, но гиперреактивные клетки CD4 и CD8 в провоспалительном состоянии, с увеличением CCR6 + Th 17 CD4 T-клеток и цитотоксическими грануляциями в клетках CD8 [30].

Биопсия печени пациентов с SARS демонстрирует значительное увеличение митотических клеток, эозинофилов и баллонных клеток печени [31]. Данные аутопсии выявили умеренный микровезикулярный стеатоз и воспалительные инфильтраты в паренхиме печени и воротном тракте [30]. Проникновение вируса SARS-CoV-2 в ткани, вероятно, осуществляется через функциональные клеточные рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2, структурный белок которого кодируется геном ACE2. Ген

ACE2 экспрессируется во многих органах и тканях. Самый высокий уровень экспрессии мембранного белка ACE2 выявлен в альвеолах, тонкой кишке, тестикулах, почках, сердце, щитовидной железе, жировой ткани, а также толстой кишке, печени.

Уровень экспрессии ACE2 очень низок в гепатоцитах, составляя 2,6% от общего числа клеток, но высокоспецифичен к клеткам желчных протоков (59,7%), что близко к уровню экспрессии в основных клетках-мишенях (альвеолярные клетки типа II) [32].

Доказано, что этот вирус вырабатывает специфический белок 7a, приводящий к апоптозу клеток через каспазозависимый путь в различных органах (включая легкие, почки и печень). Это дополнительно подтверждает возможность SARS-CoV напрямую вызывать повреждение печени. Индекс пролиферации Ki указывает на высокую репликативную активность гепатоцитов и связан с остановкой клеточного цикла после заражения SARS-CoV [33].

Распределение ACE2 в печени своеобразно – наиболее выражено в эндотелиальном слое мелких кровеносных сосудов, в меньшей мере в синусоидальных пространствах [32].

Таким образом, повреждение печени в определенной степени вызвано прямым повреждением клеток желчных протоков, что обусловлено высокоспецифичностью SARS-CoV-2 к клеткам данного типа.

## **Повреждение печени с учетом клинической формы COVID-19**

С учетом течения COVID-19 было выделено несколько клинических форм в зависимости от тяжести (табл. 1).

У больных с легкой степенью COVID-19 повреждение печени сопровождается 2-3 кратным повышением уровня трансаминаз и билирубина и часто носит транзиторный характер, восстановление показателей до нормальных значений происходит без какого-либо специального лечения [35]. У пациентов с тяжелыми вариантами течения COVID-19 вероятность высокого уровня С-реактивного белка (СРБ) в 5,54 раз, АЛТ в 4,22, АСТ в 4,96, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 4,13 и D-димера в 4,34 раза выше, по сравнению с пациентами с нетяжелым течением [36]. По мере ухудшения течения заболевания прогрессировала полиорганная, в том числе печеночная недостаточность [35].

У пациентов с тяжелой формой COVID-19 значения аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина и другие показатели функции печени могут быть многократно увеличены по сравнению с показателями больных легкой формой этого заболевания и требуют терапевтических вмешательств, постепенно возвращаясь к норме в процессе лечения [36].

Обсуждается несколько механизмов повреждения печени при COVID-19. Повреждение печени

Клинические формы COVID-19 [34]

№	Клиническая форма	Характеристики
1	легкая	с поражением только верхних дыхательных путей
2	среднетяжелая	пневмония без дыхательной недостаточности
3	тяжелая	пневмония с развитием дыхательной недостаточности, или появлением инфильтратов в легких в виде «матового стекла», занимающих более 50% легких в течение 24-48 ч
4	очень тяжелая/критическая форма	пневмония, ОРДС, сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность

Табл. 2

Биохимические показатели печени у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией, Cholankeril G. et al, 2020[40]

Показатели	Пациенты, которым исследовали биохимические показатели (N=65)	Пациенты с измененными биохимическими показателями (N=26)
АСТ, Е/л	35 (22-58)	64 (24-76)
АЛТ, Е/л	32 (22-48)	59 (22-76)
ЩФ, Е/л	67 (53-85)	75 (53-89)
Общий билирубин, мг/дл	0,4 (0,3-0,7)	0,5 (0,3-0,7)

может быть связано с прямым цитопатическим эффектом вируса, неконтролируемой иммунной реакцией, сепсисом, тяжелой гипоксией, тромбозом, лекарственным поражением органа.

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что SARS-CoV и MERS-CoV вызывают повреждение печени у инфицированных пациентов [37]. Было показано, что экспрессия ACE2 в холагангиоцитах намного выше, чем в гепатоцитах и сопоставима с уровнем экспрессии ACE2 в альвеолоцитах 2 типа [38]. Не исключается, что при COVID-19 повреждение печени определяется, прежде всего, повреждением холагангиоцитов. При COVID-19 также были обнаружены отклонения в функциональном состоянии печени, которые ассоциировались с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса [37, 39].

Механизмы повреждения печени при COVID-2019 мало изучены. Среди возможных факторов повреждения рассматривается вирус-индуцированное влияние, системное воспаление («цитокиновый шторм»), гипоксия, гиповолемия, гипотония при шоке, лекарственная гепатотоксичность и др.

В опубликованных статьях, анализирующих состояние печени у китайских пациентов с COVID-19 из Уханя (Китайская народная республика), было показано, что у 14-53% из них регистрировались изменения биохимических показателей [37, 38], в 2-11% случаев инфекция развивалась на фоне ХЗП [37]. Повышение активности АЛТ/АСТ, как правило, не превышало 1,5-2 норм от верхней границы нормы и сопровождалось незначительным увеличением содержания общего билирубина.

Сходные данные получены в исследовании Cholankeril G. с соавторами [40], выполненными в Калифорнии. Анализируемую группу составили 116 пациентов с COVID-19; преобладали мужчины

(53,4%) среднего возраста (50 лет), половина из которых — европеоиды (50,9%). В 2 случаях ранее диагностированы ХЗП. Наиболее распространенными признаками инфекции были кашель (94,8%), лихорадка (76,7%), одышка (58%), миалгии (52,2%). Средняя продолжительность симптомов составила 5 дней. В 40% случаях выявлены изменения биохимических показателей, которые не потребовали лекарственной коррекции (табл. 2). У 31,9% пациентов в дебюте заболевания наблюдались нетипичные для COVID-19 гастроинтестинальные симптомы: потери аппетита (22,3%), тошнота/рвота (12%) и диарея (12%).

Доля повреждения печени у пациентов с тяжелой формой COVID-19 была значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью тяжести. Однако фатальная печеночная недостаточность не наблюдалась даже при критических состояниях и летальных исходах заболевания [37, 38]. Но в ряде случаев было отмечено нарушение белково-синтетической функции — уровень альбумина снижался до 30,9-26,3 г/л [36].

При аутопсии пациентов с COVID-19 печень темно-красная, увеличена; желчный пузырь больших размеров. При микроскопическом исследовании выявляются микровезикулярный стеатоз, очаговый некроз гепатоцитов, преобладание нейтрофилов в лобулярных и портальных инфильтратах, микротромбы в синусоидах. Между тем описанные гистологические изменения в большей степени могут быть обусловлены лекарственным повреждением печени, а не SARS-CoV-2 [37].

С помощью молекулярно-генетических методов исследования геном SARS-CoV был обнаружен не только в ткани легких, но и в паренхиматозных клетках, эндотелии сосудов других органов, в том числе и в гепатоцитах [38]. PHK SARS-CoV выявля-

ли в фекалиях, что объясняет появление гастроинтестинальных симптомов при передаче вируса фекально-оральным путем [37]. Однако, его длительное обнаружение в фекалиях после клинического выздоровления (до 11 дней) [38] не исключает возможный рецидив заболевания [41]. Остаются неясными причины, а также возможная роль вирулентности и изменчивости вируса в случаях продолжающейся репликации SARS-CoV.

## Метаболический синдром и воспаление как факторы риска печеночной недостаточности у пациентов с covid-19

Wang et al. [42] пришли к выводу после изучения 657 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 в Ухань, что не только мужской пол, но и концентрация высокочувствительного СРБ в сыворотке  $\geq 10$  мг/л и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам  $\geq 5$  предрасполагают к поражению печени при COVID-19. Таким образом, воспалительный фон может быть тесно связан с нарушением функции печени как осложнением заболевания [43]. Метаболический синдром и изолированный стеатоз печени также оценивались как потенциальные факторы риска. Ji et al. [44] ретроспективно оценили у 202 пациентов с диагнозом COVID-19; у 76 из этих пациентов (37,6%) НАЖБП была сопутствующим заболеванием. Половина участников исследования имели выраженные биохимические признаки печеночной недостаточности в день поступления в стационар и 75,2% всех больных при госпитализации. В большинстве случаев был обнаружен паренхиматозный тип поражения печени; только у 2,6% имел место холестатический или смешанный тип. У 33,2% больных нарушение функции печени наблюдалось в период пребывания в стационаре. У подавляющего большинства пациентов (80,7%) течение COVID-19 было стабильным; только у 19,3% больных наблюдалось тяжелое течение заболевания. Группа с тяжелой инфекцией SARS-CoV-2 была представлена пациентами пожилого возраста, с более высоким ИМТ и наличием других сопутствующих заболеваний (вместе с НАЖБП). Риск прогрессирования заболевания был в 3 раза выше у мужчин и почти в 5 раз выше у пациентов в возрасте 60 лет и старше. Более того, повышенный ИМТ в 1,3 раза чаще приводит к развитию осложнений и в 6 раз – к сопутствующим заболеваниям при НАЖБП. Для пациентов с COVID-19 и сопутствующей НАЖБП было показано, что у них значительно выше риск осложнений во время инфекции (44,7% против 6,6%,  $P < 0,0001$ ). Стоит отметить, что наличие НАЖБП была напрямую связана с длительной элиминацией SARS-CoV-2 ( $17,5 \pm 5,2$  дня против  $12,1 \pm 4,4$  дня;  $P < 0,0001$ , соответственно) [44]. Элементы метаболического синдрома, такие как артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет 2 типа связаны с тяжелым течением COVID-19 и являются

независимыми маркерами плохого прогноза [43]. Другое когортное исследование 342 пациентов с COVID-19 выявило взаимосвязь между стеатозом печени и увеличением трансаминаз. Однако стеатоз не предрасполагал к развитию печеночной недостаточности во время инфекции [43]. Кроме того, пациенты с метаболическим синдромом и стеатозом печени более склонны к развитию медикаментозного поражения печени после заражения SARS-CoV-2 [42].

Продолжение в следующем номере

## Литература

1. Chen N., Zhou M., Dong X., Ou J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 2020; 395(10223): 507-513.
2. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr; 5(4):335-337
3. Zhang C, Shi L, Wang F. S Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May; 5(5):428-430.
4. Cichosz-Lach H., Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J. Gastroenterol*. 2021; 27 (5): 377-390.
5. Kaneko S., Kurosaki M., Nagata K., et al. Liver injury with COVID-19 based on gastrointestinal symptoms and pneumonia severity. *PLoS One*. 2020; 15 (11): e0241663.
6. Cai Y., Ye L.P., Song Y.Q., et al. Liver injury in COVID-19: detection, pathogenesis, and treatment. *World J. Gastroenterol*. 2021; 27(22): 3022-3036.
7. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382 (18): 1708-1720.
8. Wang J., Zhu L., Xue L., et al. Risk factors of liver injury in patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu, China: a retrospective, multi-center study. *J. Med. Virol*. 2021; 93 (6): 3305-3311.
9. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497-506.
10. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med*. 2020; 26 (7): 1017-1032.
11. Sharma A., Jaiswal P., Kerakhan Y., et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients – a systematic review and meta-analysis. *Ann. Hepatol*. 2021; 21: 100273.
12. Wijarnpreecha K., Ungprasert P., Panjatanan P., et al. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 33 (7): 990-995.
13. Ding Z.Y., Li G.X., Chen L., et al. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J. Hepatol*. 2021; 74 (6): 1295-1302.
14. Moon A.M., Webb G.J., Aloman C., et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J. Hepatol*. 2020; 73 (3): 705-708.
15. Marjot T., Webb G.J., Barratt A.S., et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 18 (5): 348-364.
16. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229):1033-1034.
17. Arachchillage D.R. J., Laffan M. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(5):1233-4.
18. Tai W., He L., Zhang X. et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell. Mol. Immunol*. 2020; doi: 10.1038/s41423-020-0400-4.
19. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://pan.baidu.com/s/1v8kP0zAy-vnACXm-vjHWJnQ>
20. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J., Li P., Hu B., Wang J., Hu C., Jin Y., Ni X., Ping R., Du Y., Li T., Xu G., Hu Q., Tu L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 766-773
21. Dahiya DS, Kichloo A, Albosta M, Pagad S, Wani F. Gastrointestinal

- implications in COVID-19. *J Investig Med* 2020; 68: 1397-1401
22. Kofits K, Skonieczna-Zydecka K. COVID-19: gastrointestinal symptoms and potential sources of SARS-CoV-2 transmission. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020; 52: 171-172
23. 15.Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration; UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033-1034
24. Zhang W., Du R. H., Li B., Zheng X. S., Yang X. L., Hu B. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386-389.
25. Yin S., Huang M., Li D. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 doi: 10.1007/s11239-020-02105-8
26. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-1833.e3.
27. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*.2002;420:885-891.
28. Li J., Li R. J., Li G. Y., Lin H. Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19, no.11, pp. 2036-2047.
29. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.-L., Li J. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1116-1120.
30. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069.
31. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 2020, vol. 8, pp. 420-22.
32. Tan YJ, Fielding BC, Goh PY, Shen S, Tan TH, Lim SG, Hong W. Overexpression of 7a, a protein specific to the severe acute respiratory syndrome coronavirus, induces apoptosis via a caspase-dependent pathway. *J Virol*. 2004 Dec; 78(24):14043-7.
33. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*.2020;368: 1091.
34. Отчет о совместной технической миссии ВОЗ и Европейской Национальной Республук (КНР) по проблеме новой коронавирусной инфекции COVID-2019. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/03/03/13469-predstavlen-otchet-o-rabotemezhdunarodnoy-missii-voz-po-probleme-covid-19>
35. Zhang C, Shi L, Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May; 5(5):428-430.
36. Zahedi, M., et al., Liver Function in Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv*, 2020: 2020.05.20.20108357.
37. Xu L., Liu J., Liu M. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998-1004. doi: 10.1111/liv.14435.
38. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*2020. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
39. Guan W-J., Ni Z-Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.*2020;382:1708-20.
40. Cholanketil G., Podboy A., Aivaliotis V.I. et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients with SARS-CoV-2: Early Experience from California. *Gastroenterology*. 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.008.
41. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020; 158(6): 1518-9. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
42. Wang M, Yan W, Qi W, Wu D, Zhu L, Li W, Wang X, Ma K, Ni M, Xu D, Wang H, Chen G, Yu H, Ding H, Xing M, Han M, Luo X, Chen T, Guo W, Xi D, Ning Q. Clinical characteristics and risk factors of liver injury in COVID-19: a retrospective cohort study from Wuhan, China. *Hepatol Int* 2020; 14: 723-732
43. Zhang H, Liao YS, Gong J, Liu J, Zhang H. Clinical characteristics and risk factors for liver injury in COVID-19 patients in Wuhan. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 4694-4702
44. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol* 2020; 73: 451-453
45. Kim D, Adeniji N, Latt N, Kumar S, Bloom PP, Aby ES, Perumalswami P, Roytman M, Li M, Vogel AS, Catania AM, Wegermann K, Carr RM, Aloman C, Chen V, Rabee A, Sadowski B, Nguyen V, Dunn W, Chavin K, Zhou K, Lizaola-Mayo B, Moghe A, Debes J, Lee TH, Branch A, Viveiros K, Chan W, Chasica D, Kvo P, Dhanasekaran R. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients with Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 [PMID: 32950749 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.027].
46. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, Pose E, Brenner EJ, Cargill T, Catania MA, Dhanasekaran R, Esbraghian A, Garcia-Juarez I, Gill US, Jones PD, Kennedy J, Marshall A, Matibens C, Mells G, Mercer C, Perumalswami PV, Aritabile E, Qi X, Su F, Ujere NN, Wong YJ, Zheng MH, Barnes E, Barritt AS 4th, Webb GJ. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol* 2020 [PMID: 33035628 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.024].
47. Guo H, Zhang Z, Zhang Y, Liu Y, Wang J, Qian Z, Zou Y, Lu H. Analysis of liver injury factors in 332 patients with COVID-19 in Shanghai, China. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 18844-18852
48. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikbindi SA, Bansal N, Singla V, Khare S, Srivastava A. Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN* 2020; 3566166
49. Ronco C., Navalesi P., Vincent J.L. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care // *Lancet Respir Med.* –2020. –No. 8. –P. 240-241.
50. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists // *BMJ.* –2020. –No. 368. –P. 1086.
51. Schultz F, Hasan A, Alvarez-Laviada A., et al. The protective effect of ursodeoxycholic acid in an in vitro model of the human fetal heart occurs via targeting cardiac fibroblasts // *Prog Biophys Mol Biol.* –2016. –No. 120 (1-3). –P. 149-163.
52. Abdulrah S., Al-Maweri S., Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Med. Hypotheses*. 2020; 143: 109897.
53. Rodal Canales F.J., Perez-Campos Mayoral L., Hernandez-Huerta M.T., et al. Interaction of Spike protein and lipid membrane of SARS-CoV-2 with ursodeoxycholic acid, an in-silico analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 22288.
54. Sivandzadeh G.R., Askari H., Safarpour A.R., et al. COVID-19 infection and liver injury: Clinical features, biomarkers, potential mechanisms, treatment, and management challenges. *World J. Clin. Cases.* 2021; 9 (22): 6178-6200.
55. Zhang W., Tang Y., Huang J., Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2020; 29 (4): 696-705.
56. Saigal S., Kapoor D., Sen Roy D. Ademetionine in patients with liver disease: a review // *Int J Res Med Sci.* –2019. –No. 7 (6). –P. 2482-2493.
57. Roth NC, Kim A, Vitkovski T, Xia J, Ramirez G, Bernstein D, Crawford JM. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Novel Entity. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1077-1082.
58. Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Schott E, Hetzger R, Schaffartzik W, Tryba M, Neubaus P, Seehofer D. Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Crit Care*. 2015;19:131.
59. Faraquii S, Okoli FC, Olsen SK, Feldman DM, Kalia HS, Park JS, Stanca CM, Figueroa Diaz V, Yuan S, Dagher NN, Sarkar SA, Theise ND, Kim S, Shanbhogue K, Jacobson IM. Cholangiopathy After Severe COVID-19: Clinical Features and Prognostic Implications. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1414-1425.
60. Durazo FA, Nicholas AA, Mahaffey JJ, Sova S, Evans JJ, Trivella JP, Loy V, Kim J, Zimmerman MA, Hong JC. Post-Covid-19 Cholangiopathy: A New Indication for Liver Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc*. 2021;53:1132-1137.
61. Lagana SM, Kudose S, Inga AC, Lee MJ, Fazlollahi L, Remotti HE, Del Portillo A, De Michele S, de Gonzalez AK, Saqi A, Khairallah P, Chong AM, Park H, Ublemann AC, Lefkowitz JH, Verna EC. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol*. 2020;33:2147-2155.
62. Oiry A, Meunier L, Delire B, Larrey D, Horsmans Y, Le Louët H. Drug-Induced Liver Injury and COVID-19 Infection: The Rules Remain the Same. *Drug Saf.* 2020;43:615-617.
63. Edwards K, Allison M, Ghuman S. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: a rare disease precipitated by severe SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep*. 2020;13
64. Rojas M, Rodríguez Y, Zapata E, Hernández JC, Anaya JM. Cholangiopathy as part of post-COVID syndrome. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100116.
65. Daneshjoo O, Ebrahimipour P, Salehi LB, Piszguti A, Garshasbi M. Identification of a novel RUNX2 gene mutation and early diagnosis of CCD in a cleidocranial dysplasia suspected Iranian family. *Clin Case Rep*. 2020;8:2333-2340.

## Остеосаркопения (часть 2)

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова, Т.А. Цапьяк, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.И. Стилиди

## Osteosarcopenia (part II)

I.L. Kliaritskaia, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, Y.A. Moshko, V.V. Kryvyi, E.I. Stilidi

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** остеосаркопения, остеопороз, опорно-двигательный аппарат, профилактика, тактика лечения

### Резюме

### Остеосаркопения (часть 2)

*И.Л. Кляритская, И.А. Иськова, Т.А. Цапьяк, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, Е.И. Стилиди*

Остеосаркопения – это прогрессирующий скелетно-мышечный синдром, который ассоциируется с падениями, переломами и преждевременной смертью. Множество факторов нездорового образа жизни (малоподвижный образ жизни, ожирение и неправильное питание) взаимодействуют с генетическими, механическими и эндокринными факторами риска, которые приводят к потере мышечной массы и костной ткани и слабости. Адекватное потребление белка и кальция, поддержание достаточного уровня витамина D и регулярные упражнения для укрепления мышц и костей являются важными нефармакологическими методами лечения, которые должны быть применены лечащим врачом. Терапевтические стратегии, оказывающие двойное воздействие на костную и мышечную ткани, имеют решающее значение в лечении остеосаркопии. Что касается фармакотерапии, деносумаб может оказывать двойное воздействие на мышечно-костный аппарат. Будущие исследования должны быть направлены на фармакологические препараты, оказывающие терапевтическое действие как на кости, так и на мышцы, и изучение эффективности препаратов, которые в настоящее время используются только при остеопорозе и саркопии, с точки зрения двойного воздействия на кости и мышцы

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». klr3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Иськова Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Цапьяк Татьяна Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: tsapyak69@mail.ru

**Мошко Юрий Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: crimjt@mail.ru

**Кривой Валерий Валентинович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-krivy@mail.ru

**Стилиди Елена Игоревна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

## Abstract

## Osteosarcopenia (part II)

I.L. Kliaritskaia, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak, Ya. Moshko, V.V. Kryvy, E.I. Stilidi

Osteosarcopenia is a progressive musculoskeletal syndrome which associates with falls, fractures and premature death. A myriad of lifestyle factors (sedentarism, obesity, and poor nutrition) interact via genetic, mechanical, and endocrine factors, which lead to muscle and bone loss and weakness. Adequate protein and calcium intake, maintaining sufficient vitamin D levels, and undertaking regular muscle and bone strengthening exercises are important nonpharmacological therapies for consideration by the treating clinician. Therapeutic strategies that have a dual effect on bone and muscle are critical in the management of osteosarcopenia. Regarding pharmacotherapies, denosumab may confer dual benefits on the muscle bone unit. Future research should be directed toward pharmacological agents with therapeutic actions on both bone and muscle and investigating the efficacy of agents that are currently used for osteoporosis and sarcopenia alone, in terms of a dual effect on bone and muscle.

**О**стеопороз и саркопения являются распространенными возраст-ассоциированными заболеваниями, которые часто объединяются в общий синдром остеосаркопении. Среди стареющего населения распространенность этих заболеваний прогрессивно возрастает, а при наличии обоих компонентов остеосаркопении резко возрастают риски риск падений, переломов, инвалидности и преждевременной смерти.

Крайне важно сохранение и поддержание здоровья опорно-двигательного аппарата в пожилом возрасте, в котором происходят естественные процессы потери мышечной силы и массы, а также потеря костной ткани. Функция этих метаболически активных тканей выходит за рамки поддержания функциональной подвижности и социальной независимости пациента. Например, инсулинорезистентность скелетных мышц является фактором риска развития сахарного диабета II типа [1], а потеря мышечной массы и силы коррелирует с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пожилых людей [2]. В свою очередь костная ткань является резервуаром мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в костном мозге и способствует хранению питательных веществ. Нарушение микроархитектоники кости приводит к истощению МСК [3]. Любое нарушение структуры или функции мышечной и костной ткани, приводит к снижению продолжительности жизни и увеличению зависимости от медицинского обслуживания, и росту расходов [4]. Затраты на лечение остеопоротических переломов значительные и обходятся, например, Великобритании приблизительно в 4 миллиарда фунтов стерлингов в год [5]. В отличие от остеопороза, социально-экономические затраты на саркопению изучены слабо, хотя в одном исследовании прямые затраты, связанные с саркопенией в США в 2000 году, оценивались в 18,5 миллиардов долларов [6, 7]. Недавний систематический обзор Bruye`re O, Beaudart C, Ethgen O, Reginster JY, Locquet M., изучающий затраты на здравоохранение при саркопении, показал большую неоднородность между исследованиями, но в глобальном масштабе выявил тенденции к увеличению затрат

на здравоохранение для населения, страдающего саркопенией [7].

Двумя основными факторами риска развития остеосаркопении являются снижение физической активности и плохое питание, особенно низкое потребление белка, витамина D и кальция. Снижение физической активности приводит к потере минеральной плотности костной ткани (МПК) и мышечной массы из-за снижения стимуляции мышечных волокон и уменьшения механических сил, способствующих остеогенезу. Набор пика костной массы детерминирован генетически, в то время как потеря костной и мышечной массы связана с факторами окружающей среды. Из них особенно хорошо изучено негативное влияние употребления алкоголя и курения. Все мероприятия, предотвращающие остеопороз и саркопению, включая прием витамина D, физические упражнения, отказ от чрезмерного употребления алкоголя, отказ от курения, отказ от или сведение к минимуму приема лекарств, снижающих плотность костной ткани и влияющие на снижение количества и силы мышц, также помогают предотвратить дальнейшую потерю плотности костной ткани и прогрессирование саркопении.

Немедикаментозные подходы к терапии остеосаркопении

### Кальций

Роль кальция как важного структурного элемента костной ткани, и его важность для функционирования и сокращения мышц хорошо известна. Потребление кальция с пищей и пищевыми добавками приводит к незначительному увеличению минеральной плотности костной ткани, хотя убедительного влияния на риск перелома шейки бедра не наблюдалось [8]. Терапевтическая польза добавок кальция при саркопении продолжает изучаться. В современных рекомендациях рекомендован прием кальция в дозе 1000-1300 мг/сут с пищей для оптимального здоровья костей. Если потребление кальция с пищей ниже рекомендуемого уровня, пожилым людям рекомендуется принимать его в дозе 500-600 мг/сут. Рациональность приема высоких

доз кальция (> 2000 мг/сут) дискутируется в исследованиях, поскольку это связано с усилением сердечно-сосудистых побочных эффектов у пациентов в возрасте старше 50 лет [9].

### *Белок и белковые добавки.*

Пищевой белок является источником костного и мышечного матрикса, благодаря его прямому воздействию на регуляторные белки и факторы роста, участвующие в функционировании костей и мышц, усваивается кальций, подавляется синтез паратгормона и высвобождение IGF-1. Фрамингемское исследование предоставило клинические доказательства о роли пищевого белка в поддержании здоровой костной ткани. Было доказано, что низкое потребление белка было связано с потерей костной массы в проксимальном отделе бедра и позвоночнике в течение 4 лет [10]. Низкое содержание белка в рационе 0,45 г/кг/день у пожилых людей, ассоциировано с возникновением атрофии мышечной ткани, а умеренное или высокое потребление белка  $\approx$  1,1 г/кг/день у взрослых в возрасте 70-79 лет было связано с меньшей потерей мышечной массы [11,12]. В мета-анализе Coelho-Junior et al., в который были включены 8754 пациента в возрасте старше 74,5 лет, было доказано что очень высокое ( $\geq$  1,2 г/кг/день) и высокое потребление белка (> 1,0 г/кг/день) связано с лучшей физической работоспособностью нижних конечностей (ES = 0.18; 95% CI 0.01-0.35) и увеличением скорости ходьбы (ES = 0.06; 95% CI 0.02-0.11) по сравнению с потреблением белка менее 0,8 г/кг/день [13].

Учитывая эту связь между белком и силой костей и мышц, была предложена роль белковых добавок. В клинических исследованиях Koutsofta

et al. [14] и Wallace et al. [15] было продемонстрировано, что белковые добавки улучшают состояние костной ткани за счет увеличения МПК и снижения риска переломов. Аналогичным образом, белковые добавки (6-30 г/сут) в течение 3-24 месяцев помогали корректировать саркопению за счет увеличения мышечной силы в течение 12-24 недель у здоровых пожилых людей в сочетании с упражнениями с отягощением.

Рекомендуемая норма потребления белка с пищей составляет 0,8 г/кг в день для здорового населения, независимо от возраста или пола. Однако в пожилом возрасте возрастает потребность в белке костно-мышечной ткани, поэтому пациентам в возрасте 65 лет и старше требуется больше белка, чем рекомендовано (до 1,2 г/кг в день). В мета-анализе Wallace et al., включающим 29 клинических исследований, изучалось влияние низкого, умеренного и высокого содержания белка в пище на состояние пациентов с остеосаркопенией. Авторы пришли к выводу, что высокое потребление белка с пищей (выше рекомендуемого > 0,8 г/кг/день) у пожилых пациентов с остеопорозом было связано с сохранением МПК в поясничном отделе позвоночника и снижением риска перелома бедра.

### *Физические упражнения*

Физическая активность оказывает сильное влияние как на костную, так и на мышечную ткань. Кость является динамичной тканью и реагирует на множество физических и динамических раздражителей, включая различные типы движений, растяжение и вибрацию. Эти силы играют важную роль в ремоделировании кости и мышечной ткани, поэтому их важно учитывать при лечении остеопении/остеопороза и саркопении у пожилых людей [16].

Длительная иммобилизация является хорошо известным фактором риска потери плотности костной ткани, и метаанализ Howe TE, Shea B, Dawson LJ et al. продемонстрировал, что физическая активность оказывает значительное влияние на сохранение МПК в поясничном отделе позвоночника.

Кроме того, мета-анализ Rong K, Liu XY, Wu XH et al., в который включили 14 проспективных исследований, показал значительную обратную зависимость между повышением уровня физической активности и риском перелома шейки бедра у пожилых женщин [17]. Физические упражнения на протяжении всей жизни способствуют сохранению структуры и функций мышц, а увеличение физической активности в середине жизни снижает риск нарушения подвижности в дальнейшей жизни. Имеются данные, свидетельствующие о том, что силовые тренировки являются наиболее эффективной формой физических упражнений для улучшения мышечной силы и физической работоспособности у пожилых людей [18].

Упражнения с отягощениями играют также оказывают позитивное влияние на мышечную ткань при саркопении за счет прямого воздействия на мышцы. В недавнем метаанализе Vlietstra et al. изучалась роль физических упражнений на течение и исходы саркопении. Авторами были проанализированы результаты выполнения определенных физических упражнений в течение 3-6 месяцев и были получены результаты, показавшие улучшение в некоторых оперативных показателях мышечной массы, силы и физических функций: сила разгибания колена (MD = 0,14; 95% ДИ 0,03-0,26;  $p < 0,01$ ), время выполнения теста «Встань и иди» (MD = 0-1,67; 95% ДИ -2,43-0,91;  $p < 0,0001$ ), аппендикулярная мышечная масса (MD = 0,45; 95% ДИ 0,03-0,87;  $p = 0,04$ ) и мышечной массы ног (MD = 0,35; 95% ДИ 0,02-0,68;  $p = 0,04$ ) [19]. Кроме того, было показано, что силовые упражнения 3 раза в неделю в течение 12-24 недель предотвращают потерю мышечной массы у пожилых людей с ожирением, придерживающихся диеты с ограничением калорий.

### *Витамин D*

Витамин D хорошо известен как неотъемлемая часть физиологии костей и мышц благодаря его роли в абсорбции кальция и фосфатов, сократительной способности мышц, функции митохондрий и чувствительности к инсулину. Витамин D дей-

ствуется как посредник в перекрестных связях между мышцами и костями, воздействуя на миокины (миостатин, VEGF, IGF-1, остеоглицин) и остеокины (склеростин, остеокальцин, FGF-23),

которые оказывают положительное влияние на кости и мышцы [20].

Во многих исследованиях уже описана связь низкого уровня витамина D с остеопорозом и повышением риска переломов, однако влияние витамина D на остеосаркопению или роль пищевых добавок витамина D в лечении остеосаркопении еще не была оценена ни в одном исследовании. Клинических исследований, посвященных саркопении и витамину D, немного, но немногочисленные результаты однозначно говорят о влиянии дефицита/недостаточности витамина D на снижение мышечной массы и силы.

Недавнее эпидемиологическое исследование, проведенное австралийскими учеными Hirani V, Cumming RG, Naganathan V. *et al.* показало, влияние дефицита витамина D на увеличение частоты саркопении на протяжении 5 лет [21].

Роль добавок витамина D в лечении остеопении, предотвращении падений и переломов в последнее время стала предметом споров. В настоящее время часто используемые добавки витамина D (400-2000 МЕ) показывают положительный эффект в отношении профилактики риска падений, однако клинические исследования с болюсной дозой витамина D неизменно выявляют повышенный риск падений. Адекватное потребление витамина D связано с улучшением МПК, мышечной массы и функций; наблюдалась линейная положительная связь между МПК и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови вплоть до уровня 75 нмоль/л.

В исследовании Rosendahl-Riise *et al.* были получены данные, что добавка витамина D улучшала физическую работоспособность, о чем свидетельствовал тест «Встань и иди» однако улучшение мышечной силы, измеряемое силой хвата за руку, было незначительным [22].

Идеальный уровень витамина D должен составлять 50-60 нмоль/л с верхним пределом в 100 нмоль/л, только при недостаточном потреблении с пищей. Важно также отметить, что нет никаких доказательств того, что нагрузочные болюсные дозы оказывают положительное влияние на исходы падений или переломов [23].

### Фармакологическое лечение

Лечение остеосаркопении фармакологическими препаратами является новой областью клинических исследований, в связи с тем, что остеосаркопения является относительно новым заболеванием. Тем не менее, есть препараты, которые показали положительные терапевтические эффекты при остеопорозе и саркопении и их двойное воздействие как на прибавку МПК, так и на увеличение мышечной силы указывают на их возможное использование при остеосаркопении [24].

### Деносумаб

Деносумаб – гуманизированное моноклональное антитело к RANKL (лиганду-активатору рецептора ядерного фактора-κB). RANKL является компонентом основного сигнального пути остеокластогенеза — RANKL/RANK/OPG. Блокируя RANKL, деносумаб блокирует активацию остеокластов и приводит к последующему увеличению МПК. Предполагается, что деносумаб также оказывает действие на мышцы посредством блокирования RANK/RANKL, улучшая функцию мышц.

Доказательства эффективности деносумаба были получены в ходе исследования FREEDOM. Результаты исследования FREEDOM показали, что лечение деносумабом снижало риск переломов позвонков, невертебральных костей и шейки бедра в течение 36 месяцев [25]. Также было отмечено, что в группе, получавшей деносумаб, наблюдалось меньшее количество падений (4,5%) по сравнению с группой, не получавшей лечения (5,7%) ( $p=0,02$ ). В недавнем исследовании Bonnet *et al.* [26] было показано, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом в сочетании с мышечной слабостью, которые получали лечение деносумабом более трех лет, отмечалось увеличение мышечной силы, что коррелировало с повышением МПК. Следует отметить, что в группе сравнения на фоне лечения бисфосфонатами взаимосвязи между мышечной силой и МПК не отмечалось. Вероятнее всего, влияние деносумаба на мышечную ткань происходит параллельно с антирезорбтивным действием в костной ткани и не является следствием замедления костного ремоделирования. Данное специфическое действие деносумаба на мышцы, по-видимому, способствует снижению числа падений, что и наблюдалось в исследовании FREEDOM. Таким образом, применение деносумаба может быть новым подходом в лечении остеосаркопении. Необходимы дальнейшие исследования для изучения прямого влияния деносумаба на мышечную массу и функциональные возможности.

### Препараты тестостерона

Уровень тестостерона снижается с возрастом и считается важной причиной возрастного снижения костной массы и мышечной функции. Тестостерон оказывает свое воздействие на костную ткань опосредовано через эстрадиол и увеличивает минерализацию и прочность костей, а также увеличивает мышечную массу и силу за счет увеличения синтеза белка.

Хотя двойное влияние тестостерона на остеосаркопению не было доказано ни в одном исследовании, но известны их положительные эффекты отдельно на МПК и мышечную силу у мужчин с гипогонадизмом [27]. Тестостерон улучшал мышечную массу и функции у пожилых людей (в возрасте 60-65 лет), а также у молодых людей (в возрасте 19-35 лет), предполагается, что результаты не зависят от пола. Более того, сообщалось о положительном

влиянии тестостерона на мышечную силу у проживающих в домах престарелых (в возрасте старше 65 лет). Кроме того, прием тестостерона улучшил мышечную силу и скорость походки у пожилых людей (в возрасте старше 65 лет) и доказал свою безопасность при хронической сердечной недостаточности [28]. Таким образом, были получены положительные эффекты терапии тестостероном на повышение мобильности пациентов, но тем не менее снижения риска падений выявлено не было. Таким образом, препараты тестостерона могут рассматриваться в виде препаратов для лечения остеосаркопении, но требуется дополнительные исследования, так как долгосрочные эффекты не изучены.

### Селективные модуляторы андрогенных рецепторов (SARM)

Из-за боязни побочных эффектов при лечении тестостероном возрос интерес к исследованиям SARM. SARM, в отличие от тестостерона, с различной чувствительностью связываются с андрогенными рецепторами, обладают выраженным анаболическим эффектом преимущественно в мышечной и костной тканях, не влияя при этом на предстательную железу у мужчин и не вызывая андрогенизацию у женщин. Некоторые препараты из группы нестероидных SARM были опробованы при саркопении и включают LDG-4033, BMS-564929 в исследовании I фазы и энобосарм в испытаниях II фазы. Препараты показали дозозависимое увеличение мышечной массы, однако долгосрочные эффекты препаратов не изучены и требуют дальнейшего изучения. В настоящее время SARMs не имеют преимуществ перед тестостероном [29].

### Гормон роста

Нормальное старение связано со снижением уровня гормона роста и ИФР-1. Эффективность гормона роста в лечении остеопороза изучалась во многих РКИ. Недавний метаанализ семи РКИ и одного расширенного исследования показал, что он может играть роль в профилактике переломов при постменопаузальном остеопорозе, однако он не продемонстрировал положительного влияния на МПК [30].

Впервые в 1990 году было описано, что низкий уровень гормона роста способствует уменьшению мышечной массы тела и увеличению жировой ткани и было выявлено увеличение мышечной массы у пожилых мужчин на фоне приема препаратов гормона роста. Кроме того, при длительном применении вызывает развитие таких побочных эффектов, как синдром запястного канала, гинекомастию, боли в суставах и мышцах, отеки и гипергликемию.

### Антитела к миостатину

Миостатин синтезируется в скелетных мышцах и ингибирует их избыточный рост. Дефицит миостатина приводит к гипертрофии мышц и синтезу костной ткани. У мышей антитела к миостатину

увеличивали мышечную массу и силу. В испытаниях II фазы у пожилых людей (в возрасте старше 75 лет) с падениями в анамнезе антимиостатиновые антитела увеличивали мышечную массу тела и значительно улучшали функциональные показатели, связанные с мышечной силой. Что касается роли антител к миостатину в отношении костной ткани, данные доклинических исследований на животных показали, что в сочетании с устойчивыми физическими нагрузками, антитела к миостатину повышали МПК, однако этот эффект не был подтвержден в клинических испытаниях. В настоящее время разработке находится несколько препаратов, которые представляют собой антитела к миостатину: стабулумаб (MYO-029), ландогрозумаб (LY2495655), тревогрумаб (REGN1033). Все препараты, блокирующие действие миостатина, находятся на начальных этапах клинических исследований, данное направление представляется наиболее перспективным для лечения остеосаркопении в будущем [31, 32, 33].

Остеосаркопения является недавно установленным комбинированным синдромом, ее этиология и влияние на клинические исходы у пожилых людей только начали выясняться. У пациентов с остеосаркопенией прогноз хуже, чем у взрослых либо с остеопенией/остеопорозом, либо только с саркопенией. Пациенты с остеосаркопенией нуждаются в постоянном наблюдении, включая повторную оценку риска падений и переломов, влияния на качество жизни и реакции на лечение. В настоящее время наибольшее влияние в ведении пациентов с саркопенией оказывают адекватное потребление белка и кальция, поддержание достаточного уровня витамина D, регулярные упражнения для укрепления мышц и костей, отказ от курения и алкоголя. В реальной клинической практике из лекарственных препаратов в качестве медикаментозного лечения остеосаркопении может рассматриваться деносумаб, однако необходимо дальнейшее изучение его влияния на мышечную ткань. Будущие исследования должны быть направлены на фармакологические препараты, оказывающие терапевтическое действие как на костную, так и на мышечную ткань, и изучение эффективности препаратов, которые в настоящее время используются только при остеопорозе и саркопении, с точки зрения двойного воздействия.

### Литература

1. DeFronzo, D. Tripathy, Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes, *Diabetes Care*. 32 (Suppl. 2) (2009) S157-163, <https://doi.org/10.2337/d09-S302>.
2. Keng, F. Gao, L.L.Y. Teo, W.S. Lim, R.S. Tan, W. Ruan, S.H. Ewe, W. Koh, A.S. Koh, Associations between skeletal muscle and myocardium in aging: a syndrome of "Cardio Sarcopenia". *J. Am. Geriatr. Soc.* 67 (2019) 2568-2573, <https://doi.org/10.1111/jgs.16132>.
3. Ren, A. Ocampo, G.H. Liu, J.C. Izpisua Belmonte, Regulation of stem cell aging by metabolism and epigenetics, *Cell Metab.* 26 (2017) 460-474, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.019>.
4. Greco, P. Pietschmann, S. Migliaccio, Osteoporosis and sarcopenia increase frailty syndrome in the elderly, *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 10 (2019), <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00255>.
5. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M et al. Osteoporosis in the Europe-

- an Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8:136.
6. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:80-5.
  7. Bruyere O, Beaudart C, Ethgen O, Reginster JY, Loequet M. The health economics burden of sarcopenia: a systematic review. *Maturitas* 2019;119:61-9.
  8. Tai V, Leung W, Grey A, et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 351: b4183.
  9. Tankeu AT, Ndip Aghor V and Noubiap JJ. Calcium supplementation and cardiovascular M Fatima, SL Brennan-Olsen et al. *journals.sagepub.com/home/tab* 13 risk: a rising concern. *J Clin Hypertens* 2017; 19: 640-646.
  10. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2504-2512.
  11. Castaneda C, Gordon PL, Fielding RA, et al. Marginal protein intake results in reduced plasma IGF-I levels and skeletal muscle fiber atrophy in elderly women. *J Nutr Health Aging* 2000; 4:85-90.
  12. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the health, aging, and body composition (Health ABC) study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 150-155.
  13. Coelho-Junior HJ, Milano-Teixeira L, Rodrigues B, et al. Relative protein intake and physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2018; 10. pii: E1330.
  14. Koutsofta I, Mamais I and Chrysostomou S. The effect of protein diets in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review of randomized controlled trials. *J Women Aging* 2019; 31: 117-139
  15. Wallace TC and Frankenfeld CL. Dietary protein intake above the current RDA and bone health: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2017; 36: 481-496.
  16. Moreira LD, Oliveira ML, Lirani-Galvão AP, et al. Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58: 514-522.
  17. Rong K, Liu XY, Wu XH et al. Increasing level of leisure physical activity could reduce the risk of hip fracture in Michael A. Chynes et al. Increasing level of leisure
  18. physical activity could reduce the risk of hip fracture in older women: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine* 2016;95:e2984.
  19. Lai CC, Tu YK, Wang TG, Huang YT, Chien KL. Effects of resistance training, endurance training and wholebody vibration on lean body mass, muscle strength and
  20. physical performance in older people: a systematic review and network meta-analysis. *Age Ageing* 2018;47:367-73.
  21. Vlietstra L, Hendrickx W and Waters DL. Exercise interventions in healthy older adults with sarcopenia: A systematic review and metaanalysis. *Australas J Ageing* 2018; 37: 169-183
  22. Gunton JE, Girgis CM, Baldock PA, et al. Bone muscle interactions and vitamin D. *Bone* 2015; 80: 89-94
  23. Hirani V, Cumming RG, Naganathan V, et al. Longitudinal associations between vitamin D metabolites and sarcopenia in older Australian men: the Concord health and aging in men project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 73:131-138.
  24. Rosendahl-Riise H, Spielau U, Ranboff AH, et al. Vitamin D supplementation and its influence on muscle strength and mobility in community-dwelling older persons: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2017; 30: 3-15.
  25. Duque G, Daly RM, Sanders K, et al. Vitamin D, bones and muscle: myth versus reality. *Australas J Ageing* 2017; 36(Suppl. 1): 8-13.
  26. Fatima M, Brennan-Olsen S, Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X1986700. doi: 10.1177/1759720X19867009.
  27. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-765. 75.
  28. Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, et al. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. *J Clin Invest* 2019; 130: 1.
  29. Irwig MS. Bone health in hypogonadal men. *Curr Opin Urol* 2014; 24: 608-613.
  30. Stout M, Tew GA, Doll H, et al. Testosterone therapy during exercise rehabilitation in male patients with chronic heart failure who have low testosterone status: a double-blind randomized controlled feasibility study. *American Heart J* 2012; 164: 893-901.
  31. Morley JE. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2016;98: 319-333.
  32. Barake M, Arabi A, Nakhoul N, et al. Effects of growth hormone therapy on bone density and fracture risk in age-related osteoporosis in the absence of growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2018; 59: 39-49.
  33. Tang L, Gao X, Yang X, et al. Combination of weight-bearing training and anti-MSTN polyclonal antibody improve bone quality in rats. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2016; 26:516-524.
  34. Camporez JPG, Petersen MC, Abudukadier A, et al. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016: 201525795.
  35. Becker C, Lord SR, Studenski SA, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:948-957.

# Роль вируса Эпштейна-Барр в развитии нейродегенеративных заболеваний. Обзор литературы

А.В. Мещерякова, Ю.Г. Иващенко, Р.В. Зонова

## The role of the Epstein-Barr virus in the development of neurodegenerative diseases. Literature review

A.V. Meshcheryakova, Yu.G. Ivashchenko, R.V. Zonova

*Кафедра неврологии и нейрохирургии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь*

**Ключевые слова:** вирус Эпштейн-Барр, герпесвирус, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре.

### Резюме.

#### Роль вируса Эпштейна-Барр в развитии нейродегенеративных заболеваний. Обзор литературы

*А.В. Мещерякова, Ю.Г. Иващенко, Р.В. Зонова*

В настоящее время изучение патогенеза нейродегенеративных заболеваний, вызванных герпес-вирусными инфекциями, имеет чрезвычайно важное значение в практическом здравоохранении, поскольку с каждым годом наблюдается рост числа патологий нервной системы, детерминированных данными вирусами. Более того, первичное инфицирование людей герпесвирусами различных подтипов происходит уже в раннем детском возрасте и часто проходит бессимптомно или с неярко выраженной клинической картиной. Однако, учитывая высокую распространённость вирусов в популяции, не до конца изученными являются данные о причинно-следственной связи между герпесвирусными инфекциями и их возможностью индуцировать развитие некоторых нейродегенеративных заболеваний. В связи с этим изучение данной проблемы представляет особый научно-практический интерес.

Одним из наименее изученных представителей группы герпесвирусов считается вирус Эпштейна-Барр. Как показывает практика, медицинское сообщество не так хорошо знакомо с особенностями патогенеза вируса, обуславливающего детерминацию некоторых нейродегенеративных заболеваний, и, как следствие, практические врачи не до конца могут оценивать роль вируса Эпштейна-Барр в развитии данных заболеваний. Безусловно, это имеет важное не только научное, но и практическое значение, что позволяет предопределить и модифицировать динамику течения нейродегенеративных заболеваний.

*Мещерякова Алена Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: Meshcheryakova\_A\_V@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

*Иващенко Юлия Геннадьевна, студентка 4 курса Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: ivashchenko.yuliya@inbox.ru*

*Зонова Регина Витальевна, студентка 4 курса Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: charmingglf@yandex.ru*

Ключевые слова: вирус Эпштейн-Барр, герпесвирус, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре.

### Abstract.

## The role of the Epstein-Barr virus in the development of neurodegenerative diseases. Literature review

*A.V. Meshcheryakova, Yu.G. Ivashchenko, R.V. Zonova*

Currently, the study of the pathogenesis of neurodegenerative diseases caused by herpesvirus infections is extremely important in practical healthcare, since every year there is an increase in the number of pathologies of the nervous system determined by these viruses. Moreover, the primary infection of people with herpesviruses of various subtypes occurs already in early childhood and often passes asymptotically or with a mildly pronounced clinical picture. However, given the high prevalence of viruses in the population, data on the causal relationship between herpesvirus infections and their ability to induce the development of certain neurodegenerative diseases are not fully understood. In this regard, the study of this problem is of particular scientific and practical interest.

One of the least studied representatives of the herpesvirus group is the Epstein-Barr virus. As practice shows, the medical community is not so familiar with the peculiarities of the pathogenesis of the virus that determines the determination of some neurodegenerative diseases, and, as a result, practitioners cannot fully assess the role of the Epstein-Barr virus in the development of these diseases. Of course, this has important not only scientific, but also practical significance, which makes it possible to predetermine and modify the dynamics of the course of neurodegenerative diseases.

Keywords: Epstein-Barr virus, herpesvirus, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, Guillain-Barre syndrome.

Достоверно изучено, что вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ), известный как вирус герпеса человека 4 типа, относится к семейству Herpesviridae, подсемейству Gammaherpesvirinae. ВЭБ, как и все герпесвирусы, «поражает» подавляющее число людей по всему миру. Так, согласно литературным источникам, превалентность маркеров хронической ВЭБ-инфекции (IgG VCA и IgG EBNA) среди взрослого населения достигает 90-100%. Как известно, впервые люди инфицируются в раннем детском возрасте с развитием инфекционного мононуклеоза (ИМ) и последующим вирусоносительством [1-3].

По своей морфологии ВЭБ состоит из нуклеокапсида, имеющего форму икосаэдра диаметром от 120 до 150 нм, внутренней белковой оболочки, внешней оболочки, содержащей внешний мембранный вирусный гликопротеид, играющий важную роль в развитии инфекции [1-3], а также сердцевина, состоящая из двухспиральной вирусной ДНК в качестве ядра. Вирус имеет сложную антигенную структуру: капсидный антиген (VCA) – белки p150, p18, p23; ранний антиген (EA) – белки p54, p138; ядерный, или нуклеарный, антиген (NA, или EBNA) – белки p72; латентный мембранный антиген (LMP) – gp125, gp350 и две микро-РНК (EBER1, 2) [4, 5].

Источником инфекции является больные люди, в т.ч. и с бессимптомным течением заболевания. При этом ВЭБ выделяется во внешнюю среду из ротоглотки в течение 18 месяцев после первичного течения, а затем и у всех серопозитивных лиц периодически всю жизнь [1-4]. Передача возбудителя про-

исходит со слюной, т.е. воздушно-капельным путем. Также необходимо учитывать немаловажный факт, что вирус может передаваться при переливании крови и при трансплантации органов [4, 7].

Как известно из многих исследований, вирус тропен к В- и Т-лимфоцитам, НК-клеткам, моноцитам, макрофагам, лимфобластным клеткам, клеткам лимфоретикулярной системы, а также к эпителиоцитам верхних дыхательных путей, сосудов и пищеварительного тракта [4, 6, 7].

Благодаря тому, что вирус содержит гликопротеины, он проникает путём транцитоза в эпителиальные клетки лимфоидной ткани рото- и носоглотки, а затем и в специфические для него клетки – В-лимфоциты [6-9]. В эпителиоцитах патоген начинает реплицироваться с последующим разрушением клеток, высвобождением новых вирионов и проникновением их в смежные ткани рото- и носоглотки. Репликация сопровождается вирусемией, что приводит к распространению вируса по всему организму и, соответственно, поражению различных органов и тканей. Данный вид размножения вируса называется литический. Также существует и второй вид, латентный, характеризующийся внедрением вирусной ДНК в геном клетки-хозяина, что приводит к хромосомным нарушениям с характерными последствиями, или же превращением ДНК вируса в эписому с пожизненной персистенцией патогена. Как правило, последний осуществляется в В-лимфоцитах, где в ходе взаимодействия иммунных клеток происходит формирование пула специфических В-клеток памяти [1-5, 9]. В связи с тем, что

ВЭБ при латентной инфекции «выключает» синтез своих белков, В-клетки памяти становятся невидимы для иммунной системы и перманентно циркулируют в кровеносном русле человека [5, 9]. Поскольку вирус персистирует всю жизнь, то при воздействии различных негативных факторов окружающей среды, сопровождающихся резким снижением иммунитета, происходит реактивация вируса, что может привести к развитию осложнений [4, 10].

ВЭБ также является представителем онкогенных ДНК-вирусов. Он может вызывать такие онкологические заболевания как лимфома Беркитта, ходжкинская лимфома, первичная лимфома ЦНС, карцинома органов желудочно-кишечного тракта и др. [2-4].

Установлено, что ВЭБ обладает большим набором генов, которые дают ему возможность «ускользнуть» от иммунной системы человека. Так, известно, что вирус синтезирует аналоги интерлейкинов (ИЛ) и их рецепторов, меняющие иммунный ответ. Например, ВЭБ может вырабатывать ИЛ-10-подобный белок, который подавляет Т-клеточный иммунитет, цитотоксические Т-лимфоциты, макрофаги, натуральные киллеры, тем самым приводя к вторичному иммунодефициту [2, 3].

Также для ВЭБ характерна высокая мутабельность, которая позволяет ему избегать специфических иммуноглобулинов и клеток иммунной системы [2, 3].

Своеобразие патологического процесса при ВЭБ-инфекции определяется способностью данного вируса к пожизненной персистенции в организме человека, рецидиву инфекции, индукции вторичного иммунодефицитного состояния, аутоиммунных реакций, злокачественных опухолей и, в отличие от других герпесвирусов, не вызывать гибель В-клеток, а, наоборот, активировать их пролиферацию и трансформацию за счёт нарушения их апоптоза [10].

В последнее время появилось множество исследований, говорящих о том, что одним из факторов развития нейродегенеративных и паранеопластических процессов является наличие инфицирования ВЭБ.

Известно, что ВЭБ прямо или косвенно поражает нейроны через инфицированные В-лимфоциты, индуцируя нейровоспаление и демиелинизацию. При воспалительных процессах ЦНС повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что приводит к проникновению вируса в составе В-клеток в ликвор и появлению соответствующих лабораторных признаков [9, 12-15].

В некоторых случаях вирус обнаруживается в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при различных клинических состояниях, но было выявлено, что клиническая полезность ПЦР на выявление антигенов в контексте нейровоспалительного заболевания незначительна, если только у пациента нет заболевания, ассоциированного с ВЭБ (онкология – первичная лимфома ЦНС, глиома, опухоли носоглот-

ки) [8]. Известны случаи, когда ВЭБ размножался в ЦНС и нарушал целостность ГЭБ. Повреждение ГЭБ было связано с нейрокогнитивными дисфункциями, повреждением нейронов и воспалением. Латентно инфицированные В-клетки памяти вступали в цикл лизиса, что приводило к высвобождению вирусных частиц, которые попадали в ЦНС через ГЭБ. При этом известно, что ВЭБ может вызывать неврологические заболевания даже при отсутствии острой ВЭБ-инфекции [11].

Так, была доказана роль вируса в развитии таких патологий ЦНС как энцефалит, менингит, миелит, полирадикулонейропатия, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, острая атаксия мозжечка, острый рассеянный энцефаломиелит, рассеянный склероз; а также периферической нервной системы (ПНС): синдром Гийена-Барре, паралич Белла [4, 11-13]. Но, несмотря на множество вызываемых осложнений, мало известно о роли ВЭБ в инфекции нервной системы.

Согласно современным литературным данным, рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным мультифакториальным нейродегенеративным заболеванием ЦНС. В основе патогенеза данного заболевания являются процессы демиелинизации и нейродегенерации в разной степени выраженности, приводящие к прогрессирующему ухудшению сенсорных, моторных, вегетативных и нейрокогнитивных функций [4, 9, 10]. Одной из причин развития данной патологии является выявление у пациентов антител к ВЭБ. Однако, несмотря на это, остаётся недостаточно изученным тот факт, является ли он одним из основных пусковых механизмов или действует облигатно с другими факторами, активирующими иммунопатологические процессы, лежащие в основе РС.

Литературные источники свидетельствуют о том, что вирус способен запускать ряд механизмов, нарушающих иммунную систему, включающих молекулярную мимикрию, белки теплового шока и суперантигены, провоспалительные цитокины и, как говорилось ранее, формирование клона В-клеток памяти. В отношении молекулярной мимикрии исследования показали, что основной белок миелина (ОБМ) и специфический клон Т-клеток, полученные от пациента с РС, перекрестно реагируют с ДНК-полимеразным пептидом вируса. ВЭБ-специфичные Т-клетки, перекрестно реагирующие с ОБМ, также были обнаружены в ЦСЖ больных РС [4, 9].

Nan Zhang, Yuxin Zuo и соавторы говорят: «По сравнению со здоровыми серопозитивными лицами, пациенты с РС имеют повышенные уровни EBNA1-специфичных CD4+ Т-клеток, которые выделяют больше провоспалительного фактора ИФН-γ после перекрестной реакции с антигенами миелина, что дополнительно индуцирует развитие РС. В посмертных образцах головного мозга с рассеянным склерозом Т-клетки CD8+ проявляли пролиферативную цитотоксическую активность, индуцировали Т-клеточную инфильтрацию и высвобождали

ИФН-у, что может усугублять демиелинизацию. Во время инфекции ВЭБ повышенный уровень CD8+CD28-CD57+ Т-клетки повышают экспрессию PD-1, увеличивают высвобождение ИФН-у, ингибируют превращение инфицированных В-клеток в клетки памяти и индуцируют развитие РС. Более того, инфицированные ВЭБ В-клетки и плазматические клетки накапливаются в мозге пациентов с РС [4].

Кроме того, известно, что в ЦСЖ больных РС присутствует большое количество В-клеток памяти и олигоклональных IgG, что является характерным признаком РС.

Также известны механизмы воздействия гормона ангиотензина II в развитии РС. Так, ядерный антиген вируса EBNA-1 активирует ангиогенез с помощью ангиотензина II, стимулируя тем самым секрецию ИЛ-8 и повышая экспрессию вазоэндотелиального фактора роста. Это, в свою очередь, приводит к повышению воспалительного процесса и, соответственно, к воздействию Т-клеток на ОБМ с последующим развитием РС [4].

Обращает на себя внимание и то, что современные отечественные и зарубежные исследования о роли ВЭБ в развитии заболеваний нервной системы связаны с таким грозным осложнением пожилого возраста, как болезнь Альцгеймера (БА). В настоящее время точные молекулярные механизмы патогенеза данного заболевания, к сожалению, не изучены, однако доподлинно известно, что амилоидные  $\beta$  (A $\beta$ ) бляшки и нейрофибрилярные клубки не являются единственной причиной нейродегенерации. При этом, они остаются отличительными признаками БА, играя важную роль в прогрессии заболевания [4, 7].

В рамках данного литературного обзора необходимо отметить роль вирусных инфекций в развитии предрасположенности к БА, которая развивается, в частности, благодаря модуляции клеточного цикла. Так, аберрантная повторная экспрессия многих белков, связанных с клеточным циклом, и неадекватный контроль клеточного цикла в специфически уязвимых популяциях нейронов при БА становятся важным компонентом патогенеза, ведущего к БА и другим нейрокогнитивным нарушениям [7].

Согласно современным научным исследованиям, белки Ras, Raf, MAPK и MEK<sub>1/2</sub>, участвующие в передаче сигнала извне клетки и регулирующие размножение клеток, были активированы и в поражённых БА нейронах. Deeksha Tiwari, Nitish Mittal, Hem Chandra Jha утверждают, что сигнальные пути Ras участвуют в фазовом переходе от G<sub>0</sub> к G<sub>1</sub> стадии клеточного цикла посредством его взаимодействия с циклином D<sub>1</sub>, при этом активация Ras-MAPK-зависимого пути с помощью LMP1 ВЭБ необходима для злокачественной трансформации В-клеток [7].

Важно отметить, что маркеры повторного клеточного цикла в поражённых нейронах обнаруживают задолго до проявления заболевания, что указывает на роль митотической дисфункции в раз-

витии предрасположенности к началу заболевания.

Маркеры активации эктопического клеточного цикла в поражённых БА нейронах включают в себя изменённую экспрессию митотических белков, опосредующих клеточный цикл, таких как Ras и G-белки, экспрессию белков S-фазы [7].

Помимо этого, ВЭБ вызывает, как говорилось ранее, нейровоспаление через инфицированные мононуклеарные клетки периферической крови и макрофаги головного мозга, которые позволяют вирусу проникать через ГЭБ и реплицироваться в эндотелиальных клетках головного мозга, что приводит к гибели нейронов в белом веществе [4, 7].

Хотелось бы отметить, что ВЭБ также играет важную роль в детерминировании дебюта такой нейродегенеративной патологии, как болезнь Паркинсона (БП). Это хроническое заболевание экстрапирамидной нервной системы, преимущественно затрагивающее лиц пожилого возраста и характеризующееся медленным прогрессирующим течением. В основе патофизиологии болезни лежит накопление специфических белковых агрегатов, известных как тельца Леви (LB), а также пигментация дофаминергических нейронов компактной части чёрной субстанции (SNpc) [4, 7]. Известно, что моторные проявления заболевания в большей степени связаны с недостатком дофамина, развивающегося из-за гибели дофаминергических нейронов чёрной субстанции [4, 7].

Исследования предыдущих лет делали акцент на социально-экологические факторы, а также и вирусные инфекции, которые в сочетании с восприимчивым генетическим фоном вызывают нейродегенеративную патологию БП [7]. Однако точная идентификация этих вирусных инфекций и определённый механизм, лежащий в основе этой ассоциации, остаются малоизученными. Например, во многих случаях прямая вирусная инфекция чёрных нейронов была продемонстрирована или вовлечена в патологию заболевания, тогда как в других случаях ответственность за это несут вирусно-индуцированные аутоиммунные механизмы [7]. Преимущественно лимфоцитарный лейкоцитоз, незначительное повышение уровня белка и антител к ВЭБ в ЦСЖ и сыворотке больных БП позволяют предположить участие ВЭБ-инфекции в развитии БП [7].

В концепции нашего обзора важно отметить, что по данным эпидемиологических исследований пациенты с БП значительно более серопозитивны к ВЭБ, чем население в целом. Латентная инфекция ВЭБ может вызывать аутоантитела, которые могут перекрестно реагировать с  $\alpha$ -синуклеином ( $\alpha$ -syn) – белком, регулирующим синаптический транспорт везикул и последующим высвобождением нейротрансмиттеров. Эта реакция приводит к повышению его агрегации [7].

Как было сказано выше, LMP1 представляет собой кодируемый вирусом мембранный белок, экспрессируемый во время латентного периода ВЭБ, и является одной из мишеней для клеточного иммун-

ного надзора. Индуцированные ВЭБ анти- $\alpha$ -суп антитела находятся на низком уровне на протяжении всей БП, поскольку LMP1 и  $\alpha$ -суп имеют аналогичную первичную последовательность белка. Люди, инфицированные ВЭБ, могут продуцировать антитела против LMP1 против перекрестно-реактивных эпитопов, а антитела против области перекрестно-реактивного белка LMP1 были идентифицированы в более ранних анализах [7].

Что еще более важно, маркеры системного воспаления, такие как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и С-реактивный белок, связаны с риском БП. Во время острой или стойкой реактивации инфекции ВЭБ может генерировать провоспалительные сигналы, которые способствуют противовирусным ответам через аллели MHC-II, что приводит к аутоиммунному ответу и развитию БП [4]. В частности, молекулярная мимикрия, проявляемая повторяющейся областью LMP1, кодируемого ВЭБ, и С-концевой областью  $\alpha$ -суп, подтверждает это утверждение. Считается, что у генетически предрасположенных лиц олигомеризация  $\alpha$ -суп, образующего агрегаты, происходит из-за его перекрестной реактивности с антителами к ВЭБ. Однако важно отметить, что заражение ВЭБ необходимо, но недостаточно для развития БП. Исследования показывают, что факторы окружающей среды взаимодействуют с восприимчивым генетическим фоном, чтобы инициировать патологию БП. Вместе оба фактора способствуют возникновению и прогрессированию заболевания [7].

Представляет интерес тот факт, что нарушение регуляции клеточного цикла также связано с развитием патофизиологии БП. Так, Deeksha Tiwari и соавторы сообщают в своей работе: «В нескольких исследованиях посмертных тканей пациентов с БП сообщалось о наличии белков p35 и CDK-5 в тельцах Леви в голубом пятне, неокортексе и чёрной субстанции. Это указывает на то, что CDK-5 участвует в формировании телец Леви. Имеются неоспоримые доказательства того, что белковые агрегаты  $\alpha$ -суп являются ключевыми составляющими телец Леви, которые играют центральную роль в патогенезе БП» [7].

ВЭБ также может спровоцировать прогрессирование клеточного цикла с помощью эктопического и несвоевременного накопления различных CDK-белков и других модуляторов. Эти факты свидетельствуют о сильной связи между нейродегенерацией и ВЭБ-опосредованной дисрегуляцией клеточного цикла [4,7].

Завершая данный литературный обзор, следует отметить роль ВЭБ в патогенезе синдрома Гийена-Барре (СГБ), являющегося острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией аутоиммунного характера, поражающей ПНС с последующим развитием параличей и белково-клеточной диссоциации в ликворе. В трети всех случаев СГБ предшествует ВЭБ. Как правило, СГБ считается осложнением ВЭБ-инфекции, проявляющимся после появления симптомов ИМ [14-18]. Однако, в одной

из работ был описан случай, когда СГБ был начальным симптомом [14].

Развитие СГБ обусловлено молекулярной мимикрией между липоолигосахаридами возбудителя и ганглиозидами периферического нерва, а именно миелином и шванновскими клетками [17, 18]. Вследствие этого активируются гуморальный и клеточный иммунный ответ, проявляющийся в повышении титров IgM и появлению циркулирующих иммунных комплексов, оседающих на периферических нервах в области перехватов Ранвье, с последующим повреждением Т-лимфоцитами и макрофагами [17, 18].

Также из клинической литературы известно, что в развитии данного синдрома играют роль высокий титр антител к таким ганглиозидам как GM1, GD1a, GD1b, GQ1b, на фоне повышения титра антител, характерных для ВЭБ и описанных выше [18].

**Вывод.** Анализ современной отечественной и зарубежной литературы показывает, что вирус Эпштейна-Барр играет важную роль в детерминировании дебюта таких социально-значимых заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и синдром Гийена-Барре.

На данный момент открыта «новая страница» изучения патогенеза развития нейродегенеративных заболеваний, однако остаётся ряд нерешённых вопросов. Доказано, что патологическая роль ВЭБ заключается в способности вызывать воспаление через инфицированные мононуклеарные клетки периферической крови, проникновении через ГЭБ с дальнейшей репликацией в эндотелиальных клетках головного мозга, а также в способности нарушать регуляцию клеточного цикла, что в конечном итоге может инициировать нейродегенеративную патологию.

Несмотря на текущий прогресс в выяснении роли вируса Эпштейна-Барр в развитии упомянутых выше заболеваний, точные молекулярные механизмы участия ВЭБ в развитии данных патологических состояний недостаточно изучены, и необходимы дальнейшие исследования для разработки актуальных и эффективных методов лечения и замедления прогрессирования заболевания.

### Литература

1. Соломай Т.В., Семененко Т.А.: *Вопросы вирусологии* – 2022 – Т.67 №4, с. 265-277;
2. Г. М. Давидович, И. А. Карпов: *Эпштейна-Барр вирусная инфекция* – Минск БГМУ – 2008;
3. Литусов Н.В.: *Герпесвирусы* – Екатеринбург – 2018;
4. Nan Zhang, Yuxin Zuo, Liping Jiang, Yu Peng, Xu Hnang, and Lielian Zuo: *Epstein-Barr Virus and Neurological Diseases / Front Mol Biosci.* 2021; 8: 816098;
5. Т.В. Горейко, Н.М. Калинина, А.Б. Дрыгина: *Инфекция и иммунитет / Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр* – 2011, Т1, №2, с. 121-130;
6. Демина О., Чеботарева Т.А., Мазанкова А.Н., Тетова В.Б.: *Российский вестник перинатологии и педиатрии / Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной вирусной инфекции герпеса* – 2020; 65:(1), с. 37-44;
7. Deeksha Tiwari, Nitish Mittal, Hem Chandra Jha: *Elsevier / Current Research in Neurobiology* – Vol. 3, 2022, 100046;

8. Yong Woo Shin, Jun-Sang Sunwoo, Han-Sang Lee, Woo-Jin Lee, Seon-Jae Ahn, Sang Kun Lee1, Kon Chu: *Clinical significance of Epstein-Barr virus polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid / Encephalitis 2022; 2(1), P. 1-8;*
9. Попова Е.В., Бойко А.Н., Хачанова Н.В., Шаранова С.Н. Вирус Эпштейна-Барр в патогенезе рассеянного склероза (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2014; 114(2-2), с. 29-34;*
10. Е.Б. Касымова, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов, К.Ж. Енгибарян, Б.П. Кантимирова: *Проблемные статьи / Клинико-эпидемиологические аспекты Эпштейн-Барр вирусной инфекции – 2017, с. 6-12;*
11. Michael W. Simon: *Neurologic Complications of Epstein-Barr Virus Infection / Am Fam Physician. 2000; 61(3), P. 643-644;*
12. Martelius, T., Lappalainen, M., Palomäki, M. et al. *Clinical characteristics of patients with Epstein Barr virus in cerebrospinal fluid. BMC Infect Dis 11, 281 (2011);*
13. Авдей Г.М.: *Медицинский вестник / Поражение нервной системы при герпетических инфекциях – 2020, с. . .;*
14. Lindsey A. Wallace, Stephen W. English, Jennifer E. Fugate, and Pritish K. Tosh: *IDCases / Acute Epstein-Barr virus infection presenting as Guillain-Barre syndrome – 2021; 25: e01196;*
15. Abidoye O, Raybon-Rojas E, Ogbuagu H (January 10, 2022) *A Rare Case of Epstein-Barr Virus: Infectious Mononucleosis Complicated by Guillain-Barre Syndrome. Cureus 14(1): e21085;*
16. Н.А. Шнайдер, Е.А. Кантимирова: *Синдром Гийена-Барре / Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина – 2009, Т. 7, № 4, с. 167-174;*
17. А.Е. Кутепов, Н.Позоревич Литвинов: *Синдром Гийена-Барре / Казанский медицинский журнал – 2015, Т.96, №6, с. 1027-1034;*
18. Кантимирова Е.А.: *Вестник Клинической больницы №51 / Синдром Гийена-Барре – актуальная проблема неврологии – Железнодорожск, с. 38-41.*

# Функциональная диспепсия: современные взгляды на проблему

Н.Е. Моногарова, Г.М. Лукашевич, К.Н. Бородий, М.А. Крюк, П.Г. Фоменко, И.В. Шалаева

## Functional dyspepsia: modern views on the problem

N.E. Monogarova, G.M. Lukashevich, K.N. Borodiy, M.A. Kryuk, P.G. Fomenko, I.V. Shalaeva

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения РФ, г. Донецк

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, синдром болей в эпигастрии, постпрандиальный дистресс-синдром

### Резюме

#### Функциональная диспепсия: современные взгляды на проблему

Н.Е. Моногарова, Г.М. Лукашевич, К.Н. Бородий, М.А. Крюк, П.Г. Фоменко, И.В. Шалаева

Симптомы диспепсии относятся к наиболее часто встречающимся гастроэнтерологическим жалобам. По данным различных исследований, общая распространенность диспептических проявлений в популяции колеблется от 7 до 41% и составляет в среднем около 25%. У больных функциональной диспепсией существенно снижено качество жизни по шкале как физического, так и психического функционирования. Причем качество жизни у них страдает даже в большей степени, чем у пациентов с органической диспепсией. Все это определяет и большие расходы, которые несет здравоохранение на обследование и лечение таких пациентов

В статье обсуждаются ключевые моменты, касающиеся терминологии, патогенеза, диагностики и лечения функциональной диспепсии. Сопоставляются положения Римских критериев IV пересмотра и документа итогового согласительного совещания Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики. Рассматриваются основные группы препаратов, которые применяются для лечения функциональной диспепсии на современном этапе. В зависимости от варианта функциональной диспепсии выделяют следующие этапы лечения: терапией первой линии являются антисекреторные препараты (при синдроме боли в эпигастрии) или прокинетики (при постпрандиальном дистресс-синдроме), при неэффективности которых подключаются препараты второй линии — антидепрессанты, а при необходимости — консультация психотерапевта.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, синдром болей в эпигастрии, постпрандиальный дистресс-синдром

**Моногарова Надежда Егоровна** — д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения РФ, г. Донецк. 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: kaf\_vnutr\_med@mail.ru

**Лукашевич Галина Михайловна** — к. мед. н., ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: lukashevich-gm@mail.ru

**Бородий Ксения Николаевна** — к. мед. н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения РФ, г. Донецк. 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: ksunka0101@yandex.ru

**Крюк Марина Александровна** — к. мед. н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения РФ, г. Донецк. 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: vesi161080@mail.ru

**Фоменко Павел Геннадьевич** — к. мед. н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения РФ, г. Донецк. 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: fomenko\_pg@mail.ru

**Шалаева Ирина Владимировна** — к. мед. н., доцент кафедры факультетской терапии им. проф. А.Я. Губергрица ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения РФ, г. Донецк. 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: irshala@yandex.com

## Abstract

## Functional dyspepsia: modern views on the problem

*N.E. Monogarova, G.M. Lukashovich, K.N. Borodiy, M.A. Kryuk, P.G. Fomenko, I.V. Shalaeva*

Symptoms of dyspepsia are among the most common gastroenterological complaints. According to various studies, the overall prevalence of dyspeptic manifestations in the population ranges from 7 to 41% and averages about 25%. In patients with functional dyspepsia, the quality of life is significantly reduced on a scale of both physical and mental functioning. Moreover, their quality of life suffers even more than in patients with organic dyspepsia. All this determines the high costs incurred by health care for the examination and treatment of such patients. The article discusses the key points regarding the terminology, pathogenesis, diagnosis and treatment of functional dyspepsia. The provisions of the Rome criteria of the fourth revision and the document of the final conciliation meeting of the European Society for Neurogastroenterology and Motility are compared. The main groups of drugs that are used to treat functional dyspepsia at the present stage are considered. Depending on the variant of functional dyspepsia, the following stages of treatment are distinguished: first-line therapy is antisecretory drugs (for epigastric pain syndrome) or prokinetics (for postprandial distress syndrome), with the ineffectiveness of which second-line drugs are connected – antidepressants, and, if necessary, a consultation with a psychotherapist.

Keywords: functional dyspepsia, epigastric pain syndrome, postprandial distress syndrome

Симптомы диспепсии (от греч. *dys* — качественное нарушение, *pepsis* — пищеварение) относятся к наиболее часто встречающимся гастроэнтерологическим жалобам [1]. По данным различных исследований, общая распространенность диспептических проявлений в популяции колеблется от 7 до 41% и составляет в среднем около 25% [2]. При этом в медицинские учреждения обращается только каждый 2-4-й пациент с синдромом диспепсии, что вызывает определенную тревогу. Согласно наблюдениям, у больных функциональной диспепсией (ФД) существенно снижено качество жизни по шкале как физического, так и психического функционирования [3, 4]. Причем качество жизни у них страдает даже в большей степени, чем у пациентов с органической диспепсией [5]. Все это определяет и большие расходы, которые несет здравоохранение на обследование и лечение таких пациентов [6, 7].

Термин «диспепсия» ввел еще в конце XIX века австрийский педиатр Герман фон Видерхофер (Hermann von Widerhofer), подразумевая под ним именно функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), не сопровождающееся патоморфологическими изменениями. Официально концепция о существовании функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) была предложена только в 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в г. Риме (Италия). Тогда же был сформирован комитет по их изучению, рекомендации которого были впервые опубликованы в 1994 г. и получили известность как Римские критерии. В 2016 г. был представлен IV вариант Римских критериев [3, 8]. В 2019-2020 гг. под руководством J. Tack, президента Римского комитета по изучению нарушений взаимодействия «головной мозг — кишечник» (Rome Foundation for Disorders of Gut-Brain Interactions, DGBIs), была проведена большая работа по созда-

нию и утверждению положений итогового согласительного совещания Европейского общества нейрорастроэнтерологии и моторики (European Society of Neurogastroenterology and Motility, ESNM), касающихся ФД [6]. Предварительно эти положения были обсуждены в 2019 г. в процессе очных совещаний, в т. ч. и в рамках Объединенной Европейской недели гастроэнтерологии.

Согласно Римским критериям III пересмотра (2006 г.) под ФД понимают комплекс симптомов: боли и чувство жжения в эпигастральной области, ощущение переполнения ее после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6-ти месяцев) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями. В Римских критериях IV пересмотра (2016 г.) к каждому из указанных симптомов добавляется определение «причиняющий беспокойство» (bothersome), а сами функциональные гастроинтестинальные расстройства определяются как результат нарушения взаимодействия между головным мозгом и органами пищеварения (disorders of gut-brain interaction) [8].

По сути, диагноз ФД — это диагноз клинический. Он отражает наличие у пациента определенных симптомов, возникающих не в результате сопутствующих хронических воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, а вследствие нарушений желудочной секреции, гастродуоденальной моторики, висцеральной чувствительности, т. е. чувствительности рецепторного аппарата стенки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) к растяжению, нередко обусловленных нервно-психическими факторами. Этим он отличается от морфологического диагноза «хронический гастрит» [9]. Указанные два заболевания не противоречат друг другу и на практике часто сочетаются у одного и того же больного. То есть о ФД говорят в тех случаях, когда у пациен-

та не выявляются заболевания (язвенная болезнь, опухоли, хронический панкреатит и др.), позволяющие включить ее в группу органической патологии. О необходимости отсутствия у пациентов органических причин, объясняющих возникновение симптомов диспепсии, говорится в первом разделе итогового документа согласительного совещания ESNM. Этот раздел также содержит положения, касающиеся терминологических аспектов ФД и описание имеющихся у таких больных симптомов, которые даны в строгом соответствии с Римскими критериями IV пересмотра. Таким образом, по-прежнему выделяются два основных варианта ФД — синдром боли в эпигастрии (СБЭ) и постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС); указывается частое сочетание ФД с проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (изжога, регургитация) и СРК. Согласно Римским критериям IV пересмотра, при наличии у больного ФД отрыжки и тошноты их можно рассматривать как дополнительные признаки ФД (possible adjunctive features) [3, 6, 8].

СБЭ и ППДС могут сочетаться между собой и сопровождаться не только другими диспептическими проявлениями, но и общими симптомами: раздражительностью, нарушениями фаз сна и как следствие — повышенной утомляемостью, снижением работоспособности. Кроме того, необходимо учитывать, что на практике у лиц, страдающих ФД, часто имеют место и другие функциональные расстройства ЖКТ: функциональная изжога, функциональный метеоризм, функциональные запоры и функциональная диарея, что, безусловно, отражается на картине заболевания [2].

### **Диагностические критерии СБЭ (должны включать все признаки):**

- боль или ощущение жара, которые локализованы в эпигастрии, как минимум, умеренного характера, появляющиеся с периодичностью не менее 1 раза в неделю, при этом отмечается переменность зависимости от приема пищи (боли могут возникать после приема пищи, исчезать после нее или возникать натощак);
  - нерегулярность боли;
  - другая локализация боли не характерна для данного заболевания;
  - боль не уменьшается после акта дефекации и отхождения газов;
  - нет соответствия критериям для функциональных заболеваний желчного пузыря и сфинктера Одди.

### **Диагностические критерии ППДС (должны включать один или оба признака):**

- неприятное постпрандиальное переполнение, которое наблюдается после приема обычного количества пищи, чаще трех раз в неделю;

- раннее насыщение (ощущение сытости), которое не дает возможность съесть до конца обычное (ежедневно употребляемое) количество пищи, наблюдаемое более трех раз в неделю.

Основные клинические проявления, по сути, и есть диагностические критерии, на основании которых в настоящее время устанавливается диагноз ФД (требуется наличие одного или более признаков):

- боли в эпигастриальной области;
- чувство жжения в эпигастриальной области;
- постпрандиальное переполнение;
- раннее насыщение.

При этом, как уже было сказано выше, диагноз ФД будет правомочным только при соблюдении определенных условий. Во-первых, симптомы заболевания должны отмечаться у пациента в течение предшествующих 3 месяцев, при этом их общая продолжительность к моменту постановки диагноза должна составлять не менее 6 месяцев. Во-вторых, так как ФД — это диагноз исключения, необходимо провести тщательное обследование пациента на предмет органической патологии, которая могла бы объяснить указанные признаки и обусловить наличие «симптомов тревоги» («alarm symptoms») или «красных флагов» («red flags»). Речь идет о лихорадке, возникновении проявлений диспепсии впервые в возрасте после 45 лет, обнаружении примеси крови в кале и изменениях в анализах крови (анемия, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ) и др. В отношении потери массы тела, которая в Римских критериях III и IV пересмотров была включена в перечень «симптомов тревоги» [8], в третьем разделе итогового документа согласительного совещания ESNM отмечено, что похудение может быть следствием ФД, особенно при наличии расстройств аккомодации желудка, обуславливающих появление чувства раннего насыщения. Однако неизменным остается условие, что у пациента после тщательного обследования должны быть исключены другие причины потери массы тела [6].

Что касается эпидемиологии ФД, экспертами ESNM было принято положение о большей распространенности ФД среди представительниц женского пола, в то время как в Римских критериях IV пересмотра указывалось отсутствие четких половых различий в отношении частоты встречаемости этой патологии. В вопросах этиопатогенеза ФД на современном этапе по-прежнему остается достаточно много пробелов. Общая концепция всех функциональных расстройств ЖКТ, в т. ч. ФД, активно позиционирует данную патологию как биопсихосоциальное заболевание (рис. 1), развитие которого является результатом взаимодействия психосоциальных и патофизиологических факторов. Необходимо подчеркнуть, что психосоциальные факторы совсем неслучайно указаны в числе первых и наиболее важных причин ФД. У подавляющего большинства пациентов манифестации данного заболевания или ухудшению его течения предшествует влияние того либо иного стрессового агента [4, 7, 10].



**Рис 1. Биопсихосоциальная модель генеза функциональных заболеваний (ФЗ) ЖКТ (DA Drossman (2016), адаптировано ДН Андреевым (2017)) [3].**

Табл. 1

**Дифференциальная диагностика функциональной и органической диспепсии [12].**

Признаки	Вторичная (органическая) диспепсия	ФД
Длительность симптомов	Небольшая	Значительная
Выраженность жалоб	Постоянная	Изменчивая
Локализация болей	Ограниченная	Диффузная, изменчивая
Потеря массы тела	++	(+)
Связь жалоб со стрессом	–	+++
Жалобы нарушают ночной сон	++	(+)
Связь с приемом пищи (временная, качество)	++	(+)
Функциональные жалобы со стороны ЖКТ	+	+++
Функциональные жалобы со стороны других органов	(+)	+++

Взаимосвязь между психопатологическими нарушениями и возникновением диспептических симптомов четко прослеживается в целом ряде отечественных и зарубежных исследований, по данным которых у всех больных ФД регистрируется более высокий, по сравнению со здоровыми лицами, уровень тревоги и депрессии. Причем особенно ярко это выражено в случаях резистентных к лечению форм ФД [2].

Влияние повышенной тревожности пациентов на развитие ФД отмечают и эксперты ESNM. В числе факторов риска ФД они также подтверждают значение перенесенных острых желудочно-кишечных инфекций, но нивелируют роль приема нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотикотерапии и курения [6]. Что касается *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), то персистенция этой бактерии в организме может быть причиной возникновения симптомов у определенной подгруппы больных с диспепсией, имеющих неизмененную эндоскопическую картину слизистой оболочки ЖКТ. Однако при наличии инфекции *H. pylori* не всегда возникает ФД, а ее отсутствие не исключает возможность появ-

ления характерной для данной патологии симптоматики. Исходя из того, что успешная эрадикация *H. pylori* нередко не приводит к полному и стойкому (на протяжении не менее 6 мес.) исчезновению имеющихся у пациента симптомов диспепсии, таких больных следует рассматривать не как лиц, страдающих ФД, а как пациентов с диспепсией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori* [2, 6, 11].

В контексте патогенеза ФД экспертами ESNM были одобрены положения о нарушении аккомодации желудка, замедлении скорости его опорожнения, гиперчувствительности рецепторного аппарата стенки желудка к растяжению и о нарушении процесса центральной обработки сигналов, поступающих из гастродуоденальной зоны. Положение о роли таких патогенетических факторов, как ускорение опорожнения желудка, нарушение освобождения гастроинтестинальных пептидов, изменения состава микробиоты ДПК и нарушение функции блуждающего нерва, на итоговом согласительном совещании ESNM не получило подтверждения [6]. Не получило поддержки и положение о роли наслед-

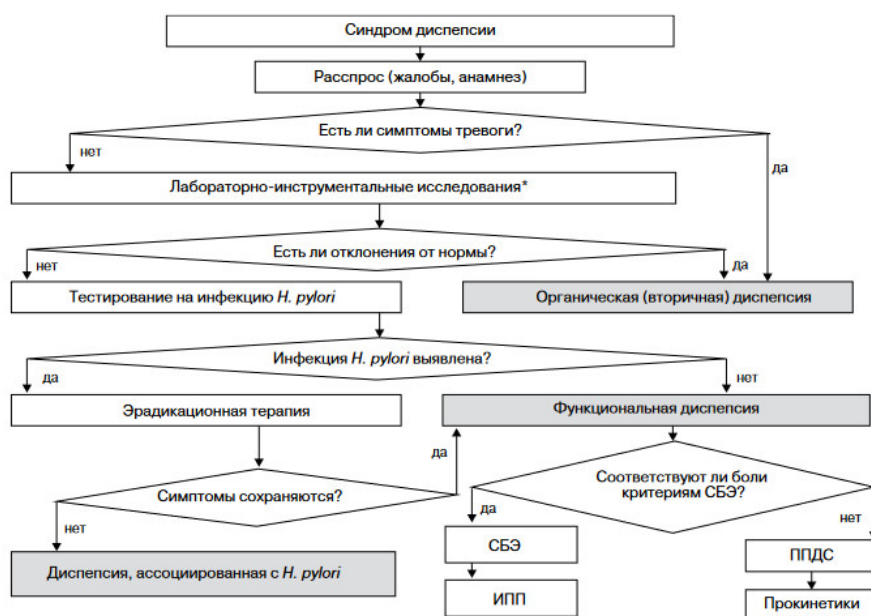
ственной предрасположенности к возникновению ФД, хотя, несмотря на противоречивость опубликованных в литературе данных, имеется вероятность того, что ряд генетических факторов (в частности, полиморфизм гена G-протеин бета-3) может способствовать развитию ФД.

Весьма спорной остается роль нарушений секреции соляной кислоты и повышенной чувствительности дуоденальной слизистой оболочки к содержанию ДПК. Как показывает практика, средний уровень базальной и стимулированной секреции соляной кислоты у пациентов с ФД нередко находится в пределах нормы. Только в ряде случаев он приближается к таковому у пациентов с язвенной болезнью ДПК, что объясняет эффективность применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) у больных с СБЭ. Однако вполне возможно, что ключевым моментом в патогенезе ФД может быть не столько, собственно, гиперпродукция соляной кислоты, сколько повышенная чувствительность слизистой оболочки желудка и ДПК к ней, в особенности при увеличении времени ее пребывания в просвете ДПК [2]. Также свой вклад здесь может вносить и нарушение процесса ощелачивания в антральном отделе желудка. Если говорить о диаметрально противоположной ситуации, т. е. о снижении уровня соляной кислоты, оно может быть отражением не только ухудшения желудочной секреции, но и результатом наличия у пациента эпизодов дуоденогастрального рефлюкса, которые приводят к «защелачиванию» содержимого в просвете тела желудка и его антрального отдела [5].

Постановка диагноза ФД, как и любой другой функциональной патологии, всегда трудна, т. к. речь идет о необходимости исключения вторичной (органической) патологии, протекающей с аналогичными симптомами (табл. 1). Патологические

процессы, которые сопровождаются признаками вторичной (органической) диспепсии можно разделить на эндогенные и экзогенные. К первым относят пептическую язву желудка и ДПК; ГЭРБ; заболевания желчевыводящих путей; хронический панкреатит; злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы, толстой кишки; другие инфильтративные поражения желудка (болезнь Менетрие, болезнь Крона, саркоидоз, амилоидоз); синдром мальабсорбции; сосудистые мальформации. Экзогенные поражения включают различные токсические воздействия. Также симптомами органической диспепсии могут сопровождаться сахарный диабет, гипер- или гипотиреоз, гиперпаратиреоз, электролитные нарушения, заболевания соединительной ткани, заболевания печени [5].

Среди методов исследования для диагностики ФД можно выделить основные (проводятся всем пациентам с синдромом диспепсии) и дополнительные, которые назначаются в соответствии с конкретной клинической ситуацией по специальным показаниям. К основным в данном случае относятся: клинический и биохимический анализы крови; копрограмма; анализ кала на скрытую кровь; эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС); ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, желчного пузыря и поджелудочной железы; диагностика инфекции *H. pylori* (быстрый уреазный тест, <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест, определение антигена *H. pylori* в кале, определение ДНК *H. pylori* в кале и слизистой оболочке желудка путем проведения полимеразной цепной реакции, серологический, морфологический и др.). Дополнительные: рентгенологическое исследование желудка и ДПК; внутрижелудочная рН-метрия; 24-часовое мониторирование внутрипищеводной рН; исследование двигательной функции желудка (сцинтиграфия, электрогастрогра-



\* Клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи и кала, УЗИ, ЭГДС.

Рисунок 2. Алгоритм ведения пациентов с ФД [2].

фия); компьютерная томография органов брюшной полости; исследование уровня гормонов и гастроинтестинальных пептидов и др. Обнаружение изменений в клиническом и биохимическом анализах крови, копрограмме, анализе кала на скрытую кровь, относящихся к «симптомам тревоги», сразу же позволяет исключить диагноз ФД и указывает на необходимость продолжения диагностического поиска в группе заболеваний с вторичной диспепсией [2, 5].

В пятом разделе итогового документа согласительного совещания ESNM отмечено, что ЭГДС является обязательным методом обследования (mandatory) для постановки диагноза ФД [13]. При этом эксперты допускают, что врачи первичного звена могут вести необследованных пациентов с диспепсией без ЭГДС при отсутствии «симптомов тревоги», что, в целом, соответствует положению Римских критериев III и IV пересмотров, согласно которому ЭГДС следует выполнять только больным в возрасте старше 45-55 лет, а также тем, кто имеет симптомы «красных флагов» [8]. В то же время необходимо понимать, что постановка диагноза ФД без проведения ЭГДС чревата серьезными диагностическими ошибками. В частности, рак желудка может встречаться и у лиц молодого возраста и сопровождаться сугубо диспептическими явлениями в отсутствие каких-либо «симптомов тревоги», которые нередко наблюдаются уже на далеко зашедшей стадии онкозаболевания. Кроме того, нельзя забывать о ГЭРБ, которая приблизительно в 20% случаев протекает только с симптомами диспепсии. Если таким пациентам не выполнить ЭГДС, то не получится установить форму эзофагита, выявить предраковую патологию — пищевод Барретта и следовательно, назначить адекватные лечебные мероприятия [6].

УЗИ органов брюшной полости, по мнению экспертов ESNM, целесообразно при установлении диагноза ФД [13]. Этот метод позволяет уточнить состояние печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. Однако оптимальным вариантом при проведении дифференциальной диагностики ФД является эндоскопическое УЗИ, сочетающее в себе возможности ультразвуковой диагностики и эндоскопии: под визуальным контролем ультразвуковой датчик удается максимально приблизить к объекту исследования. Благодаря этому можно получить четкую картину органов ЖКТ, лимфатических узлов и других анатомических структур.

Лечение ФД должно быть комплексным и включать в себя общие мероприятия по нормализации образа жизни, режима и характера питания, применение лекарственных препаратов, а в ряде случаев — и психотерапевтических методов лечения (целесообразно т. н. снятие напряжения — доходчивое объяснение пациентам отсутствия у них тяжелых органических заболеваний) [2, 5, 7, 14]. Алгоритм ведения больных ФД представлен на рисунке 2.

В зависимости от варианта ФД выделяют сле-

дующие этапы лечения: терапией первой линии являются антисекреторные препараты (при СБЭ) или прокинетики (при ППДС), при неэффективности которых подключаются препараты второй линии — антидепрессанты, а при необходимости — консультация психотерапевта. В шестом разделе итогового документа согласительного совещания ESNM, как и в Римских критериях IV пересмотра указывается, что проведение лекарственной терапии определяется вариантом течения ФД [8, 13]. Из антисекреторных средств в качестве препаратов выбора рекомендуются ИПП. Как правило, ИПП назначаются в стандартных дозировках, но в случаях резистентных к лечению форм ФД они могут быть использованы и в более высоких дозах. Ранее отмечалось, что ИПП прежде всего показаны больным СБЭ, а при ППДС применение указанных препаратов не приводит к улучшению самочувствия пациента, однако экспертами ESNM это положение не было одобрено [6].

Интересен тот факт, что прокинетики, рекомендованные в Римских критериях IV, не были одобрены на согласительном совещании ESNM. Хотя эти препараты с успехом используются в лечении ФД уже на протяжении многих лет. Стимулирующее влияние на моторику ЖКТ оказывают лекарственные препараты различных фармакологических групп: антагонисты дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), агонисты холинергических рецепторов, агонисты 5-HT<sub>4</sub>-рецепторов, агонисты мотилиновых рецепторов и др. Безусловно, ввиду наличия побочных эффектов не все препараты имеют широкое применение, а некоторые (цизаприд и тегасерод) на сегодняшний день и вовсе изъяты из обращения [5, 6]. Уменьшается частота использования метоклопрамида, обладающего не только периферическим, но и центральным антидофаминергическим действием. Последнее обуславливает развитие экстрапирамидных нарушений и других нежелательных эффектов со стороны центральной нервной системы, а также гормональных расстройств. Указанные побочные эффекты встречаются довольно часто (до 25-30%), особенно в педиатрической практике и у лиц пожилого возраста [2, 5, 9]. В этой связи метоклопрамид применяется сейчас реже по сравнению с домперидоном, отношение к которому в медицинских кругах в последнее время весьма неоднозначно. Тем не менее, домперидон, влияющий преимущественно на дофаминовые рецепторы, расположенные в стенке желудка и ДПК, все же рассматривается как более безопасная альтернатива метоклопрамиду. Результаты исследований безопасности домперидона указывают на необходимость проявлять осторожность в отношении пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы и факторами риска аритмий, исключить совместное использование с антибиотиками из группы макролидов и противогрибковых средств, способствующих увеличению концентрации данного препарата в крови, и не превышать рекомендуемых дозиро-

## Литература

вок [15]. Что же касается итотрида, антагониста D2-дофаминовых рецепторов и ингибитора ацетилхолинэстеразы, в Римских критериях IV пересмотра он позиционировался как препарат, отличающийся высокой безопасностью и эффективностью [2, 8], но экспертами ESNM он также не был одобрен [13]. Кроме названных препаратов в Римских критериях IV пересмотра для лечения ФД рекомендовались и растительные средства, в т. ч. препарат STW 5 (Иберогаст), комбинированный растительный препарат, который получен путем спиртовой экстракции из 9 лекарственных трав. Особенностью этого лекарственного средства является то, что оно воздействует практически на все звенья патогенеза ФД: улучшает эвакуацию желудочного содержимого, нормализует аккомодацию фундального отдела желудка, уменьшает висцеральную гиперчувствительность, снижает секрецию соляной кислоты, оказывает гастропротективный эффект, улучшая желудочное слизеобразование. Но, тем не менее, растительные средства рассматриваются в качестве препаратов резерва, когда не удается достичь эффекта традиционной терапией. Помимо названных препаратов, на практике для лечения пациентов с ППДС рассматривается использование агониста  $\mu$ -,  $\kappa$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов — тримебутина [2, 5].

Экспертами ESNM подчеркивается необходимость проведения эрадикационной терапии H. pylori положительным больным ФД [13]. Маастрихтский консенсус VI отдает предпочтение стратегии «тестируй и лечи» (test-and-treat) для пациентов с синдромом диспепсии, при этом уровень доказательств данных выше в сравнении с предшествующим консенсусом Маастрихт V. В Маастрихте VI подчеркивается, что тактика эрадикации является предпочтительной и более эффективной в сравнении с плацебо и кислотосупрессивной стратегией в долгосрочной перспективе (уровень доказательности A1), а перед постановкой достоверного диагноза ФД необходимо исключить H<sup>p</sup>-ассоциированный гастрит (уровень доказательности B1) [16].

Принимая во внимание важную роль психосоциальных стрессовых факторов в патогенезе ФД, в лечении таких пациентов в Римских критериях IV пересмотра рассматривалось использование психофармакологического лечения, хотя и достаточно сдержанно [2, 5]. В свою очередь экспертами ESNM не были одобрены положения, касающиеся эффективности применения трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, а также тетрациклического антидепрессанта миртазапина и гипнотерапии при СБЭ и ППДС [13].

Таким образом, некоторые разногласия между Римскими критериями IV пересмотра и результатами итогового согласительного совещания ESNM подчеркивают необходимость дальнейших исследований в направлении рационализации тактики лечения пациентов с ФД.

1. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Балашов Д.В., Осадчук М.М. Функциональная диспепсия: многоликая проблема гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2021; 93(12):1539-1544.
2. Пивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А., Лапина Т.А., Трухманов А.С., Картавенко П.М., Кирьянов В.А., Ожлобыстина О.З. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2017; 27(1):50-61.
3. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Пивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2017; 27(1):4-11.
4. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Современные возможности лечения функциональной диспепсии с позиций актуальных клинических рекомендаций. *РМЖ*. 2017; 17:1232-1237.
5. Пивашкин В.Т. Функциональная диспепсия: практическое руководство / В.Т. Пивашкин, А.А. Шентулин, В.А. Кирьянов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 144 с.
6. Шентулин А.А., Сторонова О.А., Румянцева Д.Е. Согласительное совещание Европейского общества нейргастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии (2020): все ли точки над *i* уже расставлены? *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2021; 31(2):40-45.
7. Mearin F, Malferttheiner P. Functional gastrointestinal disorders: complex treatments for complex pathophysiological mechanisms. *Dig. Dis.* 2017; 35 (Suppl.10):1-4.
8. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150 (6):1257-1261.
9. Трухан Д.И. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов / Д.И. Трухан, С.Н. Филимонов. М.: Практическая медицина, 2016. 176 с.
10. Плотникова Е.Ю. Психосоматические гастроэнтерологические проблемы в IV Римских критериях. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2019; 3-4:71-77.
11. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015; 64(9):1353-1367.
12. Бова А.А., Криушев П.В. Диспепсия в свете Римского III Консенсуса. *Военная медицина*. 2009; 3:15-24.
13. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P. 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):307-331.
14. Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии (от симптома и синдрома к диагнозу и лечению). *Практическое руководство* / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, Н.В. Беляева. Усть-Каменогорск: ТОО «ВКПК АРГО», 2022. 658 с.
15. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Безопасность использования домперидона в клинической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 7(1):37-40.
16. Malferttheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., Gasbarrini A., Hunt R.H., Leja M., O'Morain C., Rügge M., Suerbaum S., Tilg H., Sugano K., El-Omar E.M. European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71:1724-1762.

# Атрофический гастрит: фокус на клиническое значение

Т.А. Цапак, И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, И.А. Иськова

## Atrophic gastritis: focus on clinical significance

T.A. Tsaryak, I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivy, I.A. Iskova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** хронический атрофический гастрит; хеликобактер пилори; метаплазия; канцеропревенция, аденокарцинома желудка.

### Резюме

Атрофический гастрит: фокус на клиническое значение.

Т.А. Цапак, И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, И.А. Иськова

Атрофический гастрит— поражение желудка, возникающее вследствие инфекции *H. pylori* или на фоне аутоиммунного процесса в желудке. Достаточно часто это заболевание имеет доброкачественное течение, но может привести и к потенциально опасным для жизни осложнениям: раку и анемии. Популярный каскад Корреа предполагает линейное прогрессирование от хронического атрофического гастрита с метапластическим эпителием кишечника к дисплазии низкой степени, дисплазии высокой степени и, в конечном итоге, аденокарциноме желудка. Таким образом, хронический атрофический гастрит считается предшественником рака желудка, занимающим пятое место по распространенности раком в мире и третье – по уровню смертности от рака в мире. В большинстве стран, где нет программы скрининга, этот агрессивный рак проявляется поздно и приводит к многочисленным смертям из-за поздней диагностики.

Чрезвычайно важно выявить предраковые поражения желудка путем выявления тех пациентов, кто находится в группе риска. Также крайне важно проводить контрольную эндоскопию и, при необходимости, эндоскопическое вмешательство, чтобы избежать обширной резекционной операции при поздней стадии рака желудка. Стратегия выявления случаев заболевания может быть полезна у лиц с анемией, диспепсией, аутоиммунной тиреопатией и диабетом 1 типа, а также семейным анамнезом рака желудка. Атрофический гастрит является предраковым поражением желудка, поэтому его раннее выявление является приоритетным направлением канцеропревенции. Целью настоящей статьи является обобщение современных знаний о методах диагностики хронического атрофического гастрита и тактике ведения больных с верифицированным диагнозом.

*Цапак Татьяна Анатольевна*, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: tsaryak69@mail.ru

*Кляритская Ирина Львовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». kliga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

*Кривой Валерий Валентинович*, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-krivy@mail.ru

*Иськова Ирина Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». Iripasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

## Atrophic gastritis: focus on clinical significance

T.A. Tsapyak, I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivy, I.A. Iskova

Atrophic gastritis is a lesion of the stomach that occurs as a result of *H. pylori* infection or against the background of an autoimmune process in the stomach. Quite often, this disease has a benign course, but can also lead to potentially life-threatening complications: cancer and anemia. The popular Correa cascade suggests a linear progression from chronic atrophic gastritis with metaplastic intestinal epithelium to low-grade dysplasia, high-grade dysplasia, and eventually gastric adenocarcinoma. Thus, chronic atrophic gastritis is considered a precursor of gastric cancer, ranking fifth in the prevalence of cancer in the world and third in cancer mortality in the world. In most countries without a screening program, this aggressive cancer shows up late and results in many deaths due to late diagnosis.

It is extremely important to identify precancerous lesions of the stomach by identifying those patients who are at risk. It is also extremely important to perform control endoscopy and, if necessary, endoscopic intervention in order to avoid extensive resection surgery in advanced gastric cancer. A case-finding strategy may be useful in individuals with anemia, dyspepsia, autoimmune thyroid disease, and type 1 diabetes, as well as a family history of gastric cancer. Atrophic gastritis is a precancerous lesion of the stomach, so its early detection is a priority for cancer prevention. The purpose of this article is to summarize current knowledge about the methods of diagnosing chronic atrophic gastritis and management of patients with a verified diagnosis.

**Н**едооценное клиническое значение атрофического гастрита обусловлено целым рядом практических факторов, и доминирующим из них является отсутствие клинических эквивалентов, сложность диагностики, отсутствие приоритета канцеропревенции в реальной клинической практике.

Атрофический гастрит (АГ) — предраковое состояние, характеризующееся замещением соответствующих железистых структур желудка соединительной тканью (неметапластическая атрофия) или иным эпителием (метапластическая атрофия) на фоне хронического воспаления [1-3]. АГ считается первой ступенью патологического процесса из многоступенчатого предракового Correa Cascade, предполагающего линейное прогрессирование от хронического атрофического гастрита с метапластическим эпителием кишечника к дисплазии низкой степени, дисплазии высокой степени и, в конечном итоге, к аденокарциноме желудка [4, 13].

Две наиболее распространенные причины развития АГ — это хроническая инфекция *Helicobacter pylori* и аутоиммунные реакции в слизистой желудка, причем первый признан доминирующим этиологическим фактором с распространенностью почти у 50% населения земного шара. На основании метаанализа, соотношение частоты заболеваемости АГ у пациентов с *H. pylori*, по сравнению с отсутствием, инфицирование составляло 5,0 (95% доверительный интервал, 3,1-8,3), а заболеваемость АГ была очень низкой (< 1% в год) среди неинфицированных *H. pylori* лиц, что подтверждает сильную взаимосвязь между *H. pylori* и АГ [5].

Аутоиммунное повреждение возникает из-за разрушения париетальных клеток слизистой оболочки аутоантителами против антигенного белка H+/K+-АТФазы, что приводит к атрофии слизистой оболочки. Эта аутоиммунная реакция преимущественно

поражает тело и дно желудка, где расположены париетальные и главные клетки, не затрагивая антральный отдел [6, 7].

Предполагаемая распространенность АГ составляет до 15% в популяции США [4]. В регионах с более высокой заболеваемостью, таких как Япония и Китай, этот показатель колеблется от 33% до 84% [8, 9]. Популяционное когортное исследование в Германии продемонстрировало рост распространенности АГ, диагностированного на основе серологической оценки уровня пепсиногена 1 и инфицирования *H. pylori*, с 4,8% в возрастной группе от 50 до 54 лет до 8,7% в возрасте 70-74 лет. Еще большее различие, с ростом распространенности АГ с 2,7 до 9,1% наблюдалась в Японии [9, 10]. Однако, перекрестное серологическое исследование, проведенное в Швеции [11, 12], выявило неожиданную обратную возрастную тенденцию с увеличением распространенности АГ в возрастном диапазоне 35-44 лет и её снижением среди лиц в возрасте 55-64 лет. Таким образом, пожилой возраст сам по себе не может считаться фактором риска развития АГ, так как это заболевание может проявляться и у более молодых людей.

Аутоиммунный гастрит (АИГ) встречается значительно реже, чем ассоциированный с *H. pylori* АГ, развиваясь независимо от этнической принадлежности, возраста и региона проживания [14]. По современным оценкам, его распространенность составляет приблизительно 0,5-2%, увеличиваясь с возрастом и при наличии других аутоиммунных заболеваний (например, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и сахарного диабета 1 типа) [4]. Женщины имеют более высокую распространенность АИГ по сравнению с мужчинами. Пернициозная анемия (ПА) — осложнение поздней стадии АИГ, характеризующееся мегалобластной анемией из-за дефицита витамина B<sub>12</sub> [15] — встре-

чается еще реже, с расчетной распространенностью 0,15-1% [16, 17].

Распространенность АГ различается в зависимости от используемого диагностического теста. Как показано в систематическом обзоре [18] по данным биопсии диагноз подтверждался у 33,4% пациентов из общей популяции, в то время как серологические маркеры у этих же больных были положительными всего в 23,9% исследований. В другом систематическом обзоре отмечено сильное варьирование, от 0 до 10,9%, ежегодной заболеваемости [19], что, вероятно, связано с различиями в изучаемых популяциях, в частности, в отношении внутрижелудочной локализации АГ: в антральном отделе, в теле или мультифокальный.

## Патофизиология атрофического гастрита

### *Аутоиммунный метапластический атрофический гастрит или гастрит типа А*

Трудность ранней диагностики этого состояния обусловлена, в основном, бессимптомным течением. Этот тип гастрита встречается редко и может протекать на фоне сопутствующей инфекции *H. pylori*. Он включает тяжелую диффузную атрофию париетальных (оксинтических) клеток в теле и дне желудка, развивающуюся вследствие аутоиммунной реакции антител против париетальных клеток, что вызывает гипохлоргидрию, повышение интрагастрального pH. На фоне этого развивается дефицит внутреннего фактора Касла, секретируемого париетальными клетками и необходимого для всасывания витамина В<sub>12</sub>, приводящего к пернициозной анемии (ПА) – гематологическому проявлению этого аутоиммунного процесса [6, 20, 21].

### *Многоочаговый атрофический гастрит или гастрит типа В*

Длительный воспалительный процесс, ведущий к развитию мультифокального атрофического гастрита (МАГ), в основном обусловлен инфекцией *H. pylori*, приводит к постепенной утрате желез слизистой оболочки, сначала в антральном отделе, затем теле, вовлекая все отделы желудка. Снижение уровня пепсиногена-I является индикатором степени атрофии оксинтических клеток, сочетающееся с повышением уровня пепсиногена II за счет стимуляции его выработки на фоне гиперплазии фовеолярных клеток и воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, вызванных *H. pylori*. Поэтому уровни пепсиногена-I и соотношение пепсиноген-I/ пепсиноген-II являются предикторами мультифокального атрофического гастрита [22].

### *Сочетанная этиология атрофического гастрита*

Пациенты с *H. pylori*-ассоциированным и аутоиммунным АГ подвержены повышенному риску не-

оплазии желудка, аденокарциномы кишечного типа и нейроэндокринных опухолей желудка (НЭО) 1-го типа [11]. Однако у большинства из них, из-за медленного и постепенного течения патологического процесса, невозможно определить точное время начала необратимой деструкции оксинтической слизистой оболочки. Поэтому клиническое значение четкого разграничения аутоиммунного и *H. pylori*-ассоциированного АГ при выборе терапевтических подходов и стратегий дальнейшего наблюдения пациентов еще предстоит установить.

## Клиническая картина

Наиболее частым проявлением АГ является анемия, которая в зависимости от степени тяжести может проявляться общей слабостью, усталостью, головными болями и учащенным сердцебиением. ПА может развиваться при МАГ с общей распространенностью 0,1% и обуславливать развитие головокружения, раздражительности, депрессии, бессонницы и перепадов настроения. Иногда она может проявляться нормальным уровнем витамина В<sub>12</sub> в крови [24].

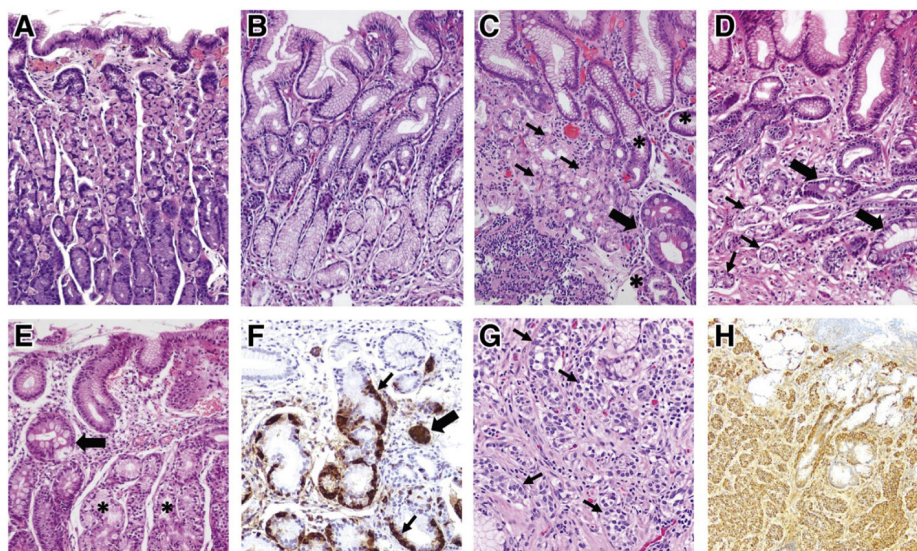
У большинства людей с мультифокальным атрофическим гастритом, вызванным *H. pylori*, симптомы отсутствуют. Точно так же аутоиммунный метапластический атрофический гастрит обычно имеет неспецифические признаки и симптомы, в основном, у женщин старше 60 лет [25].

Его проявления могут быть вариабельными, что вызывает трудности в постановке диагноза, особенно при таких сопутствующих аутоиммунных состояниях, как гипотиреоз, миелодиспластические синдромы, сидеробластная анемия или сосуществующие железодефицитная анемия и талассемия [24].

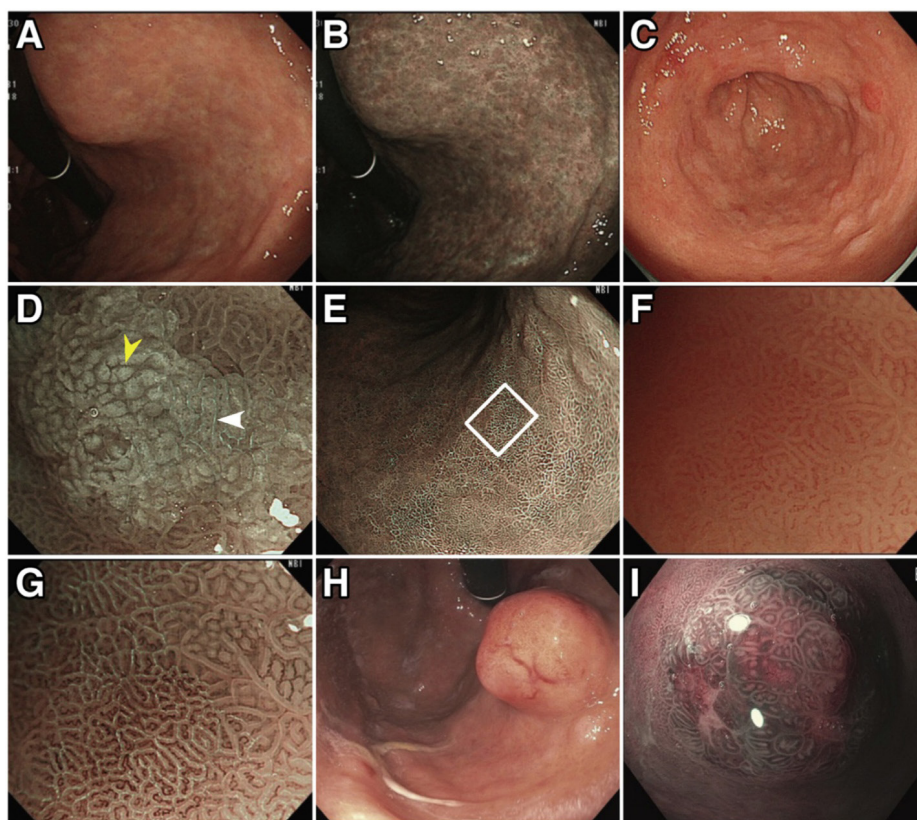
Физикальное обследование имеет ограниченную пользу и обычно неспецифично с редкими признаками бледности, истощения из-за плохого аппетита, но они встречаются редко.

Естественное течение атрофического гастрита как предракового состояния

Оценки риска прогрессирования АГ до дисплазии высокой степени или аденокарциномы желудка сильно различаются и отражают гетерогенность исследуемых популяций и несовершенство дизайнов исследований. Подсчитано, что риск прогрессии АГ до аденокарциномы желудка колеблется от 0,1% до 0,3% в год и аналогичен риску злокачественного прогрессирования недиспластического пищевода Барретта или колоректальных аденом низкой степени риска. Однако риск может повышаться при выраженном, распространенном АГ, сопутствующей КМ и наличии других факторов [26, 27, 28]. В качестве поздней стадии проявления АИГ диагноз ПА выявляют у пациентов с АГ с преимущественной локализацией в теле желудка в течение, по крайней мере, нескольких лет. Хотя большинство отдельных исследований демонстрировали относительно невысокий (в 2-4 раза) риск развития рака желудка у



**Рис. 1.** Гистопатологические особенности слизистой оболочки желудка в норме, при хроническом АГ и НЭО желудка [4].



**Рис. 2.** Примеры типичной эндоскопической картины АГ, КМ и НЭО желудка [4].

таких пациентов, метаанализ 27 исследований показал почти семикратное повышение относительного риска по сравнению с больными АГ без ПА [29].

Пациенты с хроническим АГ, особенно АИГ, при преимущественной локализации атрофии слизистой в теле желудка, также подвержены повышенному риску возникновения нейроэндокринных опухолей (НЭО) I типа [30]. Эти опухоли развиваются вследствие потери париетальных клеток, снижения секреции желудочного сока и последующей стойкой

гипергастринемии, гиперплазии энтерохромафинноподобных клеток (ЭХП) и, в небольшом проценте случаев, дисплазии ЭХП и НЭО желудка [31]. На основании когортных исследований частота НЭО желудка I типа у пациентов с хроническим АГ оценивается как 0,4-0,7% в год [30, 32].

Независимо от этиологии диагноз АГ должен быть подтвержден гистологически (рисунок 1).

А – Слизистая оболочка тела желудка в норме характеризуется короткими ямками и плотно упа-

кованными прямыми железами. Железы выстланы преимущественно париетальными (*розовыми*) клетками, преобладающими в верхних двух третях, и главными (*пурпурными*) клетками в основании.

*B* – Слизистая оболочка антрального отдела желудка в норме характеризуется более широкими ямками и рыхло упакованными железами, преимущественно выстланными секреторирующими слизь клетками.

*C, D* – морфологическая картина *H. pylori*-ассоциированного АГ.

*C* – Слизистая оболочка тела желудка с признаками хронического воспаления: умеренной потерей оксинтических желез (париетальных клеток), псевдопилорической метаплазией (*звездочки*) и КМ (*толстая стрелка*). Сохранившиеся париетальные клетки (*тонкие стрелки*) образуют короткие неорганизованные железы. При выраженной оксинтической атрофии возможно полное отсутствие париетальных и главных клеток, что делает гистологическую картину неотличимой от таковых при антральной атрофии.

*D* – Слизистая оболочка антрального отдела со сморщенными, исчезающими железами (*тонкие стрелки*) и очагами ИМ (*толстые стрелки*), окруженными фиброзно-мышечной тканью в собственной пластинке.

*E, F* – Оксинтическая слизистая оболочка с полностью развившимся аутоиммунным гастритом.

*E* – Полное отсутствие париетальных и главных клеток, замещенных псевдопилорической (*звездочками*) и кишечной (*стрелка*) метаплазией, на фоне хронического воспаления. В этом случае железы с псевдопилорической метаплазией демонстрируют гиперплазию клеток ЭХП, выделенную (*F*) окрашиванием хромогранином А. Наблюдаются линейная (*тонкие стрелки*) и микронодулярная (*толстая стрелка*) гиперплазия ЭХП клеток. На более ранних стадиях аутоиммунного гастрита разрушение желез желудка-кишечного тракта инфильтрирующими лимфоцитами и характер воспалительных и атрофических изменений с преобладанием тела желудка убедительно свидетельствует об этом состоянии.

*G, H* – Желудочный тип 1 ЭХП клеток НЭО.

*G* – Опухоль, представленная высокодифференцированными клетками с мономорфными округлыми ядрами, расположенных небольшими гнездами (*стрелки*), инфильтрирующими собственную пластинку.

*H* – Верификация нейроэндокринной дифференцировки при окрашивании хромогранином А.

Система гистологической классификации OLGA позволяет провести комплексную оценку хронических атрофических изменений, включая кишечную метаплазию, тогда как в OLGIM рассматривается только кишечная метаплазия. Сторонники OLGIM предполагают более высокую вероятность прогрессирования рака желудка в случаях высокой стадии OLGIM по сравнению с высокой стадией OLGA [33].

Недавний метаанализ исследований, включающих более 2700 субъектов, оценивавший относительный риск развития рака желудка в зависимости от степени атрофии, показал тесную ассоциацию между 3/4 стадиями по OLGA/OLGIM и аденокарциномой желудка. Эти данные говорят о важности более интенсивного наблюдения при реализации стратегии канцеропревенции среди данных пациентов [34].

Несмотря на то, что системы OLGA и OLGIM включены во многие международные рекомендации по стратификации риска у лиц с предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка [35, 36], однако в клинической практике определение стадий OLGA/OLGIM не нашло широкого применения. По крайней мере, медицинские работники должны знать, что наличие КМ при гистологическом исследовании слизистой оболочки желудка почти всегда подразумевает диагноз АГ, а наличие обширной атрофии и метаплазии связано с повышенным риском развития рака желудка [37]. Требуется дальнейшая координация усилий гастроэнтерологов, эндоскопистов и морфологов для повышения согласованности документирования тяжести и степени АГ, особенно при наличии выраженной атрофии.

## Эндоскопическая оценка атрофического гастрита

Изменения на слизистой при эндоскопическом исследовании у больных АГ, как правило, неспецифичны и малоинформативны. Для повышения эффективности исследования процедуру необходимо проводить согласно общепринятым протоколам видеоэндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного канала. Для обеспечения лучшей визуализации слизистой оболочки требуется достаточная инсuffляция воздуха, адекватная подготовка слизистой оболочки и достаточное время для её тщательного осмотра [38, 39]. Необходимо проводить комплексный осмотр всех отделов желудка, с оценкой общего вида слизистой оболочки, цвета, рельефа, внешнего вида сосудистого узора и архитектуры складок желудка, с последующим целенаправленным исследованием очаговых аномалий с использованием эндоскопии высокого разрешения в белом свете (HD-WLE) или виртуальной хромоэндоскопии с технологией узко-спектральной визуализацией (NBI). Требуется проведение фотодокументации кардии, дна, малой и большой кривизны тела и антрального отдела, угла желудка и привратника (рисунок 2).

Поскольку КМ является индикатором АГ, крайне важно при эндоскопическом исследовании оценивать её признаки. По сравнению с АГ, КМ лучше идентифицируется на HD-WLE, при этом чувствительность методики еще более повышается с помощью технологии улучшения изображения, например NBI [40]. Характерные эндоскопические признаки хронического АГ включают бледность

слизистой оболочки, потерю складок желудка и выступающие подслизистые кровеносные сосуды на фоне истончения атрофированного эпителия (фото А, режим HD-WLE, фото В режим NBI). Области слизистой оболочки желудка с изменениями, характерными для КМ, часто наблюдаемой при хроническом АГ (фото С – G), на HD-WLE визуализируются в виде белесовато-серых, бледно-розовых, плоских или выступающих в просвет участков слизистой оболочки с шероховатой поверхностью с ребристыми или трубчато-ворсинчатыми узорами (С) [41]. Однако эти признаки имеют низкую чувствительность, специфичность, не позволяя на основании только их установить диагноз КМ, все равно требуют гистологического подтверждения.

При комбинации эндоскопии с увеличением с режимом NBI (D) ворсинчатая или щелевидная линейная микроструктура поверхности слизистой оболочки может соответствовать как кишечной, так и антральной слизистой. Характерным высокоспецифичным признаком КМ, с чувствительностью и специфичностью примерно 90%, при осмотре в узком спектре является light blue crest (LBC) (дослов. «светло голубой гребень»), явление, возникающее при отражении узкополосного света с центральной длиной волны 450 нм от щеточной каемки кишечного метаплазированного эпителия, когда наблюдаются светло-голубые тонкие линии на краевой поверхности метаплазированного маргинального эпителия крипт (MCE) (фото D, белая стрелка). MCE в этой ситуации выглядит толще обычного MCE и имеет характерную мутность, матовость в виде white opaque substance (WOS) («белесоватой матовой субстанции, вещества») (БМС фото D, желтая стрелка), содержащей большое количество микроскопических липидных частиц, которые накапливаются в эпителии при опухлях и КМ. Липидные частицы отражают и рассеивают проецируемый свет, образуя белесоватое вещество на поверхности и делая непрозрачной субэпителиальную сосудистую сеть, также являясь полезным маркером КМ с высокой специфичностью (100%; 95% доверительный интервал, 85-100%), хотя и ограниченной чувствительностью (50%; 95% доверительный интервал, 40-50%) [42]. Безусловно возможности диагностики КМ значительно повышаются при использовании увеличения (фото F – с NBI, фото G – без него) по сравнению со стандартным осмотром (фото E, белый квадрат изображение NBI без увеличения), особенно если очаги КМ не возвышаются над слизистой оболочкой без КМ (фото G, правый верхний угол). Это же относится и к диагностике НЭО (фото H – HD-WLE, фото I с NBI).

## Серологический диагноз

Сывороточные пепсиногены (ПГ) отражают как функциональное, так и морфологическое состояние слизистой оболочки желудка и являются полезными маркерами обширной атрофии [43]. Клетки в

теле желудка и фундальных железах секретируют как пепсиноген-I (ПГ-I), так и пепсиноген -II (ПГ-II), в то время как ПГ-II (но не ПГ-I) также продуцируется пилорическими железами и железами Бруннера. По крайней мере, в регионах с высокой заболеваемостью раком желудка (большинство исследований из Восточной Азии) уровни ПГ-I (< 70 мкг /л) и низкое соотношение ПГ I:II (< 3,0) демонстрируют высокую чувствительность и специфичность в отношении тяжелой атрофии тела желудка [44]. Однако тестирование ПГ недоступно для рутинного клинического использования не только в нашей стране.

У пациентов с гистологическими признаками АГ необходимо оценивать антитела к париетальным клеткам (Parietal Cell Antibodies – PCA) и к внутреннему фактору (Intrinsic Factor Antibodies – IFA). Несмотря на то, что PCA является наиболее чувствительным сывороточным биомаркером АИГ, не стоит забывать, что, он может повышаться при инфекции *H. pylori* и других аутоиммунных заболеваниях, давая ложноположительные результаты [45, 46]. ИФА имеет низкую чувствительность (< 30% в большинстве исследований), но высокую специфичность и чаще дает положительный результат на более поздних стадиях заболевания [47, 48]. Положительный результат на аутоантитела может также предшествовать клиническим проявлениям АГ, особенно у лиц с другими аутоиммунными заболеваниями [47, 49].

## Тестирование и лечение *Helicobacter pylori*

Подавляющее большинство пациентов с АГ имеют признаки текущей или предшествующей инфекции *H. pylori* [50, 51]. Независимо от этиологии, пациенты с АГ должны быть обследованы на наличие *H. pylori* и, в случае положительного результата – назначена эрадикационная терапия. Для подтверждения успешной эрадикации должны быть выполнены несерологические тесты на *H. pylori*. Слизистая оболочка желудка может со временем восстановиться у некоторых пациентов с АГ после успешной эрадикации *H. pylori* [52], хотя большинство пациентов, возможно, прошли «точку невозврата», когда повреждение слизистой оболочки желудка не может быть устранено, несмотря на эрадикацию *H. pylori* [53]. Для этих пациентов риск остается повышенным, особенно среди пациентов с обширной, или умеренной, или тяжелой атрофией (например, OLGA/OLGIM III/IV). Это обосновывает необходимость эндоскопического наблюдения даже после успешной эрадикации *H. pylori*, что поддерживается международными рекомендациями. Тем не менее, несмотря на стойкие признаки АГ, эрадикация *H. pylori*, по-прежнему, снижает риск развития рака желудка [54].

## Эндоскопическое наблюдение за

## Алгоритм клинического ведения пациентов с АГ [4].

Эндоскопические мероприятия	Неэндоскопические мероприятия
Получить топографические биопсии, чтобы определить анатомическую протяженность и гистологическую тяжесть атрофии для стратификации риска.	Тестировать на <i>H. pylori</i> , в случае позитивного результата провести эрадикацию и получить подтверждение ее эффективности.
Рассмотреть возможность проведения эндоскопического контроля пациентов с: прогрессирующей атрофией – каждые 3 года; АИГ – интервалы определяются индивидуально.	Исключить наличие анемии
Пациентам с впервые диагностированной пернициозной анемией следует провести эндоскопию верхних отделов для стратификации риска и выявления распространенной неоплазии желудка.	Оценить дефицит микроэлементов, таких как сывороточное железо, вит.В-12 (независимо от наличия анемии).
	Пациентов с АИГ скринировать на аутоиммунный тиреоидит исключить другие аутоиммунные заболевания по клиническим показаниям (включая сахарный диабет I типа.
	Исследовать кровь на антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору при выявлении эндоскопических/гистологических признаков АГ.

**атрофическим гастритом**

По состоянию на нынешний год отсутствуют проспективные рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие преимущества проведения рутинной эндоскопии наблюдения за пациентами с АГ, а именно снижение заболеваемости и смертности, связанных с раком желудка. Тем не менее, многочисленные обсервационные исследования последовательно демонстрируют сильную связь между тяжелым АГ (на основе гистологии, анатомического распределения или стадий OLGA/OLGIM III/IV) и повышенным риском аденокарциномы желудка. Таким образом, эндоскопическое наблюдение за этими пациентами увеличивает вероятность обнаружения рака желудка на ранней стадии, когда возможна эндоскопическая резекция с лечебной целью [55-59]. С этой целью эндоскопическое наблюдение у пациентов с прогрессирующим АГ должно проводиться каждые 3 года. Следует признать, что оптимальные интервалы наблюдения еще предстоит определить, и более короткие или более длительные интервалы могут быть уместны в зависимости от индивидуальной оценки риска. Алгоритм клинического ведения АГ представлен в табл. 1.

Дополнительные факторы риска, которые следует учитывать при определении интервалов наблюдения, включают качество исходной эндоскопии, семейный анамнез рака желудка, историю иммиграции из географических регионов с высокой заболеваемостью раком желудка, персистентную инфекцию *H. pylori*, курение в анамнезе и диетические факторы [60, 61]. Этот подход, основанный на стратификации риска, в целом согласуется с текущими рекомендациями различных профессиональных обществ.

Оптимальная стратегия наблюдения за пациентами с АИГ неясна. Текущие рекомендации

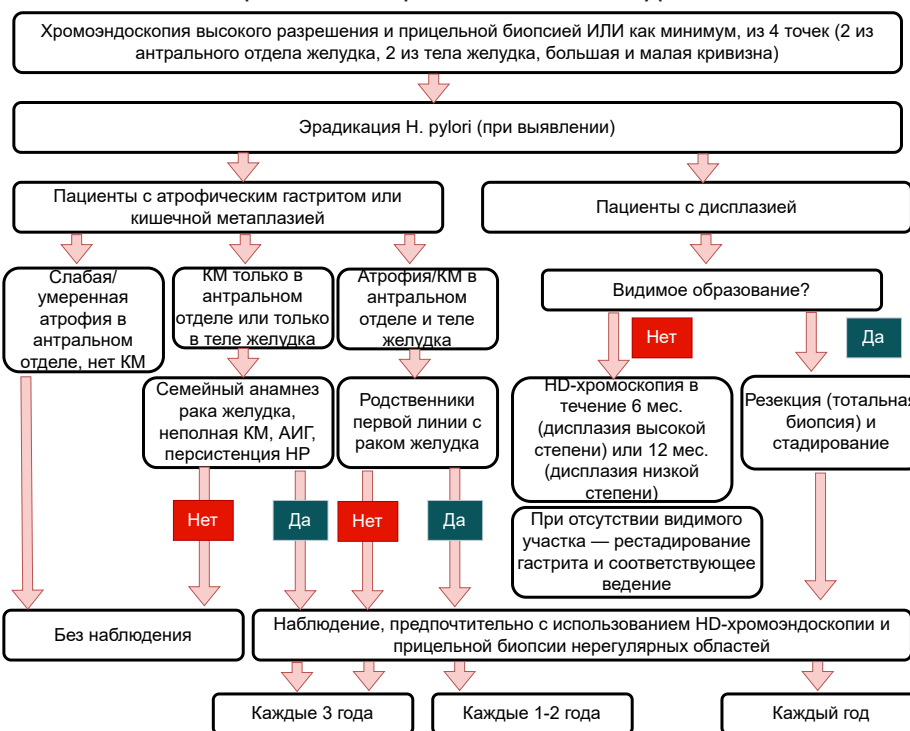
Европейского общества желудочно-кишечной эндоскопии рекомендуют проводить контрольную эндоскопию через 3-5 лет у пациентов [35]. Обсервационные исследования показывают, что у пациентов с пернициозной анемией риск развития аденокарциномы желудка может быть самым высоким в течение первого года после постановки диагноза. Отражая это, Американское общество желудочно-кишечной эндоскопии выступает за то, чтобы эндоскопия верхних отделов выполнялась в течение 6 месяцев после постановки диагноза ПА [62], а также внеочередная верхняя эндоскопия – при появлении симптомов диспепсии.

**Лечение сопутствующих состояний, связанных с атрофическим гастритом**

Пациенты с АГ с преобладанием в теле желудка, независимо от этиологии, имеют повышенный риск развития дефицита железа и витамина В<sub>12</sub> из-за снижения секреции желудочного сока и внутреннего фактора. Дефицит железа является распространенным явлением, в некоторых исследованиях сообщается о нем у 50% пациентов с АГ и часто проявляется гораздо раньше, чем проявление дефицита В<sub>12</sub> [15]. Таким образом, при оказании медицинской помощи пациентам с АГ необходимо исключить дефицит железа и витамина В<sub>12</sub> у пациентов с АГ, особенно если атрофия преобладает в теле желудка; аналогичным образом, у пациентов с необъяснимым дефицитом железа или витамина В<sub>12</sub>, необходимо исключить наличие АГ.

**Выводы**

Диагностика АГ является важным этапом канцеропревенции и при этом редко диагностируемым заболеванием, для которого характерны как же-



**Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с атрофическим гастритом, кишечной метаплазией и дисплазией CO желудка.**

лудочные, так и экстрагастральные проявления. Пациенты с тяжелым АГ должны подлежать эндоскопическому наблюдению с целью раннего выявления рака желудка, дефицита микронутриентов, особенно железа и витамина В<sub>12</sub>. Для улучшения диагностики и оценки прогноза при АГ необходимы скоординированные усилия гастроэнтерологов, эндоскопистов и патологоанатомов. Кроме того, необходимы совместные усилия, особенно в форме сравнительных клинических исследований в популяциях, для уточнения алгоритмов стратификации риска и оптимизации стратегий наблюдения за пациентами с АГ.

**Литература**

- Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1249-1259.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-1367.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis: The updated Sydney System. *International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-1181.
- AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Oct; 161(4): 1325-1332.e7.
- Adamu MA, Weck MN, Gao L, et al. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *Eur J Epidemiol* 2010;25:439-448.
- Pittman ME, Voltaggio L, Bhajjee F, Robertson SA, Montgomery EA. Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis: Recognizing Precursor Lesions for Appropriate Patient Evaluation. *Am J Surg Pathol*. 2015 Dec;39(12):1611-20.
- Tob BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):459-62.
- Namekata T, Miki K, Kimmey M, Fritsche T, Hughes D, Moore D, Suzuki K. Chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection among Japanese Americans in Seattle. *Am J Epidemiol*. 2000 Apr 15;151(8):820-

- 30.
- Weck MN, Stegmaier C, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of chronic atrophic gastritis: population-based study among 9444 older adults from Germany. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Sep 15;26(6):879-87.
- Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, Uedo N, Bhandari P, Pritchard DM, Kuipers EJ, Rodriguez-Justo M, Novelli MR, Raganath K, Shepherd N, Dinis-Ribeiro M. *British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. Gut*. 2019 Sep;68(9):1545-1575.
- Current Perspectives in Atrophic Gastritis. *Current Gastroenterology Reports* (2020) 22:38
- Kimura K, Satoh K, Ido K, Taniguchi Y, Takimoto T, Takemoto T. Gastritis in the Japanese stomach. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;214:17-20
- Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *LARC Sci Publ*. 2004;(157):301-10
- Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;10(9):529-41.
- Lenti MV, Rugge M, Lahner E, et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:56.
- Kuipers EJ. Pernicious anemia, atrophic gastritis, and the risk of cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2290-2292.
- Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, et al. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:223-243.
- Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, Dinis-Ribeiro M. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:378-87.
- Adamu MA, Weck MN, Gao L, Brenner H. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:439-48.
- Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 28;23(4):563-572.
- Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hanssen A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol*. 1980 Aug;33(8):711-21.
- Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, Garrido M, Kikuste I, Megraud F, Matysiak-Budnik T, Annibale B, Dumonceau JM, Barros R, Fléjoux JF, Carneiro F, van Hoof JE, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019 Apr;51(4):365-388.

23. Kato Y, Kitagawa T, Yanagisawa A, Kubo K, Utsude T, Hiratsuka H, Tamaki M, Sagano H. Site-dependent development of complete and incomplete intestinal metaplasia types in the human stomach. *Jpn J Cancer Res.* 1992 Feb;83(2):178-83.
24. Oo TH, Rojas-Hernandez CM. Challenging clinical presentations of pernicious anemia. *Discov Med.* 2017 Sep;24(131):107-115.
25. Park JY, Cornish TC, Lam-Himlin D, Shi C, Montgomery E. Gastric lesions in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis (AMAG) in a tertiary care setting. *Am J Surg Pathol.* 2010 Nov;34(11):1591-8.
26. Vannella L, Labner E, Osborn J, et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:1042-1050.
27. Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 2004; 57:177-182.
28. Nieuwenburg SAV, Mommersteeg MC, Eikenboom EL, et al. Factors associated with the progression of gastric intestinal metaplasia: a multicenter, prospective cohort study. *Endosc Int Open* 2021;9:E297-E305.
29. Vannella L, Labner E, Osborn J, et al. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:375-382.
30. Vannella L, Sbrozzzi-Vanni A, Labner E, et al. Development of type I gastric carcinoma in patients with chronic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:1361-1369.
31. Delle Fave G, Kvekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:74-87.
32. Labner E, Esposito G, Pilozzi E, et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:856-865.
33. Mera RM, Bravo LE, Camargo MC, Bravo JC, Delgado AG, Romero-Gallo J, Yepes MC, Realpe JL, Schneider BG, Morgan DR, Peek RM, Correa P, Wilson KT, Piazuelo MB. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut.* 2018 Jul;67(7):1239-1246.
34. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLG A and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2018 Jul;21(4):579-587.
35. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019;51:365-388.
36. Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019;68:1545-1575.
37. Gawron AJ, Shah SC, Altayar O, et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia-natural history and clinical outcomes. *Gastroenterology* 2020; 158:705-731.e5.
38. Park JM, Huo SM, Lee HH, et al. Longer observation time increases proportion of neoplasms detected by esophagogastroduodenoscopy. *Gastroenterology* 2017;153:460-469.e1.
39. Teh JL, Tan JR, Lau LJF, et al. Longer examination time improves detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:480-487.e2.
40. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy* 2016; 48:723-730.
41. Rodríguez-Carrasco M, Esposito G, Libânio D, et al. Image-enhanced endoscopy for gastric preneoplastic conditions and neoplastic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2020;52:1048-1065.
42. Kanemitsu T, Yao K, Nagahama T, et al. Extending magnifying NBI diagnosis of intestinal metaplasia in the stomach: the white opaque substance marker. *Endoscopy* 2017;49:529-535.
43. Samloff IM, Varis K, Ihamaeki T, et al. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982; 83:204-209.
44. Lorente S, Doiz O, Trinidad Serrano M, et al. *Helicobacter pylori* stimulates pepsinogen secretion from isolated human peptic cells. *Gut* 2002;50:13-18.
45. Lenti MV, Rügge M, Labner E, et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:56.
46. Annibale B, Marignani M, Azçóni C, et al. Atrophic body gastritis: distinct features associated with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1997;2:57-64.
47. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr* 2016;166:424-430.
48. Labner E, Norman GL, Severi C, et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2071-2079.
49. Tozzoli R, Kodermaç G, Perasa AR, et al. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun Rev* 2010; 10:80-83.
50. Annibale B, Negrini R, Caruana P, et al. Two-thirds of atrophic body gastritis patients have evidence of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2001;6:225-233.
51. Annibale B, Labner E, Santucci A, et al. CagA and VacA are immunoblot markers of past *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis. *Helicobacter* 2007; 12:23-30.
52. Vannella L, Labner E, Bordini C, et al. Reversal of atrophic body gastritis after *H. pylori* eradication at long-term follow-up. *Dig Liver Dis* 2011;43:295-259.
53. Piazuelo MB, Bravo LE, Mera RM, et al. The Colombian chemoprevention trial: 20-year follow-up of a cohort of patients with gastric precancerous lesions. *Gastroenterology* 2021;160:1106-1117.e3.
54. Kato M, Hayashi Y, Nishida T, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents secondary gastric cancer in patients with mild-to-moderate atrophic gastritis [published online ahead of print January 5, 2021]. *J Gastroenterol Hepatol* 10.1111/jgh.15396
55. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLG A and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018;21:579-587.
56. Rügge M, de Boni M, Pennelli G, et al. Gastritis OLG A-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinicopathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1104-1111.
57. Leung WK, Ho HJ, Lin J-T, et al. Prior gastroscopy and mortality in patients with gastric cancer: a matched retrospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 2018; 87:119-127.e3.
58. Gong EJ, Ahn JY, Jung H-Y, et al. Risk factors and clinical outcomes of gastric cancer identified by screening endoscopy: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:301-309.
59. Jun JK, Choi KS, Lee H-Y, et al. Effectiveness of the Korean national cancer screening program in reducing gastric cancer mortality. *Gastroenterology* 2017; 152:1319-1328.e7.
60. Gupta S, Li D, El Serag HB, et al. AGA clinical practice guidelines on management of gastric intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 2020;158:693-702.
61. Nam JH, Choi IJ, Cho S-J, et al. Association of the interval between endoscopies with gastric cancer stage at diagnosis in a region of high prevalence. *Cancer* 2012;118:4953-4960.
62. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc* 2015;82:1-8.

# Психологическая гормонорезистентность при бронхиальной астме

Н.В. Жукова, В.В. Килесса, О.Н. Крючкова, Е.А. Костюкова, М.Г. Шкадова

## Psychological hormone resistance in bronchial asthma

N.V. Zhukova, V.V. Kilessa, O.N. Kryuchkova, E.A. Kostyukova, M.G. Shkadova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ингаляционная гормонотерапия, психологическая гормонорезистентность, правильная мотивация, комплаенс.

### Резюме.

#### Психологическая гормонорезистентность при бронхиальной астме

*Н.В. Жукова, В.В. Килесса, О.Н. Крючкова, Е.А. Костюкова, М.Г. Шкадова*

Бронхиальная астма является не только распространенным, но и достаточно тяжелым, смертельно опасным заболеванием, при котором пациентам необходимо постоянно использовать базисную терапию с неизменным применением топического глюкокортикостероида. Если в течение 5 лет от момента возникновения болезни не будет применено современное лечение, то возникнет необратимая деформация бронхиального дерева. Однако, как терапевты, семейные врачи, так и пульмонологи часто сталкиваются с «психологической гормонорезистентностью», нежеланием пациентов пользоваться ингаляционными стероидами, нередко даже с активным сопротивлением этому, до тех пор пока не разовьется смертельно опасное осложнение – астматический статус, но, более того, при ситуационном применении для купирования приступа бронхиальной астмы короткодействующим β-агонистом, смерть может наступить как в начале приступа, так и после его купирования.

В статье рассматриваются причины данного феномена, связанные как с особенностями самого пациента, так и внешними причинами, а также предлагаются методы снижения сопротивления и повышения готовности пациентов к продуктивному взаимодействию с врачами. Особое внимание заслуживает разъяснение пациентам безвредности ингаляционной терапии глюкокортикостероидами.

Не следует забывать старую практику проведения очных «Астма-школ», которые были популярны при лечении сальметеролом/флутиказоном пропионатом. В настоящее время, кроме очных, существуют достаточно эффективные средства on-line коммуникаций.

**Жукова Наталья Валериевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)

**Килесса Владимир Владимирович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)

**Крючкова Ольга Николаевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: [kyuchkova62@yandex.ru](mailto:kyuchkova62@yandex.ru), [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)

**Костюкова Елена Андреевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)

**Шкадова Марина Геннадьевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)

## Abstract

## Psychological hormone resistance in bronchial asthma

*N.V. Zhukova, V.V. Kilessa, O.N. Kryuchkova, E.A. Kostyukova, M.G. Shkadova*

Bronchial asthma is not only a common, but also a rather severe, deadly disease, in which patients must constantly use basic therapy with the indispensable use of a topical glucocorticosteroid. If modern treatment is not applied within 5 years from the onset of the disease, an irreversible deformation of the bronchial tree will occur. However, both internists, family physicians, and pulmonologists often face «psychological hormone resistance», the unwillingness of patients to use inhaled steroids, often even with active resistance to this, until a deadly complication develops – status asthmaticus, but, moreover, when situationally used to relieve an attack of bronchial asthma with a short-acting  $\beta$ -agonist, death can occur both at the beginning of an attack and after its relief.

The article discusses the causes of this phenomenon, associated both with the characteristics of the patient himself and with external causes, and also suggests methods for reducing resistance and increasing the readiness of patients for productive interaction with doctors. Particular attention should be paid to explaining to patients the safety of inhaled therapy with glucocorticosteroids.

We should not forget the old practice of conducting face-to-face «Asthma Schools», which were popular in the treatment of salmeterol/fluticasone propionate. Currently, in addition to face-to-face, there are quite effective means of on-line communications.

Key words: bronchial asthma, inhaled hormone therapy, psychological hormone resistance, proper motivation, compliance.

Пациенты с бронхиальной астмой в дебюте заболевания длительное время не признаются себе в том, что болезнь приобретает затянувшее течение, используемые бронхорасширяющие препараты не оказывают первоначального длительного эффекта и подход к лечению должен быть несколько иным. Использование ингаляционных препаратов, особенно глюкокортикоидов, воспринимается пациентами чаще всего как крайняя мера воздействия на организм. Для врача же необходимость такого перехода вполне понятна и не вызывает особых сомнений. Связано это, безусловно, с высокой эффективностью и безопасностью ингаляционных препаратов [5]. Однако пациенты нередко оказывают серьезное сопротивление переходу на ингаляционные лекарства, особенно это касается использования глюкокортикоидных средств.

На ранних этапах, непосредственно после того, как врач сделал назначение, большинство пациентов оказываются к нему не готовы. После обсуждения данного вопроса с терапевтом многие больные меняют свое решение и принимают его точку зрения. Однако некоторые из них остаются упорными в своем нежелании, даже в случае неуклонного прогрессирования болезни [1]. Именно в этом случае можно говорить о «психологической гормонорезистентности» (ПГР).

Таким образом, ПГР – это обусловленный субъективными факторами отказ пациента с бронхиальной астмой от использования ингаляционных стероидных средств.

При поиске причин ПГР возникает соблазн посчитать пациентов, подверженных ей, либо недостаточно осведомленными и грамотными, либо лени-

выми. Такое мнение оправдано лишь в очень малой степени. Реальные причины, обуславливающие ПГР, намного более разнообразны. Наиболее очевидной из них являются опасения пациента относительно правильности поставленного диагноза [6].

Бронхиальная астма – заболевание, характеризующееся приступами удушья, одышкой и кашлем, в сознании людей прочно ассоциируется с ингаляционным баллончиком, а его появление, в свою очередь олицетворяет «начало конца». Поэтому, услышав от доктора заключение – бронхиальная астма, пациенты чаще всего подвергают его сомнению. Когда же, в силу утяжеления течения заболевания, пациент вынужден признать правоту доктора, базисная терапия с использованием ингаляционных глюкокортикоидов (иГКС) является единственно верным лечением.

Данную ситуацию можно преодолеть при обучении пациента в «Астма школе». Однако в некоторых случаях (например, при отсутствии обучения или бессимптомном течении БА) представление пациента о болезни в течение длительного времени может практически не меняться.

Чем дольше представления больного остаются неизменными, тем сложнее с ним работать в последующем. Проще всего повлиять на него в самом начале, когда пациент еще не считает себя «профессионалом» в БА. Целенаправленная работа врача по формированию адекватных представлений о заболевании существенно снижает риск ПГР в последующем.

Больной, не посещавший «Астма-школу» или не получавший знаний об этом заболевании от лечащего врача, значительно легче подвергается раз-

личного рода внешним влияниям, которые могут подталкивать его к формированию самых фантастических представлений и о заболевании, и об ингаляционном стероиде. Поэтому одной из важнейших задач врача является направление пациента в «Астма-школу» либо, если такая возможность отсутствует, индивидуальная работа с ним, а также снабжение его соответствующей литературой [1, 2, 3].

Опасения, касающиеся ингаляционной гормонотерапии, могут быть связаны не только с дефицитом правильных знаний о ней, но также и с мифами о болезни.

**Мифы о болезни** – это существующие в социуме устойчивые представления о болезни, не соответствующие (или не в полной мере соответствующие) научным знаниям и даже противоречащие им.

Расхожие представления о чем бы то ни было почти никогда не совпадают в полной мере с научными по многим причинам: в научной картине мира постоянно происходят изменения, о которых широкой публике становится известно не сразу; научные знания слишком сложны для понимания непрофессионалами; они не столь увлекательны, как интересная легенда и т.д.

### **К числу наиболее популярных мифов, связанных с ингаляционной стероидной терапией, можно отнести следующие:**

*- глюкокортикоиды, как алкоголь или наркотик, вызывают зависимость – «сядешь на ингалятор – никогда не сойдешь».*

Это один из наиболее популярных мифов, который активно распространяется среди обывателей, как правило, не болеющих бронхиальной астмой. Он популярен, прежде всего, среди любителей нетрадиционной медицины и эзотерики, а также людей с ипохондрической мотивацией. С высокой долей вероятности можно ожидать, что такие пациенты бывают на приеме у различного рода целителей.

Поддержание этого мифа выгодно «специалистам» нетрадиционной медицины по вполне понятным причинам. Даже при том, что среди них много людей, искренне верящих в свои модели здоровья и болезни, значительно большее их количество является специалистами, скорее, в зарабатывании денег на проблемах больных людей.

Даже если целитель ориентирован не только на зарабатывание денег, он в большинстве случаев находится в оппозиции к официальной медицине, а пациенты легко попадают под влияние таких навязанных негативных представлений о ней. Им значительно легче поверить данному мифу, чем преодолеть его.

*- ингаляционный глюкокортикоид нужен только тяжело больным людям. Его назначают тогда, когда совсем плохо.*

Вероятно, причина этого мифа кроется именно в понятии «глюкокортикоид» или «гормон». Препараты этой группы одними из первых начали использовать при лечении бронхиальной астмы в случае неэффективности других способов лечения. Использовались таблетированные формы в высоких дозировках, что, естественно, часто осложнялось различными побочными эффектами. Именно эти побочные эффекты, а не польза от используемых препаратов, до сих пор мешают нашим пациентам правильно относиться к назначенному лечению.

Таким образом, сопротивление назначению ингаляционного глюкокортикоида часто свидетельствует о нежелании пациента признавать себя тяжело больным. Многим людям хочется скорее избежать мысли о проблеме, чем согласиться с ее наличием и приступить к активным действиям по ее решению. Считать себя тяжело больным – страшно. Если попробовать реконструировать цепочку не вполне осознанных мыслей пациента, то она будет выглядеть следующим образом: «Мне предлагают перейти на ингаляционный стероид, значит я – тяжело больной человек. Если я буду использовать ингаляционный препарат, то признаю это. Но если я не буду использовать ингалятор, значит, я не так уж тяжело болен».

*- ингаляционный глюкокортикоид вреден, от него могут начаться осложнения.*

Этот миф является одним из самых распространенных. Его природу мы описали выше. Многие пациенты в качестве доказательства вредности глюкокортикоидов приводят примеры из жизни своих знакомых или родственников, обычно старшего возраста, у которых после начала гормональной терапии начались серьезные осложнения – увеличилась масса тела, стало повышаться артериальное давление, появились проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта. При этом совершенно никто не обращает внимание, что препараты использовались в других дозировках и путь введения лекарства был другим [2, 3, 4]!

Избегая специфической медицинской терминологии, врач может объяснить пациенту, что прибавка в весе более характерна при использовании системных (таблетированных, инъекционных) форм препарата, в то время как использование ингаляционных стероидов лишено такого побочного действия.

Помимо влияния мифов, причиной ПГР может стать ожидание пациентом трудностей в социальной жизни в связи с использованием ингаляционных препаратов. Однако современные формы выпуска ингаляторов позволяют пользоваться лекарством не чаще двух раз в сутки, что вполне можно делать в домашних условиях.

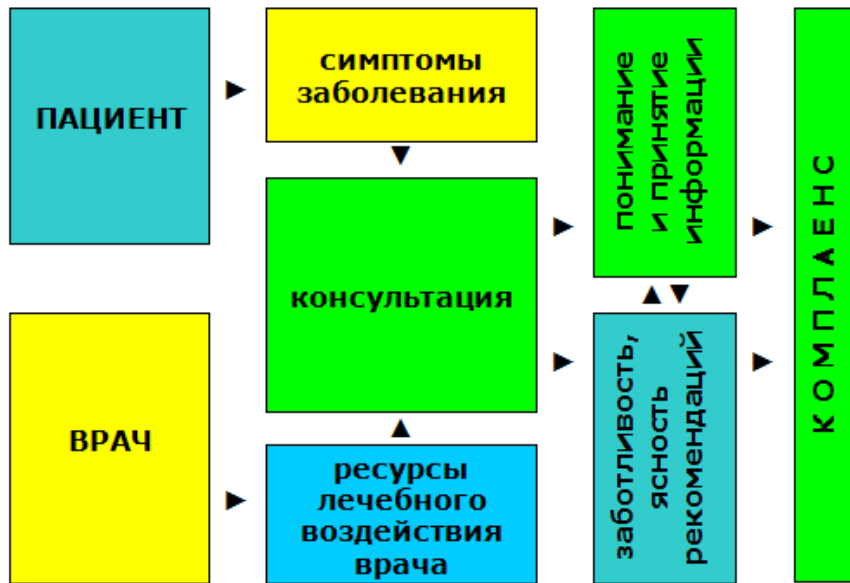


Рис. 1. Блок-схема достижения комплаентности врача и пациента

Отдельно стоит отметить, что ингаляционный стероид «поворачивается» к человеку двумя разными сторонами. Он создает некоторые психологические сложности на первых порах, но он же дает и новые возможности, которых может быть лишен пациент, отказавшийся от такого вида терапии. Так, ухудшение состояния его здоровья и самочувствия может привести к невозможности вообще заниматься данной деятельностью, тогда как ингаляционный стероид повысит ресурсы организма, придаст человеку дополнительные силы за счет нормализации функции внешнего дыхания, снижения риска осложнений.

### Личностные особенности пациентов

Эффективная коммуникация между врачом и пациентом возможна только в том случае, если больной доверяет своему врачу и между ними устанавливаются позитивные отношения. Однако у ряда пациентов изначально выстроен защитный барьер, который не позволяет им слышать врача. Попытки врача предложить пациенту переход на ингаляционный стероид сталкиваются с сильным, нередко иррациональным сопротивлением.

В основе этой личностной особенности часто лежит нарушение самооценки, такое как стремление к самоутверждению. Типичным поведением самоутверждающегося человека являются споры, упрямство, отстаивание своего мнения, причем даже по непринципиальным вопросам. Это поведение наиболее часто встречается в подростковом возрасте, но оно вполне может сохраняться и на протяжении всей жизни человека. Поэтому терапевту нередко приходится сталкиваться с ПГР «протестного» типа.

Пациенты в данном случае сопротивляются не столько ингаляционному стероиду, сколько, как им кажется, насилию над собой, принуждению к чему-либо. Они хотят сами принимать решение о своей

жизни, даже если не имеют для этого необходимых знаний. Для них важна ощущаемая ими самостоятельность, свобода выбора. Чем сильнее врач пытается их убедить, тем большее сопротивление они проявляют.

Оптимальной стратегией поведения врача при взаимодействии с такими больными является предоставление им желаемого выбора – использовать ингаляционные стероиды или нет.

«Я могу только назначить, но окончательное решение все равно за Вами», «Вы знаете свою жизнь лучше всех, поэтому только Вы сами сможете оценить ту пользу, которую Вам может принести ингаляционный стероид» – фразы подобного типа снижают сопротивление и желание сопротивляться «агрессору».

Любые неадекватные представления человека о своей болезни могут быть скорректированы в процессе грамотно выстроенного общения врача с таким пациентом. Влияние личностных особенностей также может быть смягчено при формировании благоприятных отношений между пациентом и врачом. И, напротив, какие-либо нарушения в структуре их отношений становятся одним из главных факторов развития ПГР [5].

### Трудности в выстраивании взаимоотношений пациента с врачом

Врач должен выступать для пациента в качестве основного источника информации, касающейся бронхиальной астмы и ингаляционных препаратов. В этом случае у пациента с высокой вероятностью будут формироваться адекватные представления о болезни и ее лечении. В реальности такое происходит далеко не всегда, и основным источником информации для больного могут быть средства массовой информации, знакомые, знакомые знакомых,

целители и другие люди, чаще всего не помогающие ему сформулировать действительно адекватную, здоровую картину болезни. Почему же врач не оказывает должного влияния на пациента?

Конечно, у этого есть и внешне простое объяснение. Больной может банально не посещать врача, т.е. он не является пациентом в строгом смысле слова. Однако это не единственная и отнюдь не первостепенная причина, и, более того, в связи с указанной ситуацией возникает новый вопрос: что препятствует больному в том, чтобы стать полноценным пациентом?

Отношения между врачом и больным, наиболее благоприятные с точки зрения формирования мотивации лечения, в общем виде могут быть описаны как партнерские. Цели у двух сторон партнерской (терапевтической) диады совпадают: добиться полного контроля над заболеванием и минимизации его влияния на нормальную жизнь. Для выстраивания партнерских отношений необходимо, с одной стороны, доверие больного по отношению к врачу, а с другой, уважением врача по отношению к пациенту [5, 6].

Однако задачи врача и пациента могут быть поняты по-разному. В классической биомедицинской модели врач выступает в качестве эксперта в вопросах здоровья, который, пользуясь своими профессиональными знаниями, навыками, оказывает лечебное воздействие на пациента. Пациент должен воспринять все то, что поступает от врача, и максимально полно следовать его рекомендациям. То есть врач является авторитетным «родителем», а больной – послушным «ребенком». Назовем это моделью детско-родительских отношений.

Подобный вариант отношений наиболее адекватен в ургентной медицине, где собственная активность больного, особенно в острых периодах, как правило, неуместна. Но применима ли такая модель к хроническим заболеваниям?

Очевидно, что на ранних этапах после установления диагноза между терапевтом и больным нередко выстраиваются подобные отношения. Пациент напуган тем, что с ним происходит, он еще очень слабо ориентируется в своем заболевании. Поэтому он нередко нуждается в эмоциональной, фактически родительской помощи врача. Однако по мере формирования собственного опыта жизни с бронхиальной астмой и угасания острых эмоциональных реакций такая модель отношений превращается в атавизм и становится опасной.

Можно привести аналогию с тем, как если бы родители пытались сохранить привычные отношения, сложившиеся в младенчестве, со своими все более взрослеющими детьми. В этом случае им гарантировано множество проблем: инфантильность детей, их неспособность жить самостоятельно, без помощи родителей, протестные реакции подростков, которые не хотят, чтобы их опекали, тихий «саботаж» родительских указаний и т.д. Очевидно, что для полноценной жизни и эффективной адап-

тации взрослеющие дети должны получать свободу, возможность делать личные выборы, руководствоваться собственной мотивацией [3, 7].

Существует много факторов, которые препятствуют установлению благоприятного контакта между участниками терапевтического процесса. Личностные особенности пациента, которые негативно отражаются на его контакте с врачом, были рассмотрены выше. Однако и сами врачи также являются людьми со всеми присущими достоинствами и недостатками. Неэффективный контакт пациента с врачом может быть обусловлен не только особенностями первого, но факторами, в большей степени связанными с поведением второго.

### **Препятствия к использованию ингаляционных глюкокортикоидов, обусловленные врачом**

Одним из таких факторов является недостаточное внимание к пациенту вследствие нехватки времени. Это наиболее очевидный фактор, препятствующий формированию позитивных отношений между врачом и пациентом. Очевидно, что за короткое время приема достаточно сложно проанализировать все жалобы больного, его эмоциональное состояние, личностные особенности и т.д. Врачу нередко приходится ограничиваться лишь внешним поверхностным контактом с пациентом. К тому же обратной стороной малого времени приема является большой поток больных, что явно не способствует доверительной обстановке, формированию устойчивого позитивного контакта между людьми.

Вместе с тем влияние данного фактора на отношения в терапевтической диаде нередко переоценивается. Даже если ограниченное время не позволяет провести глубокую оценку личностных особенностей пациента, его глубинной мотивации, все равно остается возможность хотя бы выразить ему свою эмоциональную поддержку, укрепить его уверенность в своих возможностях по управлению заболеванием. Если врач следит за собой, в частности за тем, высказал ли он эмоциональную поддержку пациенту, подчеркнул ли его успехи и т.д., то постепенно у него формируется особый навык. В дальнейшем этот навык включается почти автоматически и уже не требует большого расхода собственных личностных ресурсов врача.

Одно из главных правил эффективной коммуникации заключается в том, чтобы разговаривать с собеседником на понятном ему языке. Если один собеседник говорит по-китайски, а второй по-французски, им будет невозможно не только выстроить доверительные отношения, но даже и просто прийти к пониманию, пока они не перейдут на общий для них язык, например, жестов. Между тем, разговор на разных языках является своеобразной статистической нормой в процессе коммуникации врачей и больных.

Врач использует термины, не задумываясь о том,

как их воспринимает больной. Подобная ситуация не повышает доверия пациента к врачу, тем более если последний предлагает что-то субъективно неприятное для больного, например, использование ингаляционного стероида. Непонятные слова, которые слышит больной, усиливают чувство тревоги и ощущение неспособности справиться со своим заболеванием.

Для предупреждения ятрогенных расстройств врачу необходимо постоянно контролировать свою речь и особенно употребление специфических медицинских терминов. Лучший вариант заключается в том, чтобы не использовать их без явной необходимости, а используя, сразу же разъяснить и убедиться, что больной правильно их понял.

Эмоциональное (или профессиональное) выгорание является одним из наиболее значимых факторов, влияющих на психологическое благополучие самих медицинских специалистов и их пациентов. Уровень выгорания в больницах, поликлиниках является достаточно высоким, причем в большинстве случаев врачи не подозревают о своем состоянии, а поэтому не могут и купировать его [9].

Выгорание характеризуется рядом симптомов: ощущением бессмысленности своей работы и потерей интереса к ней; эмоциональным истощением, снижением эмоциональной чувствительности; изменением отношения к окружающим людям, в т.ч. к пациентам, коллегам и даже родным. Все указанные симптомы негативно влияют на установление врачом контакта с пациентом и на его способность убедить больного в необходимости использования ингаляционного стероида.

Потеря интереса к своей работе, ощущение ее бессмысленности снижает собственную мотивацию врача, его желание заниматься активной деятельностью и предпринимать что-то полезное для пациента. Эмоциональное истощение лишает возможности сочувствовать больному и оказывать ему эмоциональную поддержку. Наконец, общее изменение отношения к окружающим повышает чувство отгороженности от других людей, усиливает обидчивость и раздражительность. Очевидно, что подобное состояние выступает в качестве мощнейшего фактора, разрушающего контакт врача с пациентом.

Таким образом, мы рассмотрели ряд причин, которые связаны как с особенностями пациентов, так и с поведением врача [2, 3].

## Рекомендации по преодолению ПГР

- Сформировать у пациента правильные установки в отношении ингаляционных стероидов еще до возникновения потребности в них.
- Учесть личностные особенности пациента и подготовиться к сопротивлению, ими обусловленному.
  - Выяснить опасения и страхи человека.
  - Объяснить необходимость длительной инга-

ляционной противовоспалительной терапии для контроля за течением бронхиальной астмы.

- Добиться от пациента согласия использовать ингаляционный стероид хотя бы в течение полугода.
- Предоставить пациенту развивающую обратную связь с целью повышения адекватности его представлений и мотивации.
- Предложить пациенту пройти полноценное обучение («Астма-школа») [3, 8].

## Литература

1. Белевский А. С., Булкина А. С., Княжеская Н. П. Обучение больных бронхиальной астмой, находящихся под амбулаторным наблюдением // Пульмонология. -1996. -№ 1. -С. 25–32.
2. Белевский А. С., Булкина А. С., Княжеская Н. П. Организация и проведение занятий в астма-школе: Метод. рекомендации. М., 1996.
3. Собченко С. А., Коровина О. В. Обучение больных бронхиальной астмой в комплексе их лечения // Международные медицинские обзоры. -1993. - № 2. -С. 120–123.
4. Хаитов Р.М., Ильина Н.П. Аллергология и иммунология // Национальное руководство – М.,2009. - 659с.
5. *Global Initiative for asthma. – WHO/Workshop. – 2017.*
6. Partridge M.R. Delivering optimal care to the person with asthma: what are the key components and what do we mean by patient education? // Eur. Respir. J. 1995. V. 8. P. 298–305.
7. Бродская О. Гормоны в лечении бронхиальной астмы: мифы и реальность // Астма и аллергия. – 2016. - № 3. - С.13-14.
8. Бронхиальная астма // Федеральные клинические рекомендации. – 2021. - 118 с.
9. Малотков О.А., Пунин А.А., Малоткова С.А., Евсеева П.П. Комплаенс или приверженность терапии: современное состояние проблемы и особенности при бронхиальной астме // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2012. – 56-62.

# Клинические рекомендации по тактике ведения пациентов с нарушениями липидного обмена 2023 г. Расширение позиций комбинированной липидснижающей терапии

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова

## Clinical recommendations on management tactics for patients with lipid metabolism disorders 2023. Expanding the positions of combined lipid-lowering therapy

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, Y.A. Lutai, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

**Ключевые слова:** нарушения липидного обмена, сердечно-сосудистый риск, липидснижающая терапия.

### Резюме

Клинические рекомендации по тактике ведения пациентов с нарушениями липидного обмена 2023 г. Расширение позиций комбинированной липидснижающей терапии

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова

Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена», разработанные на основе современных данных доказательной медицины, предложены Российским кардиологическим обществом в 2023 г. Распространенность гиперхолестеринемии в Российской Федерации одна из самых высоких и составляет в среднем 58,4%, увеличиваясь в старших возрастных группах практически в два раза. Коррекция нарушений липидного обмена является одной из важнейших задач первичной и вторичной профилактики заболеваний органов кровообращения с целью снижения уровня сердечно-сосудистой смертности.

**Крючкова Ольга Николаевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: kryuchkova62@yandex.ru, [Coqpu1mo@yandex.ru](mailto:Coqpu1mo@yandex.ru)

**Ицкова Елена Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [Coqpu1mo@yandex.ru](mailto:Coqpu1mo@yandex.ru)

**Турна Эльвира Юсуфовна**, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» [turna-e@yandex.ru](mailto:turna-e@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Лутай Юлия Александровна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [Coqpu1mo@yandex.ru](mailto:Coqpu1mo@yandex.ru)

**Жукова Наталья Валерьевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [Coqpu1mo@yandex.ru](mailto:Coqpu1mo@yandex.ru)

**Костюкова Елена Андреевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: [Coqpu1mo@yandex.ru](mailto:Coqpu1mo@yandex.ru)

Тактика ведения пациентов с нарушениями липидного обмена предполагает немедикаментозную модификацию факторов риска и в большинстве случаев назначение липидснижающей терапии, интенсивность которой зависит от исходного уровня сердечно-сосудистого риска. У бессимптомных пациентов старше 40 лет для оценки сердечно-сосудистого риска рекомендуется использовать обновленную шкалу SCORE2, а для пациентов 70 лет и старше SCORE2 – OR, которая более чувствительна, чем предыдущая версия SCORE.

Всем пациентам с дислипидемией показана стартовая терапия статинами в дозах, необходимых для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности. Пациентам, не достигшим этого показателя на фоне максимально переносимых доз статина, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии. Клинические рекомендации 2023 г. впервые определяют предпочтительное использование комбинации статина и эзетимиба в одной таблетке или капсуле, что сопровождается большей клинической эффективностью и более высокой приверженностью пациента к терапии, по сравнению со свободными комбинациями аналогичных молекул.

Пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска в случае повышения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности более 4,0 ммоль/л рекомендуется в качестве первого шага липидснижающей терапии комбинация статин/эзетимиб, предпочтительно в одной таблетке или капсуле.

Пациентам экстремального сердечно-сосудистого риска или очень высокого сердечно-сосудистого риска в случае повышения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности более 5,0 ммоль/л впервые звучит рекомендация инициации лечения с использованием трехкомпонентной терапии – статин, эзетимиб в сочетании с PССК9 таргетной терапией (алирокумаб, эволюкумаб или инклисиран).

Ключевые слова: нарушения липидного обмена, сердечно-сосудистый риск, липидснижающая терапия.

## Abstract

### Clinical recommendations on management tactics for patients with lipid metabolism disorders 2023. Expanding the positions of combined lipid-lowering therapy

*O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, Y.A. Lutai, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova*

Clinical recommendations «Lipid metabolism disorders», developed on the basis of modern evidence-based medicine data, were proposed by the Russian Society of Cardiology in 2023. The prevalence of hypercholesterolemia in the Russian Federation is one of the highest and averages 58.4%, increasing almost twice in older age groups. Correction of lipid metabolism disorders is one of the most important tasks of primary and secondary prevention of diseases of the circulatory system in order to reduce the level of cardiovascular mortality.

The management tactics of patients with lipid metabolism disorders involves non-drug modification of risk factors and, in most cases, the appointment of lipid-lowering therapy, the intensity of which depends on the initial level of cardiovascular risk. In asymptomatic patients over 40 years of age, it is recommended to use the updated SCORE2 scale to assess cardiovascular risk, and for patients 70 years of age and older, SCORE2 – OR, which is more sensitive than the previous version of SCORE.

All patients with dyslipidemia are indicated for initial statin therapy in doses necessary to achieve the target level of low-density lipoprotein cholesterol. Patients who have not reached this indicator against the background of the maximum tolerated doses of statin should consider the possibility of combination therapy. The clinical Guidelines of 2023 for the first time determine the preferred use of a combination of statin and ezetimibe in one tablet or capsule, which is accompanied by greater clinical efficacy and higher patient commitment to therapy, compared with free combinations of similar molecules.

In patients with very high cardiovascular risk, in the case of an increase in low-density lipoprotein cholesterol of more than 4.0 mmol/l, a combination of statin/ezetimibe, preferably in one tablet or capsule, is recommended as the first step of lipid-lowering therapy.

For patients with extreme cardiovascular risk or very high cardiovascular risk in the case of an increase in low-density lipoprotein cholesterol of more than 5.0 mmol/L, for the first time, a recommendation is made to initiate treatment using three-component therapy – statin, ezetimibe in combination with PССК9 targeted therapy (alirocumab, evolocumab or inclisiran).

Keywords: lipid metabolism disorders, cardiovascular risk, lipid-lowering therapy.

Обновленная версия клинических рекомендаций «Нарушения липидного обмена», разработанная на основе современных данных доказательной медицины предложена Российским кардиологическим обществом в 2023 г. Данный протокол разработан при участии Национального общества по изучению атеросклероза, Российской ассоциации эндокринологов, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Российского научного медицинского общества терапевтов, Евразийской ассоциации кардиологов, Евразийской ассоциации терапевтов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров [1].

Актуальность обсуждаемой проблемы обусловлена тем, что распространенность гиперхолестеринемии в Российской Федерации одна из самых высоких, по сравнению с другими странами, и составляет в среднем 58,4%, увеличиваясь в старших возрастных группах практически в два раза [2]. Ряд проспективных популяционных исследований показали тесную взаимосвязь частоты выявления дислипидемий и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в связи с чем коррекция нарушений липидного обмена является одной из важнейших задач первичной и вторичной профилактики заболеваний органов кровообращения с целью снижения уровня сердечно-сосудистой смертности [1, 3].

Фундаментальная концепция связи нарушений липидного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированными с атеросклерозом (АССЗ) подчеркивает, что атеросклероз возникает в результате накопления апоВ-содержащих липопротеидов, в основном липопротеидов низкой плотности в сосудистой стенке. Холестерин липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП) является не только причинным, но и кумулятивным фактором риска АССЗ на протяжении всей жизни. Степень уязвимости к воздействию ХС ЛПНП различается. Следовательно, уровень ХС ЛПНП и апоВ не следует рассматривать изолированно без учета других факторов. Большинство сердечно-сосудистых событий происходит у лиц без экстремального повышения уровня ХС ЛПНП, следовательно, следует учитывать глобальный риск [4].

Экстремальные повышения уровня ХС ЛПНП с рождения на моногенной основе (семейная гиперхолестеринемия) встречаются чаще, чем считалось ранее, и распространены во всех регионах мира, и их последствия в значительной степени можно предотвратить с помощью раннего скрининга и лечения. Риск АССЗ может быть снижен за счет уменьшения ХС ЛПНП различными путями, при этом польза пропорциональна как абсолютному снижению, так и его продолжительности, следовательно, лечение можем менять или комбинировать по мере необходимости. Растущая распространенность кардио-метаболических заболеваний, таких как ожирение и диабет, привела к увеличению других липидных нарушений, которые повышают риск АССЗ. Они ха-

рактеризуются повышенным содержанием атерогенных липопротеидов, богатых триглицеридами. Следовательно, переход к оценке количества атерогенных частиц в форме измерения апоВ с помощью одного показателя или, если это невозможно, общего содержания атерогенного холестерина может улучшить оценку риска [5, 6].

Тактика ведения пациентов с нарушениями липидного обмена предполагает немедикаментозную модификацию факторов риска и в большинстве случаев назначение липидснижающей терапии, интенсивность которой зависит от исходного уровня сердечно-сосудистого риска [1, 6].

У всех бессимптомных пациентов старше 40 лет, без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета (СД), семейной гиперхолестеринемии (СГХС), уровнем ХС ЛПНП менее 4,9 ммоль/л для оценки сердечно-сосудистого риска рекомендуется использовать шкалу SCORE2, а для пациентов 70 лет и старше SCORE2 – ОР. Данная обновленная модель прогнозирования развития фатальных и нефатальных ССЗ в ближайшие 10 лет более чувствительна, чем предыдущая версия SCORE. В ней оценивается не показатель общего холестерина, а холестерина не липопротеидов высокой плотности (не-ХС ЛПВП), т.е. только атерогенные фракции липопротеидов. Применение обновленной модели шкалы SCORE способствует раннему выявлению повышенного риска развития ССЗ у относительно здоровых лиц, что является перспективным направлением для уменьшения смертности и инвалидизации от ССЗ [7, 8].

Пациентами очень высокого сердечно-сосудистого риска являются больные с документированным АССЗ, подтвержденным клинически или по результатам обследования, включая острый коронарный синдром, другие формы ишемической болезни сердца, операции реваскуляризации миокарда и другие операции на артериях, ишемический инсульт/транзиторную ишемическую атаку, поражения периферических артерий. К категории очень высокого риска также относятся пациенты с выявленными по результатам обследования атеросклеротическими бляшками (стеноз > 50%), ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, СГХС в сочетании с факторами риска, а также часть пациентов с СД (при наличии поражения органов-мишеней, трех и более факторов риска, раннего начала заболевания с длительностью более 20 лет). Очень высоким сердечно-сосудистый риск является при показателях шкалы SCORE2  $\geq 7,5\%$  (< 50 лет),  $\geq 10\%$  (50-69 лет),  $\geq 15\%$  ( $\geq 70$  лет) [1, 9, 10].

Клинические рекомендации подчеркивают, что категория очень высокого сердечно-сосудистого риска также неоднородна. Пациенты с двумя и более сердечно-сосудистыми осложнениями в течение двух лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л, являются пациентами экстремального сердечно-сосудистого риска, требующего более интенсивной липидснижающей тера-

пии [1, 9, 10].

Пациентами высокого сердечно-сосудистого риска являются больные со значительно выраженным одним из факторов риска, а именно уровнем общего холестерина  $> 8$  ммоль/л и/или ХС ЛПНП  $> 4,9$  ммоль/л и/или артериального давления  $\geq 180/110$  мм рт.ст. К категории высокого риска также относятся пациенты с СГХС без факторов риска, ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, больные с СД без поражения органов-мишеней при наличии одного фактора риска или давности заболевания 10 и более лет, пациенты с выявленным гемодинамически незначимыми атеросклеротическими бляшками артерий (стеноз  $> 25-49\%$ ). Высоким сердечно-сосудистый риск является при показателях шкалы SCORE2 2,5% – 7,5% ( $< 50$  лет), 5-10% (50-69 лет), 7,5-15% ( $\geq 70$  лет) [1, 9, 10].

Сердечно-сосудистый риск расценивается как умеренный у молодых пациентов с СД (СД 1-го типа моложе 35 лет, СД 2-го типа моложе 50 лет)

с длительностью заболевания менее 10 лет, без поражения органов-мишеней и факторов риска. В категорию умеренного и низкого сердечно-сосудистого риска относятся пациенты с показателями по шкале SCORE2  $< 2,5\%$  ( $< 50$  лет),  $< 5\%$  (50-69 лет),  $< 7,5\%$  ( $\geq 70$  лет) [1, 9, 10].

Уровень сердечно-сосудистого риска пациента определяет интенсивность липидснижающей терапии, позволяющей достигать индивидуального целевого показателя ХС ЛПНП. Так, для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, как для первичной, так и для вторичной профилактики необходимо достичь ХС ЛПНП  $< 1,4$  ммоль/л и снизить этот показатель, по меньшей мере, на 50% от исходного. Причем, в клинических рекомендациях 2023 г. впервые достижение целевого уровня ХС ЛПНП у этой категории пациентов ограничено сроком 4-12 недель. Для пациентов экстремального риска рекомендуется достижение целевого уровня ХС ЛПНП  $< 1,0$  ммоль/л. При наличии клинических критериев высокого риска рекомендуется достижение уровня ХС ЛПНП  $< 1,8$  ммоль/л и его снижение, по меньшей мере, на 50% от исходного. Для пациентов умеренного и низкого сердечно-сосудистого риска целевыми уровнями ХС ЛПНП являются показатели  $< 2,6$  ммоль/л и  $< 3,0$  ммоль/л, соответственно [1,6].

Всем пациентам с дислипидемией показана стартовая терапия статинами в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Пациентам, не достигшим целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз статина, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии. Рекомендуемой комбинацией звучит использование статина с блокатором всасывания холестерина в кишечнике – эзетимибом [1, 6]. Клинические рекомендации 2023 г. впервые определяют предпочтительное использование комбинации статина и эзетимиба в одной таблетке или капсуле [1]. Зарегистрированные в настоящее время в

Российской Федерации фиксированные комбинации розувастатин/эзетимиб и аторвастатин/эзетимиб демонстрируют по результатам проведенных исследований большую клиническую эффективность и более высокую приверженность пациента к терапии, по сравнению со свободными комбинациями аналогичных молекул [11].

Современная версия клинических рекомендаций впервые определяет стратегию ранней комбинированной терапии у пациентов наиболее высокого сердечно-сосудистого риска. Так, для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска в случае значительного повышения уровня ХС ЛПНП (более 4,0 ммоль/л) рекомендуется в качестве первого шага липидснижающей терапии комбинация статин/эзетимиб, предпочтительно в одной таблетке или капсуле [1, 12].

Пациентам экстремального сердечно-сосудистого риска или очень высокого сердечно-сосудистого риска в случае повышения уровня ХС ЛПНП более 5,0 ммоль/л впервые звучит рекомендация инициации лечения с использованием трехкомпонентной терапии – статин, эзетимиб в сочетании с PCSK9 таргетной терапией (алирокумаб, эволокумаб или инклисиран) [1, 13].

Расширение позиций комбинированной терапии статин/эзетимиб обосновано данными большого перечня клинических исследования, которые доказали, что данная стратегия позволяет более интенсивно снижать уровень ХС ЛПНП, по сравнению с монотерапией статинами, что сопровождается более выраженным снижением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, доказано, что добавление эзетимиба к предшествующей терапии статином дает более выраженный липидснижающий эффект, по сравнению с удвоением дозы статина. Это во многом объясняется разными механизмами снижения уровня холестерина – подавление его синтеза в печени и блокада всасывания в кишечнике. Важным моментом является и то, что терапия статинами сопровождается усилением всасывания холестерина из пищи в кишечнике. Кроме того, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования продемонстрировано, что комбинация статин/эзетимиб по сравнению с удвоением дозы статина, способствует более выраженному обратному развитию объема атеромы [12, 13].

Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина 9 типа (PCSK9) алирокумаб и эволокумаб являются моноклональными антителами к белку PCSK9, контролирующему экспрессию рецепторов к ХС ЛПНП гепатоцитов. Повышение уровня или функции PCSK9 снижают экспрессию рецепторов к ХС ЛПНП, что сопровождается повышением содержания ХС ЛПНП в плазме крови [14].

Инклисиран представляет собой химически модифицированную двухцепочную малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (РНК). В гепатоцитах инклисиран, нацеливаясь на матричную РНК PCSK9, способствует ее деградации, тем самым

приводя к снижению ХС ЛПНП [15].

Пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска в случае недостижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимой дозы статина и эзетимиба рекомендуется добавить алирокумаб, эволокумаб или инклисиран. Пациентам с непереносимостью любой дозы статина рекомендовано использование эзетимиба, а в случае его недостаточной эффективности – комбинации эзетимиба и ингибитора PCSK9.

Основными препаратами для снижения уровня триглицеридов в клинических рекомендациях 2023 г. определены Омега-3 ПНЖК [1]. Недавно завершившееся исследование REDUCE-IT продемонстрировало снижение относительного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, принимавших Омега-3 ПНЖК на 25%, в сравнении с плацебо [16].

### Литература

1. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Доступно по: [scardio.ru/content/Guidelines/KR\\_NLO\\_2023.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/KR_NLO_2023.pdf).
2. Метельская В.А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016; 19(1):15-23.
3. Cagginla A.W. et al. The multiple risk factor intervention trial (MRFIT): IV Intervention on blood lipids. Preventive Medicine. 1981;10(4):443-475.
4. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology. *European Heart Journal*. 2021; 42(34): 3227-3337.
5. Tabas I., Williams K.J., Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116:1832-1844.
6. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 2020; 41(1); 111-188.
7. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *European Heart Journal*. 2021; 42(25): 2455-2467.
8. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*. 2021; 42(25): 2439-2454.
9. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации (проект) 2022. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Доступно по: [https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR\\_AG.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf).
10. Кардиоваскулярная профилактика. Клинические рекомендации 2022. Российское кардиологическое общество. Национальное общество профилактической кардиологии. Доступно по: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovaskular\\_profilaktika\\_2022.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovaskular_profilaktika_2022.pdf).
11. Cannon C.P. et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(25): 2387-2397.
12. Lee J. Egomol U. Paribar H. et al. Effect of Ezetimibe Added to High-Intensity Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: A Meta-Analysis. *Cardiol Res*. 2021; 12(2): 98-108.
13. Banach H., Burchardt P., Chlebus K. et al. PoLA / CFP: P/ PCS / PSLD/ PSD/ PSN guidelines on diagnosis and therapy of Lipid disorders in Poland 2021. *Archives of Medical Science*. 2021; 17(6): 1447-1547.
14. Чагулин А.М. Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании протеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). *Клиническая медицина*. 2020;98(11-12): 739-744.
15. Сумароков А.Б. Инклисиран-липид-снижающий препарат, ис-

пользующий метод РНК-терапии. Гиполипидемический потенциал. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4): 32-37.

16. Bhatt D.L. et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(1): 11-22.

# Особенности течения мукозита полости рта в зависимости от психологической реакции на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта

А.А. Джерелей, И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, О.Н. Крючкова, С.М. Горобец

## Features of the course of oral mucositis depending on the psychological reaction against the background of squamous cell carcinoma of the oral mucosa

A.A. Dzhereley, I.G. Romanenko, D.Y. Kryuchkov, O.N. Kryuchkova, S.M. Gorobets

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** психодиагностика, мукозит, профилактика

### Резюме.

Особенности течения мукозита полости рта в зависимости от психологической реакции на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта.

*А.А. Джерелей, И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, О.Н. Крючкова, С.М. Горобец*

В последнее время распространенность онкологических заболеваний полости рта, челюстно-лицевой области и шеи растет. Применение лучевой и химиотерапии позволяет значительно продлить жизнь пациента, но, к сожалению, их применение приводит к развитию мукозитов различной степени тяжести. Поврежденные ионизирующим излучением клетки эпителия полости рта, прекращая выработку гиалуроновой кислоты, перестают выполнять защитную функцию. Возникают микротрещины, развивается воспаление, появляются болезненные язвы в полости рта, после чего

*Джерелей Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: andru2605@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

*Романенко Инесса Геннадьевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: romanenko-inessa@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

*Крючков Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: dmitri.kryuchkov@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

*Крючкова Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

*Горобец Светлана Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: gorobets0869@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

невозможен прием пищи, и лучевую терапию приходится временно прекращать. Приостановка лучевой терапии оказывает негативное влияние на результаты лечения. Поэтому прогнозирование степени мукозита по типу психологической реакции представляется своевременным и актуальным. Пациенты с мукозитом полости рта на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта могут быть разделены на 3 психосоматические группы. Для пациентов первой группы, тревожной направленности, для 44 (49,4%) больных было характерно развитие мукозита 3 степени в 75% случаях, а 4 степени в – 25%. Для пациентов второй (эйфорической) группы для 36 (40,4%) больных было характерно развитие мукозита 3 степени в 86% случаев, а 4 степени – всего в 14% случаев, соответственно. Среди пациентов с гармоничной реакцией 9 больных (10,1%) продемонстрировали воспалительную реакцию средней степени выраженности, которая была адекватна объему повреждения. В 33% случаев наблюдалась 2 степень мукозита, в 67% – 3 степень.

Таким образом, анализ полученных результатов подтверждает факт влияния психологической реакции на течение патологического процесса. Основываясь на этих данных, появилась возможность прогнозирования выраженности мукозита полости рта по типу психологической реакции, что, в свою очередь, позволило провести своевременную и дифференцированную его профилактику.

**Ключевые слова:** психодиагностика, мукозит, профилактика

### Abstract

## Features of the course of oral mucositis depending on the psychological reaction against the background of squamous cell carcinoma of the oral mucosa.

*A.A. Dzhereley, I.G. Romanenko, D.Y. Kryuchkov, O.N. Kryuchkova, S.M. Gorobets*

Recently, the prevalence of oncological diseases of the oral cavity, maxillofacial region and joints has been growing. The use of radiation and chemotherapy can significantly prolong the patient's life, but, unfortunately, their use leads to the development of mucositis of varying severity. Damaged by ionizing radiation, the epithelial cells of the oral cavity, stopping the production of hyaluronic acid, cease to perform a protective function. Violation of the integrity of the oral mucosa and inflammation develop, painful ulcers appear in the oral cavity, after which food intake is impossible and radiation therapy has to be temporarily discontinued. The suspension of radiation therapy has a negative impact on the results of treatment. Therefore, predicting the degree of mucositis by the type of psychological reaction seems timely and relevant. Patients with oral mucositis on the background of squamous cell carcinoma of the oral mucosa can be divided into 3 psychosomatic groups. For patients of the first group, with an alarming orientation, 44 (49.4%) patients were characterized by the development of grade 3 mucositis in 75% of cases, and grade 4 in 25%. Among patients of the second (euphoric) group of 36 (40.4%) patients were characterized by the development of grade 3 mucositis in 86% of cases, and grade 4 in only 14%. Among patients with a harmonious reaction of 9 patients (10.1%) demonstrated an inflammatory reaction of moderate severity, which was adequate to the volume of damage. Grade 2 mucositis was observed in 33% of cases, grade 3 – in 67% of patients.

Thus, the analysis of the obtained results confirms the fact of the influence of the psychological reaction on the course of the pathological process. Based on these data, it became possible to predict the severity of oral mucositis by the type of psychological reaction, which, in turn, made it possible to carry out timely and differentiated prevention.

**Keywords:** psychodiagnostics, mucositis, prevention

**В** настоящее время сохраняется значительный рост онкологических заболеваний полости рта. Этот факт, в свою очередь, обуславливает и рост применения лучевой и химиотерапии, которые позволяют значительно продлить жизнь пациентов. Использование лучевой терапии сопровождается развитием осложнений в виде мукозита. Причиной мукозита после лучевой терапии является повреждение ионизирующим излучением клеток эпителия полости рта, что резко снижает его защитную функцию. Следовательно, возникают микротрещины, развивается воспаление и появляются язвы в полости рта. При выраженной степени мукозита невозможно принимать пищу, и лучевую терапию приходится временно прекращать, что оказывает негативное влияние на результаты ле-

чения. Поэтому прогнозирование степени мукозита представляется своевременным и актуальным.

Степень влияния заболевания определяется ограничениями, которые оно вызывает, а именно: понижением функциональных возможностей организма, формированием психогений, изменением социального и семейного статуса [1; 2; 3, 10, 11]. Локализация патологического процесса в челюстно-лицевой области, по средствам изменения внешнего вида больного, обуславливает усиление психоэмоциональных реакций, палитра которых весьма разнообразна и по-разному влияет на течение мукозита полости рта.

## Цель исследования

Изучение клинических показателей мукозита полости рта у больных с различными типами психологического статуса на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (СОР), находящихся на этапе химиолучевой терапии.

## Материал и методы исследования

Исследование психологического статуса выполнено на базе ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова». Обследовано 89 пациентов с мукозитом полости рта на фоне плоскоклеточного рака СОР (С00-С06, С10, С13, С14) по МКБ-10 II и III стадии (Т2-3, N0-1, M0), которые получали химио-лучевую терапию на область головы и шеи. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 55 до 67 лет, из них мужчин – 69, женщин – 20. Все пациенты получали химио-лучевую терапию на область головы и шеи.

В качестве специального метода обследования нами использовался Личностный опросник Бехтеревского института. Психологическое тестирование проводилось перед началом химиолучевой терапии. Метод дает возможность диагностировать 13 паттернов: гармоничный, тревожный, ипохондрический, меланхолический, апатический, неврастенический, обсессивно-фобический, сенситивный, эгоцентрический, эйфорический, анозогнозический, эргопатический, паранойяльный. Каждый из этих типов проявляется по-разному и характеризуется своеобразным поведением.

## Результаты исследования

Возрастающая при онкологическом процессе челюстно-лицевой области нагрузка вызывает дисбаланс в обменных процессах, системе гемостаза, усиливает гипоксию тканей, что в целом осложняет течение патологического процесса, в нашем исследовании – мукозита, вследствие формирования патологической психологической реакции [4, 5, 6].

Нами было проведено психологическое тестирование 89 пациентов с мукозитом полости рта, которое позволило заключить, что психологический статус таких больных разнообразен и представлен 12 паттернами.

Из общего числа больных выявлены 9 пациентов (10,1%), у которых был диагностирован гармоничный паттерн реакции, у 13 человек (14,6%) – сенситивная реакция. Меланхолический тип реакции наблюдался в 10 (11,2%) случаях, апатический – в 9 (10,1%). В 8 (9%) случаях нами определен ипохондрический тип реакции. По 7 больных (7,9%) продемонстрировали – анозогнозический и тревожный психологические типы. Обсессивно-фобический и неврастенический паттерны были диагностированы в 1 (1,1%) случае, каждый. Паранойяльная реакция была представлена 4 (4,5%) пациентами. У 18 (20,2%) – эргопатический тип. В 2-х случаях (2,2%) зафиксирована эгоцентрическая реакция. Мы не зарегистрировали ни одного пациента с эйфорическим типом реакции.

Распределение больных по типам и частоте психологической реакции представлены в таблице 1 (табл.1).

### *Клинические признаки мукозита укладываются в 4 степени тяжести по ВОЗ:*

I степень – болезненность слизистой оболочки и эритема

II степень – эритема, язвы, пациент может глотать твердую пищу

III степень – эритема и язвы, невозможность глотать твердую пищу

IV степень – язвы, прием любой пищи невозможен.

Учитывая однотипность клинических данных при различных психологических реакциях, мы сформировали три группы больных.

Для пациентов первой группы 44 (49,4%) больных было характерно развитие мукозита 3 степени в 75% случаях, а 4 степени в – 25%. Средний возраст пациентов этой группы составил 64,5 лет. В эту группу были включены больные с тревожной, обсессивно-фобической, сенситивной, ипохондрической, паранойяльной, неврастенической, меланхолической психологическими реакциями.

Для пациентов второй группы 36 (40,4%) больных было характерно развитие мукозита 3 степени в 86% случаев, а 4 степени – всего в 14% случаев. Средний возраст пациентов этой группы составил 64 года, в которую вошли больные с эгоцентриче-

Табл. 1

**Распределение больных по типам и частоте психологической реакции**

Типы психологической реакции	Частота встречаемости	
	абс.	%
Гармоничный	9	10,1
Тревожный	7	7,9
Меланхолический	10	11,2
Апатический	9	10,1
Неврастенический	1	1,1
Ипохондрический	8	9
Обсессивно-фобический	1	1,1
Анозогнозический	7	7,9
Эгоцентрический	2	2,2
Паранойяльный	4	4,5
Сенситивный	13	14,6
Эргопатический	18	20,2
Всего	89	100

ской, анозогнозической, эргопатической, апатической психологическими реакциями. Показатели воспаления в этой группе, соответствовали выраженным, в среднем на 3 суток дольше, чем в первой группе.

Среди пациентов с гармоничной реакцией 9 больных (10,1%) продемонстрировали воспалительную реакцию средней степени выраженности, которая была адекватна объему повреждения. В 33% случаев наблюдалась 2 степень мукозита, в 67% случаев – 3 степень.

## Выводы

Полученные нами данные согласуются с исследованиями Джерелей А.А. (2007), о наиболее интенсивной воспалительной реакции у пациентов с психологической реакцией тревожной направленности, средней интенсивности – с анозогнозической и минимальной с – гармоничной [7, 8, 9].

Таким образом, анализ полученных результатов подтверждает факт влияния психологической реакции на течение патологического процесса. Основываясь на этих данных, появилась возможность прогнозирования выраженности мукозита полости рта по типу психологической реакции, что, в свою очередь, позволило провести своевременную и дифференцированную его профилактику.

## Литература

1. Шкала для психологической диагностики уровня невротической астении: методические рекомендации / А. П. Вассерман, А. Я. Вукс, Б.В. Новлев [и др.]. – Санкт-Петербург: Психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 1998. – 18 с.

2. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезней и ятрогенные заболевания / Р. А. Лурия. – Москва, 1977. – 111 с.
3. Николаева В. В. Влияние хронической болезни на психику / В. В. Николаева. – Москва: Изд-во МГУ, 1987. – 168 с.
4. Ковалев В. В. Роль психического фактора в происхождении, течении и лечении соматических болезней // *Личность и ее нарушения при соматической болезни*. – Москва: Медицина, 1972. – С.102-114.
5. Favero L. Orthodontic anchorage with specific fixtures: related study analysis / L. Favero, P. Brollo, E. Bressan // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* – 2002. – Vol.122, №1. – P.84-94.
6. Эффективность психологической реабилитации хирургических стоматологических больных / А. А. Джерелей, П. Г. Романенко, А. Ю. Крючков, С. М. Горобец // *Таврический Журнал Психиатрии*. – 2018. – Т. 23, № 2 (83). – С.35-40.
7. Профилактика пред-, интра- и послеоперационных осложнений у больных с хирургической патологией в челюстно-лицевой области / А. А. Джерелей, П. Г. Романенко, А. Ю. Крючков, С.М. Горобец // *Крымский терапевтический журнал*. – 2016. – № 3 (30). – С.20-25.
8. Методы диагностики психологических реакций у больных хирургического профиля / А. А. Джерелей, П. Г. Романенко, А. Ю. Крючков, С.М. Горобец // *Крымский терапевтический журнал*. – 2017. – № 3(34). – С. 47-52.
9. Психодиагностика в хирургической стоматологии / А. А. Джерелей, П. Г. Романенко, А. Ю. Крючков, С.М. Горобец // *Крымский терапевтический журнал*. – 2019. – № 4. – С. 38-42.
10. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. Пер. с англ. С. Могилевского / Ф. Александр. – Москва: ЭКСМО-Пресс, 2002. – 352 с.
11. Марксгорс Р. Психосоматика в стоматологии. – Москва, 2008. – 111 с.

# Влияние различных стратегий стартовой антигипертензивной терапии на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией

Т.О. Огорокова, О.Н. Крючкова

## Influence of different strategies of blood pressure-lowering drug treatment on the quality of life of patients with arterial hypertension

T.O. Okorokova, O.N. Kryuchkova

ГБУЗ РК «Керченская больница №1 имени Н.И. Пирогова», г. Керчь; Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, качество жизни, стартовая антигипертензивная терапия

### Резюме

Влияние различных стратегий стартовой антигипертензивной терапии на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией

Т.О. Огорокова, О.Н. Крючкова

Широкая распространенность артериальной гипертензии (АГ) в популяции и ее вклад в возникновение и прогрессирование важнейших кардио- и цереброваскулярных заболеваний, диктует необходимость всестороннего изучения пациентов с повышенным артериальным давлением (АД). Оценка качества жизни как интегральной характеристики всех сфер функционирования организма пациента с гипертензией в процессе лечения может предоставить важную информацию об эффективности проводимой терапии.

Целью исследования являлось сравнение сроков достижения целевых уровней АД при применении стандартной пошаговой и стартовой тройной антигипертензивной терапии; сравнение влияния различных стратегий антигипертензивной терапии на качество жизни пациентов с АГ. В исследование включены 145 больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), не контролируемые АД и не принимающие базисную медикаментозную терапию. Пациентам назначалась стартовая двойная (n=88) и тройная антигипертензивная терапия (n=57). Оценка качества жизни на основании опросника SF-36 проводилась до назначения лечения и спустя 3 месяца. Контрольными временными точками в достижении целевых уровней АД (<140/90 мм рт. ст.) являлись 1 и 3 месяца от начала терапии.

Стартовая двойная антигипертензивная терапия оказалась эффективна у 33,0% больных. Назначение стартовой тройной антигипертензивной терапии сопровождалось более значимым снижением уровней систолического и диастолического АД (p<0,001 в обоих случаях) через 1 месяц

*Огорокова Татьяна Олеговна – врач-кардиолог ГБУЗ РК «Керченская больница №1 имени Н.И. Пирогова». Контактная информация: petr\_ugadaev@mail.ru, 298302, Республика Крым, г. Керчь, ул. Ж. Дудник, 1, ГБУЗ РК «Керченская больница №1 имени Н.И. Пирогова»*

*Крючкова Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского*

лечения. Шанс достижения эффективного контроля АД при стандартном стартовом назначении двух препаратов с последующим титрованием дозы и добавлением третьего гипотензивного агента составил 0,20, тогда как в группе стартовой тройной комбинации – 2,35, ОШ 11,53 (95% ДИ 4,76; 27,96). Число нежелательных побочных реакций в исследуемых группах было сопоставимо ( $p>0,05$ ). На момент госпитализации анализируемые группы были однородны по показателям качества жизни ( $p>0,05$ ) и продемонстрировали значимое улучшение всех параметров на фоне проводимого лечения ( $p<0,001$  для всех шкал).

Таким образом, использование стратегии стартовой тройной антигипертензивной терапии позволило достичь целевых уровней АД у подавляющего числа больных уже через месяц лечения при сопоставимом с традиционной схемой числе нежелательных побочных реакций. При этом отмечалось статистически значимое улучшение всех показателей качества жизни, как с точки зрения физического, так и социального функционирования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, качество жизни, стартовая антигипертензивная терапия

## Abstract

### Influence of different strategies of blood pressure-lowering drug treatment on the quality of life of patients with arterial hypertension

*T.O. Okorokova, O.N. Kryuchkova*

The wide prevalence of arterial hypertension (AH) in the population and its contribution to the occurrence and progression of the most important cardio- and cerebrovascular diseases dictates the need for a comprehensive study of patients with high blood pressure (BP). The assessment of the quality of life as an integral characteristic of all spheres of the functioning of the organism of a patient with hypertension during treatment can provide important information about the effectiveness of the therapy.

The aim of the study was to compare the timing of achievement of target blood pressure levels when using initial dual and triple antihypertensive therapy; comparison of the impact of different strategies of antihypertensive therapy on the quality of life of patients with hypertension. The study included 145 patients with hypertension of high and very high cardiovascular risk (CVR), not controlling blood pressure and not taking basic drug therapy. Patients were given initial double ( $n=88$ ) and triple antihypertensive therapy ( $n=57$ ). Quality of life assessment based on the SF-36 questionnaire was carried out before the appointment of treatment and after 3 months. Control time points in achieving target levels of blood pressure ( $<140/90$  mm Hg. Art.) were 1 and 3 months from the start of therapy.

Starting dual antihypertensive therapy was effective in 33.0% of patients. The appointment of starting triple antihypertensive therapy was accompanied by a more significant decrease in the levels of systolic and diastolic blood pressure ( $p<0.001$  in both cases) after 1 month of treatment. The chance of achieving effective BP control with the standard initial prescription of two drugs followed by dose titration and the addition of a third antihypertensive agent was 0.20, while in the group of the initial triple combination it was 2.35. OR 11.53 (95% CI 4.76; 27.96). The number of adverse reactions in the study groups was comparable ( $p>0.05$ ). At the time of hospitalization, the analyzed groups were homogeneous in terms of quality of life ( $p>0.05$ ) and showed a significant improvement in all parameters during treatment ( $p<0.001$  for all scales).

Thus, the use of the strategy of starting triple antihypertensive therapy made it possible to achieve the target levels of blood pressure in the vast majority of patients after a month of treatment with a number of adverse reactions comparable to the traditional regimen. At the same time, there was a statistically significant improvement in all indicators of the quality of life, both in terms of physical and social functioning.

Keywords: arterial hypertension, quality of life, initial blood pressure-lowering drug treatment

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – ведущий кардиоваскулярный фактор риска, лежащий в основе возникновения и прогрессирования таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, когнитивная дисфункция и деменция [1]. Качество жизни является интегральной характеристикой физического,

психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанной на его субъективном восприятии [2]. Безусловно, пациенты с АГ имеют более низкое качество жизни, чем здоровые люди, что обусловлено не только объективно выявляемым снижением функциональности органов и систем, но и психологическим аспектом [3]. Прием большого числа препаратов, длительное титрование доз, необходимость повторных визитов и ежедневного

самомониторинга артериального давления (АД) приводят к формированию отрицательного отношения к процессу лечения в целом и снижению медикаментозного комплаенса [4, 5]. Применяемая в настоящее время стратегия первого шага в лечении гипертонии – стартовая двойная антигипертензивная терапия – приводит к контролю АД менее чем у половины больных [6-8]. Большинству пациентов требуется длительный подбор доз, а на достижение целевых уровней АД уходит до 3 месяцев [1, 4, 5]. Стоит обратить внимание на то, что время, затраченное на снижение АД, является важным прогностическим фактором, а рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по гипертонии (ESH) констатируют тот факт, что время, необходимое для достижения контроля гипертонии, является важной детерминантой, особенно у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [5]. Авторы исследования считают, что решить проблему длительного достижения целевых уровней АД могло бы назначение стартовой многокомпонентной антигипертензивной терапии, однако на сегодняшний день данная стратегия не рекомендуется [1, 4, 5]. И если в зарубежной медицине в последние годы проводились исследования относительно стартового назначения трех и более антигипертензивных препаратов [9, 10], то в отечественных публикациях такая информация отсутствует.

## Цель исследования

Сравнить сроки достижения целевых уровней АД при применении стартовой двойной и тройной антигипертензивной терапии; сравнить влияние различных стратегий антигипертензивной терапии на субъективную оценку физического и психологического здоровья пациентов с неконтролируемой АГ; оценить качество жизни пациентов на фоне стартовой тройной антигипертензивной терапии.

## Материал и методы

Данное исследование одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (протокол №3 от 19.03.2019), методика проведения согласовалась с принципами Хельсинкской декларации. Одним из критериев включения являлось письменное добровольное согласие на участие, участникам предоставлена исчерпывающая информация относительно проводимого исследования. Набор проводился на базе кардиологического отделения базе ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7» (март-декабрь 2019 гг.). В исследование включались пациенты с АГ без контроля АД, имеющие высокий и очень высокий ССР, не получающие базисную медикаментозную терапию. Критериями исключения являлись следующие клинические состояния и ситуации: диагностированная ишемиче-

ская болезнь сердца, сердечная недостаточность стадии IIБ и выше, необходимость назначения резервной АГТ, клинически значимые аритмии, нарушения проводимости, пороки сердца, тяжелая сопутствующая патология (онкологические заболевания, выраженная дыхательная, печеночно-клеточная недостаточность), беременность, период грудного вскармливания. Обследовано 145 больных, во время постановки диагноза и установления степени ССР руководствовались критериями Рекомендаций по ведению АГ у взрослых [1]. 88 больным назначена стартовая двойная АГТ, 57 – стартовая тройная комбинация, использовались препараты из четырех базовых групп [1]. Использовались следующие лекарственные препараты в допустимых комбинациях: периндоприл или лизиноприл (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), индапамид или гидрохлортиазид (диуретик), азилсартан медоксомил или лозартан (блокаторы рецепторов ангиотензина-II), амлодипин или лерканидипин (дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов). Частота назначения комбинаций лекарственных средств была сопоставима внутри групп ( $p > 0,05$ ). В ходе включения пациентов в экспериментальную группу ( $n=57$ ) руководствовались дополнительным критерием: анамнестическое указание на неэффективный прием минимум двух антигипертензивных лекарственных средств из основных групп, окончившийся не позднее 1 месяца до исследования. Все пациенты проходили лечение в стационарных условиях, объем диагностических процедур соответствовал действующим стандартам медицинской помощи. Успешным контролем АД считалось достижение показателей  $< 140/90$  мм рт. ст. Опросник SF-36 использовался для сравнения влияния различных стратегий АГТ на субъективную оценку физического и психологического здоровья. Пациенты, включенные в исследование, тестировались дважды: при поступлении на стационарное лечение и амбулаторно спустя 3 месяца, когда, по клиническим рекомендациям, должен быть достигнут адекватный контроль АД на фоне достижения контроля АД [1].

Статистическая обработка данных проведена в программах MedStatv.5.2., Statistica версии 12.5.192.7 (StatSoft, Inc., США). Тестирование данных на нормальность проводилось с помощью критерия Шапиро-Уилка, хи-квадрат. При нормальном распределении данных результаты представлены в формате  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего; при альтернативном –  $Me (Q1; Q3)$ , где  $Me$  – медиана,  $Q1$  и  $Q3$  – 25% и 75% квартили соответственно. В случае нормальности данных для оценки степени различий в двух независимых выборках использовали  $t$ -критерий Стьюдента, в случае альтернативного распределения – Манна-Уитни. Для выявления внутригрупповых различий и оценки сдвига в двух зависимых выборках применялся критерий Стьюдента (нормальное распределение), Вилкоксона (альтернативное).

Динамика показателей офисного АД у пациентов с АГ, мм рт. ст.

Показатель	1 группа (n=29) Me (Q1; Q3) или M±m <sup>1</sup>		2 группа (n=59) Me (Q1; Q3) или M±m <sup>1</sup>		3 группа (n=57) Me (Q1; Q3) или M±m <sup>1</sup>	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
1 день	162,60±1,73	103,30±1,41	170 (165; 170)	105 (100; 110)	170 (165; 180)	110 (105; 115)
Через 1 месяц	130 (125; 135)	85 (80; 85)	145 (135; 150)	90 (85; 95)	135 (130; 135)	85 (80; 90)
Δ <sub>1</sub>	-32,24±1,46	-20 (-25; -20)	-25 (-30; -20)	-15 (-20; -40)	-40 (-40; -35)	-25 (-30; -20)
p <sub>1</sub>	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Через 3 месяца	130 (125; 130)	80 (75; 80)	130 (125; 130)	80 (75; 85)	130 (125; 130)	80 (75; 80)
Δ <sub>2</sub>	-5 (-5; 0)	-5 (-5; 0)	-15 (-20; -10)	-10 (-15; -5)	-5 (-10; -5)	-5 (-10; 0)
p <sub>2</sub>	0,033	0,025	<0,001**	<0,001**	<0,001**	<0,001**

Примечание:

1<sup>-1</sup> – в случае нормального распределения данные указаны в формате M±m, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате Me (Q1; Q3);

2 – \* – p&lt;0,05 по отношению к исходным данным.

Табл. 2

Динамика показателей качества жизни пациентов при применении различных стратегий антигипертензивной терапии согласно данным опросника SF-36, баллы

Шкала SF-36	1 группа (n=29) Me (Q1; Q3) или M±m <sup>1</sup>		2 группа (n=59) Me (Q1; Q3) или M±m <sup>1</sup>		3 группа (n=57), Me (Q1; Q3) или M±m <sup>1</sup>	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
PF	72,24±3,64	85 (75; 95)	75 (55; 85)	90 (75; 95)	65 (25;85)	80 (40; 95)
	p<0,001*		p<0,001*		<0,001*	
RP	25 (25; 50)	75 (50; 75)	50 (25; 75)	75 (50; 100)	50 (25; 50)	75 (50; 75)
	p<0,001*		p<0,001*		<0,001*	
BP	64 (51; 84)	84 (72; 84)	62 (41; 84)	84 (51; 100)	42 (31;84)	62 (41; 100)
	p<0,001*		p<0,001*		<0,001*	
GH	50 (45; 57)	56,34±3,05	52,19±2,8	62,51±2,63	47,46±3,44	60 (45; 82)
	p<0,001*		p<0,001*		p<0,001*	
VT	44,14±2,88	58,79±1,92	50 (40; 65)	60 (50; 70)	40 (20; 65)	55 (45; 70)
	p<0,001*		p<0,001*		p<0,001*	
SF	50,86±3,45	62,5 (50; 75,0)	53,81±3,09	75 (62,5; 87,5)	50 (25; 75)	75 (50; 87,5)
	p<0,001*		p<0,001*		p<0,001*	
RE	66,7 (33,3; 66,7)	66,7 (66,7; 66,7)	66,7 (33,3; 66,7)	66,7 (66,7; 100,0)	66,7 (33,3; 66,7)	66,7 (66,7; 100,0)
	p<0,001*		p<0,001*		p<0,001*	
MH	46,34±3,44	60 (52; 68)	49,76±2,30	64,68±1,80	44 (36; 68)	60 (52; 76)
	p<0,001*		p<0,001*		p<0,001*	
MH общий	35,61±1,44	43,16 ±0,98	38,29±1,14	46,02±0,82	38,76±1,24	45,9 (40,5; 51,1)
	p<0,001*		p<0,001*		p<0,001*	
RH общий	44,12±1,59	48,03±1,20	44,7 (35,9; 51,3)	51,4 (43,1; 54,6)	38,29 (29,2; 50,2)	45,0 (36,2; 55,7)
	p<0,001*		p<0,001*		p<0,001*	

Примечание

1<sup>-1</sup> – в случае нормального распределения данные указаны в формате M±m, в случае альтернативного распределения данные указаны в формате Me (Q1; Q3);

2 – \* – p&lt;0,05 по отношению к исходным данным.

Расчет отношения шансов (ОШ) проводился для оценки эффективности медицинского вмешательства.

## Результаты и обсуждение

Группа стартовой двойной антигипертензивной терапии состояла из 88 больных, средний возраст составил  $61,89 \pm 1,38$  лет. Гендерный состав испытуемых был следующим: 41 мужчина (46,6%), 47 женщин (53,4%). Средний возраст пациентов в группе стартовой тройной антигипертензивной терапии ( $n=57$ ) составил  $58,00 \pm 1,52$  лет, она включала 30 мужчин (52,6%) и 27 женщин (47,4%). При сравнении групп как по возрасту, так и по полу статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,059$  и  $p=0,589$  соответственно). Медиана продолжительности заболевания для группы двойной терапии на момент госпитализации составила 10 (8; 11) лет, для стартовой тройной терапии –  $10,25 \pm 0,24$  года ( $p=0,281$ ).

В ходе исследования оценивалась эффективность контроля АД (целевой уровень  $<140/90$  мм рт. ст.), что позволило разделить пациентов на стартовой двойной комбинации на две группы: 1 группа – 29 пациентов (33,0%), достигшие контроля с использованием двух гипотензивных агентов; 2 группа – 59 человек (67,0%), не достигшие эффективного контроля АД путем назначения двойной антигипертензивной терапии максимальными дозами препаратов, и которым потребовалось добавление третьего агента. Таким образом, двойная антигипертензивная терапия была эффективна лишь у трети больных, что согласуется с результатами проведенных ранее исследований [6-8]. Длительность течения АГ в первой и второй группе была сопоставима и составила 10 (8; 11) и 10 (8; 11) лет, соответственно ( $p=0,663$ ).

Для оценки эффективности проводимого лечения пациентам проводилось измерение офисного АД: исходно, через 1 месяц от назначения лечения и через 3 месяца, когда предполагалось достичь целевых уровней АД у большинства больных. В таблице 1 представлена динамика показателей офисного АД у пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР.

Как видно из приведенных данных, через 1 месяц лечения во всех группах наблюдалось статистически значимое снижение показателей САД и ДАД. Сравнение групп тройной схемы лечения (2 и 3 группы) показало, что назначение стартовой тройной антигипертензивной терапии сопровождалось более значимым снижением уровней САД и ДАД ( $p<0,001$  в обоих случаях). С целью определения вероятности достижения контроля гипертонии через 1 месяц от старта лечения проведен расчет ОШ. Установлено, что в группе традиционного пошагового усиления терапии до тройной комбинации (группа 2,  $n=59$ ) через 1 месяц достигли целевых уровней АД 10 человек (16,9%), тогда как в группе интенсифицированного лечения ( $n=57$ ) – 40 паци-

ентов (70,2%). Таким образом, шанс достижения эффективного контроля АД при стандартном стартовом назначении двух препаратов с последующим титрованием дозы и добавлением третьего гипотензивного агента составил 0,20, тогда как в группе стартовой тройной комбинации он был значительно выше – 2,35. ОШ 11,53 (95% ДИ 4,76; 27,96). При этом число нежелательных побочных реакций в исследуемых группах было сопоставимо ( $p>0,05$ ). Это согласуется с результатами недавнего многоцентрового проспективного рандомизированного двойного слепого исследования QUARTET (NCT03640312 США; ACTRN12616001144404 Австралия и Новая Зеландия), согласно которому стартовая низкодозовая четырехкомпонентная терапия была более эффективна в плане быстрого достижения целевых уровней АД, чем традиционная пошаговая терапия, и сопоставима с последней по числу нежелательных побочных реакций [9, 10].

Проведен анализ показателей качества жизни пациентов в динамике, что отображено в таблице 2.

На момент госпитализации анализируемые группы были однородны по показателям качества жизни ( $p>0,05$ ) и продемонстрировали значимое улучшение всех параметров на фоне проводимого лечения ( $p<0,001$  для всех шкал). Аналогичные результаты получены в ряде других исследований, изучавших влияние гипотензивного лечения на качество жизни пациентов с гипертонией [3, 11-13]. Таким образом, как стартовая двойная, так и стартовая тройная антигипертензивная терапия привели к улучшению физического самочувствия больных гипертонией. Также отмечалось улучшение социального функционирования, что крайне важно для больных кардиологического профиля, ведь социальная изоляция и низкая социальная поддержка являются доказанными психосоциальными факторами риска, оказывающими негативное воздействие на течение АГ [1, 2].

## Заключение

Сокращение сроков достижения контроля АД при гипертонии является одним из важных вопросов, стоящих перед врачом клинической медицины. Использование стратегии стартовой тройной антигипертензивной терапии позволило достичь целевых уровней АД у подавляющего числа больных уже через месяц лечения при сопоставимом с традиционной схемой числе нежелательных побочных реакций. При этом отмечалось статистически значимое улучшение всех показателей качества жизни, как с точки зрения физического, так и социального функционирования.

## Литература

1. Российское кардиологическое общество. Проект клинических рекомендаций 2022. Артериальная гипертония у взрослых. URL: [https://scardio.ru/news/novosti\\_obschestva/proekt\\_rekomendaciy\\_po\\_arterialnoj\\_gipertenzii\\_u\\_vzroslykh/](https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/proekt_rekomendaciy_po_arterialnoj_gipertenzii_u_vzroslykh/) (ссылка активна на 18.05.2023)

2. Новик А.А., Попова Т.П., Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание / под ред. акад. РАМН Шевченко Ю.А. – Москва: ЗАО «ОАМА Медиа Групп», 2007-320 с.
3. Крючкова О.Н., Клярцкая П.А., Турна Э.Ю. и др. Оценка влияния комбинированной антигипертензивной терапии на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт. *Cardiology in Belarus*. 2022; 14 (3): 280-292. DOI: 10.34883/PI.2022.14.3.003
4. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
5. Williams B, Mancia G., Spiering W. et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39: 3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
6. Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (3): 3745. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3745
7. Grassi G., Cifkova R., Laurent S. et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (2): 218-225. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq394
8. Filipiak K.J, Tomaniak M., Piatek A.E. et al. Negative predictors of treatment success in outpatient therapy of arterial hypertension in Poland. Results of the CONTROL NT observational registry. *Kardiologia Polska*. 2018; 76 (2): 353-361. DOI: 10.5603/KP.a2017.0211
9. Chow K.C., Atkins E.R., Hillis G.S. et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *The Lancet*. 2021; 398 (10305): 1043-1052. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01922-X
10. Baldrige A.S., Huffman M.D., Lazar D. et al. Efficacy and safety of a quadruple ultra-low-dose treatment for hypertension (QUARTET USA): Rationale and design for a randomized controlled trial. *Am Heart J.* 2022; 254: 183-193. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.09.004
11. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОП. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОП. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (10): 4130. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4130
12. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Поляков В.Я. Оценка качества жизни больных артериальной гипертензией, сочетанной с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020; 4: 52-62. DOI: 10.31549/2542-1174-2020-4-52-62
13. Киреева В.В., Усольцев Ю.К., Лепехова С.А. и др. Качество жизни пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. *Евразийский союз ученых. Серия: медицинские, биологические и химические науки*. 2021; 7(88): 15-21. DOI 10.31618/ESU.2413-9335.2021.1.88.1412

## Роль психодиагностики у онкологических пациентов в практике стоматолога

И.Г. Романенко, К.А. Аракелян, А.А. Джерелей, Д.Ю. Крючков, С.А. Бобкова, И.И. Андреев, Р.А. Сейдаметов

## The role of psychodiagnostics in cancer patients in dentistry

I.G. Romanenko, K.A. Arakelyan, A.A. Dzherelei, D.Yu. Kryuchkov, S.A. Bobkova, I.I. Andreev, R.A. Seydametov

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:**

### Резюме.

### Роль психодиагностики у онкологических пациентов в практике стоматолога

И.Г. Романенко, К.А. Аракелян, А.А. Джерелей, Д.Ю. Крючков, С.А. Бобкова, И.И. Андреев, Р.А. Сейдаметов

Степень влияния болезни определяется изменениями, особенно ограничениями, которые она вызывает: снижением функциональных возможностей организма и работоспособности, соматогенно-психическими реакциями и психогениями, изменением социального статуса, семейным функционированием в аспекте перераспределения ролей и обязанностей. На основе информированного согласия с соблюдением принципов медицинской этики и деонтологии проведено психодиагностическое обследование 89 больных с плоскоклеточным раком полости рта. Тип отношения к заболеванию на основе информации об отношении больного к жизненным ситуациям и проблемам, связанным с наличием болезни определялся с помощью методики Тобол, которая ориентирована на определение с помощью опросника 12 типов отношения к болезни: сенситивного, тревожного, ипохондрического, меланхолического, апатичного, неврастенического, эгоцентрического, паранойяльного, анозогнозичного, дисфоричного, эргопатичного и гармоничного. Кроме «чистых», могут диагностироваться «смешанные» типы, когда сочетаются особенности двух или более типов отношения к заболеванию. Результаты психодиагностических исследований обработаны методом математической статистики с помощью программы MS Excel. Было выявлено в ходе исследова-

**Романенко Инесса Геннадьевна** – д.мед.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров ВК и ДПО Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». e-mail: Romanenko-inessa@mail.ru

**Аракелян Кристина Арсевна** – врач-стоматолог-хирург ГАУЗ РК «Стоматологический центр», аспирант кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

**Джерелей Андрей Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии ФПМК ВК и ДПО Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

**Крючков Дмитрий Юрьевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», dmitri.kryuchkov@mail.ru

**Бобкова Светлана Анатольевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». dantistbobkova@gmail.com

**Андреев Илья Игоревич** – студент 5 курса стоматологического факультета, моб. тел. +7(978) 875-68-30, почта: Larisa21.21@mail.ru

**Сейдаметов Рустем Арсенович** – студент 5 курса стоматологического факультета, моб. тел. +7(978) 627-07-38, почта: Rustik-sa@yandex.com

ния, что у 61,80% пациентов были симптомы психологической дезадаптации (преимущественно интрапсихической – 39,33% больных и интерпсихической – 22,47% пациентов), только у 38,20% обследованных психологическая адаптация была относительно достаточной.

Ключевые слова: психодиагностика, рак полости рта, методика Тобол

## Abstract

### The role of psychodiagnostics in cancer patients in dentistry

*I.G. Romanenko, K.A. Arakelyan, A.A. Dzherelei, D.Yu. Kryuchkov, S.A. Bobkova, I.I. Andreev, R.A. Seydametov*

The degree of influence of the disease is determined by changes, especially by the restrictions that it causes: a decrease in the functional capabilities of the body and working capacity, somatogenic-psychic reactions and psychogenies, changes in social status, family functioning in the aspect of redistribution of roles and responsibilities. On the basis of informed consent, in compliance with the principles of medical ethics and deontology, a psychodiagnostic examination of 89 patients with oral squamous cell carcinoma was carried out. The type of attitude to the disease based on information about the patient's attitude to life situations and problems associated with the presence of the disease was determined using the Tobol method, which is focused on determining 12 types of attitude to the disease using a questionnaire: sensitive, anxious, hypochondriacal, melancholic, apathetic, neurasthenic, egocentric, paranoid, anosognostic, dysphoric, ergopathic and harmonious. In addition to «pure» types, «mixed» types can be diagnosed, when the features of two or more types of attitudes to the disease are combined. The results of psychodiagnostic studies were processed by the method of mathematical statistics using the MS Excel program. Studies have shown that 61.80% of patients had symptoms of psychological maladjustment (mainly intrapsychic – 39.33% of patients and interpsychic – 22.47% of patients), only in 38.20% of the examined psychological adaptation was relatively sufficient.

Keywords: psychodiagnostics, oral cancer, Tobol technique

**А**нализ научной литературы показал, что степень влияния болезни определяется изменениями, особенно ограничениями, которые она вызывает, а именно: снижением функциональных возможностей организма и работоспособности, соматогенно психическими реакциями и психогениями, изменением социального статуса, семейным функционированием в аспекте перераспределения ролей и обязанностей [1-3]. Вместе с тем проблема определения типа отношения к заболеванию в его связи с интрапсихическими паттернами у больных с заболеванием рака полости рта не нашло отражения в работе российских психологов, в частности практически неисследованными являются те аспекты проблемы, касающиеся разработки специальных методик определения отношения соматических пациентов с заболеваниями рака полости рта [4-6].

На основе информированного согласия с соблюдением принципов медицинской этики и деонтологии на базе Крымского республиканского онкологического клинического диспансера имени В.М. Ефетова в течение 2018-2021 г.г. проведено психодиагностическое обследование 89 больных с заболеванием плоскоклеточным раком полости рта (69 мужчин и 20 женщин).

Тип отношения к заболеванию диагностировали на основе информации об отношении больного к жизненным ситуациям и проблемам, связанным с наличием болезни и определяли с помощью методики Тобол [7].

Опросник ТОБОЛ ориентирован на определение 12 типов отношения к болезни: чувствительного,

тревожного, ипохондрического, меланхолического, апатичного, неврастенического, эгоцентрического, паранойяльного, анозогнозического, дисфоричного, эргопатичного и гармоничного. Кроме «чистых», могут диагностироваться «смешанные» типы, когда сочетаются особенности двух или более типов отношения к заболеванию. Все типы объединены в три блока в зависимости от критерия «адаптивность-деадаптивность»: типы без выраженных нарушений психической и социальной адаптации (гармоничный, эргопатический и анозогнозический), типы с наличием психической дезадаптации, связанной преимущественно с интрапсихической направленностью реагирования заболеваниями (тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический и апатичный), типы с наличием психической дезадаптации, связанной преимущественно с интерпсихической направленностью реагирования на заболевания (чувствительный, эгоцентричный, дисфорический и паранойяльный).

Результаты психодиагностических исследований обработаны методом математической статистики с помощью программы MS Excel.

По результатам исследования по методике Тобол у 61,80% пациентов были обнаружены типы отношения к заболеванию, которые сопровождалась симптомами психической и социальной дезадаптации, преимущественно интрапсихической у 39,33% больных и интерпсихической – в 22,47%, тогда как типы с относительно достаточной психологической адаптации определялись только у 38,20% пациентов (табл. 1, рис. 1).

Табл. 1

Исследование типа отношения к заболеванию по методике Тобол у больных, страдающих раком полости рта (в %)

Тип отношения к болезни	Больные с заболеванием рака полости рта (%)
Относительная психическая и социальная адаптация:	38,20
гармоничный	10,11
эргопатический	20,22
анозогнозический	7,87
Преимущественно интрапсихическая дезадаптация:	39,33
тревожный	7,87
ипохондрический	8,99
неврастенический	1,12
меланхолический	11,24
апатический	10,11
Преимущественно интерпсихическая дезадаптация	22,47
сенситивный	14,61
эгоцентрический	2,25
паранойяльный	4,49
дисфорический	1,12

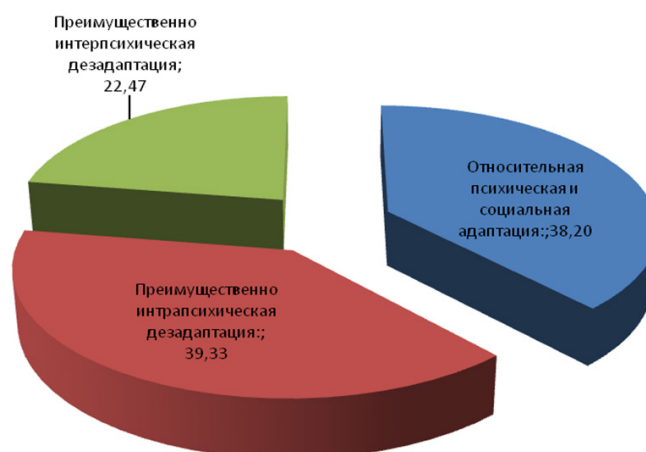


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от типа отношения к заболеванию по методике Тобол

Относительная психическая и социальная адаптация характеризует гармоничный, анозогнозический и эргопатический типы. Несмотря на их содержательные различия, у пациентов в целом наблюдались позитивный настрой на лечение, сохранение личностной целостности, активности в социальной сфере.

Анозогнозический тип (7,87%) проявлялся в лег-

комысленном отношении к заболеванию, умалении или даже отвержении мыслей о тяжелых последствиях, осложнении болезни. Появление или усиление симптомов заболевания часто приписывались посторонним обстоятельствам (другим болезням). Субъективное снижение значимости болезни, особенно ее негативных последствий и прогноза было защитным механизмом уменьшения внутриспсихи-

ческой напряженности.

По эргопатическому типу отношения к болезни – «бегство от заболевания в работу» (20,22%) – наблюдалось желание любым способом сохранить профессиональный статус. На первый план выходила именно трудовая деятельность, порой даже больше, чем до заболевания. Отношение к обследованию и терапии было выборочным и зависело от того, помогает препятствует реализации профессиональной деятельности текущее лечение.

Гармоничному типа (10,11%) были присущи трезвая оценка своего состояния без склонности преувеличивать его тяжесть, оптимизм и позитивный настрой на лечение. В терапевтическом процессе доминировала установка на сотрудничество с медицинским персоналом – стремление активно способствовать успеху лечения, нежелание обременять других заботами ухода за собой.

Тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический и апатичный типы сопровождалась психической дезадаптацией, связанной преимущественно с интрапсихической направленностью реагирования на заболевание.

Тревожный тип (7,87%) характеризовался постоянным беспокойством по поводу результатов диагностических процедур и обследований, течения лечения в целом, побочного действия лекарственных препаратов или оперативного вмешательства. Находясь в состоянии постоянного напряжения и неуверенности, больные осуществляли поиск новой информации о болезни и ее лечения, в том числе и нетрадиционных методов терапии. Несоответствие ожиданий больных по лечению и реальной клинической ситуации, выявлены «ошибки лечения» становились причиной конфликта с медицинским персоналом, изменения врачу. Больные с ипохондрическим типом отношения к заболеванию (8,99%) были склонны уделять усиленное внимание субъективным неприятным ощущениям, рассказывать о них окружающим (медицинским работникам, соседям по палате, родным, посетителям). Концентрированность на внутренних дискомфортных ощущениях и прислушивания к ним сочетались с внутренней напряженностью и тревожностью, что нередко приводило к тревожным расстройствам. В случае доминирования неврастенического типа отношения к болезни (1,12%) наблюдалась поведение по типу раздражительной слабости, напряженности и несдержанности, которые росли по мере усиления давления соматических жалоб, недостаточной эффективности лечения. Меланхолический тип (11,24%) проявлялся пониженным настроением, мыслями депрессивного содержания, пессимизмом относительно результатов лечения даже при благоприятных объективных данных, недоверием в выздоровлении. По апатичному типу (10,11%) в психоэмоциональном состоянии доминировали равнодушные, пассивность, безинициативность, в том числе и по терапии заболевания.

Сенситивный, эгоцентричный, паранойяльный,

дисфорический типы отношения к болезни сопровождалась психической дезадаптацией, связанной преимущественно с интерпсихической направленностью реагирования на заболевание.

У 14,61% пациентов выявлен сенситивный тип отношения к болезни рака полости рта, доминирующими чертами которого были чувствительность к оценочным утверждениям окружающих, чрезмерная озабоченность неблагоприятными впечатлениями, какое заболевание может оказать на окружающих, обеспокоенность тем, что другие люди будут избегать физических контактов, сплетничать о них. Частыми были переживания, вследствие болезни пациенты стали бременем для семьи и особенно – источником опасности для семьи. Для больных было важным установление доверительного контакта с врачом, и за невозможностью его установить они дистанцировались. Также наблюдалась и другая модель поведения, когда пациенты старались, как можно меньше привлекать к себе внимание, практически не выдвигали жалоб во время медицинских осмотров, что объясняли «нежеланием обременять своими проблемами врачей».

Эгоцентричный тип (2,25%) характеризовался демонстрацией больными исключительности своих страданий, что предусматривало привлечение внимания и заботы к себе. Желания других людей обесценивались, любые действия были ориентированы на удовлетворение исключительно собственных нужд. Пациенты с паранойяльным типом отношения к заболеванию (4,49%) выражали предположение о том, что болезнь была сглажена; при появлении побочного действия лекарств, неэффективности лечения негативные последствия списывались на халатность медицинского персонала, любые внешние причины и неудачи.

Дисфорический тип (1,12%) характеризовался внутренней напряженностью и тревожностью, мрачно-озлобленным настроением, вспышками крайней враждебности со склонностью винить в своей болезни других, требованиями особого внимания к себе, подозрительностью к процедурам и лечению. От близких и персонала больные требовали заботы и внимания, часто совершали скандалы в случае невозможности получить желаемое.

Таким образом, результаты исследования показали распределение типов отношения к болезни среди пациентов с заболеванием рака полости рта. Так, у 61,80% пациентов были типы отношений, которые сопровождалась симптомами психологической дезадаптации (преимущественно интрапсихической – 39,33% больных и интерпсихическая – 22,47% человек), только у 38,20% пациентов психологическая адаптация была относительно достаточной.

**Литература**

1. Шкала для психологической диагностики уровня невротической астении: методические рекомендации / А. П. Вассерман, А. Я. Вукс, Б. В. Повлев [и др.]. – Санкт-Петербург: Психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 1998. – 18 с.
2. Лурия Р.А. Внутренняя картина болезней и ятрогенные заболевания / Р. А. Лурия. – Москва, 1977. – 111 с.
3. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику. / В. В. Николаева. – Москва: Изд-во МГУ, 1987. – 168 с.
4. Ковалев В. В. Роль психического фактора в происхождении, течении и лечении соматических болезней // *Личность и ее нарушения при соматической болезни*. – Москва: Медицина, 1972. – С.102-114.
5. Рожлин А.А. «Сознание болезни» и его значение в клинической практике. / А.А. Рожлин // *Клиническая медицина* 1957; 35 (9): 11
6. Усовершенствованный вариант опросника для психологической диагностики типов отношения к болезни. Методические рекомендации. / А.П. Вассерман, Б.В. Повлев, Э.Б. Карпова [и др.]. СПб.: Психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 2001. – 33 с.
7. Усовершенствованная методика для психологической диагностики отношения к болезни (ГОБОА): пособие для врачей/ А.П. Вассерман, Э.Б. Карпова, А. Я. Вукс. – СПб.: Изд-во НИИП им. В. М. Бехтерева, 2002. — 31 с.

## Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

### Уважаемые авторы!

Редакция «Крымского терапевтического журнала» предлагает Вам строго соблюдать требования к статьям, предоставляемых в наш журнал. Эти условия основаны на требованиях ВАК Российской Федерации. Статьи публикуются на русском и английском языках.

Правила рецензирования статей, поступающих в журнал, изложены на сайте нашего журнала - crimtj.ru

Текст набирается в форматах, совместимых с MS Office, без ручных переносов. Шрифт - 12 пунктов, межстрочный интервал - 2, Размер листа А4, поля не менее 2 см. Помимо электронной формы, желательно предоставлять печатный вариант статьи. Объем статей не должен превышать: оригинальные исследования - полторы тысячи слов, обзор или лекция - трех тысяч слов, краткая информация - 750 слов.

На первой странице указываются в следующем порядке: название статьи, фамилии и инициалы авторов, учреждение, где работают авторы, город, страна (для иностранцев), ключевые слова.

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Цель работы», «Материал и методы» «Результаты и обсуждение» «Выводы».

Все рисунки представляются только в формате TIFF, JPEG или PNG с качеством 300-600 dpi или CorelDraw! или SVG.

Не следует размещать иллюстрации в исходном тексте рукописи. Рекомендуется вставить в текст статьи ссылки, указывающие на желаемые места привязки иллюстраций к тексту, а сами рисунки предоставлять в виде отдельных файлов.

Рисунки, которые являются скриншотами слайдов презентаций PowerPoint, не принимаются. Если вы хотите разместить их в нашем журнале, они должны быть заново созданы в графическом редакторе и соответствовать указанному выше формату.

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

В тексте оригинальной статьи может быть не более 2 таблиц или иллюстраций. В лекционной или обзорной статье объем таблиц и иллюстраций суммарно не может превышать 10% объема текста. Каждая таблица должна иметь номер и название.

Математические формулы подаются только в виде рисунков в форматах, указанных выше.

Ссылки на литературу в тексте даются под номерами в квадратных скобках. Список литературы оригинальных статей не должен превышать 15 источников, а для лекций и обзоров - 40 источников.

Если статья имеет четыре автора или больше, нужно указать трех первых авторов, а затем пишется «и др.». В оригинальных статьях должны преобладать ссылки на источники литературы не старше 5 лет.

Вам необходимо предоставить данные об о всех авторах статьи: имя, фамилию, отчество (всё - полностью), место работы, должность, учёную степень, адрес учреждения, номер контактного телефона, e-mail.

В публикациях должна применяться система СИ и международные (непатентованные) названия фармакологических препаратов. Торговые названия препаратов подаются в разделе «Материалы и методы».

Каждая статья должна иметь резюме на русском и английском языках. Оно содержит полное название статьи, инициалы и фамилии авторов. Объем резюме составляет 150-250 слов. Аннотация должна полно отражать структуру, содержание статьи и выводы, иметь ключевые слова

Редакция оставляет за собой право по собственному усмотрению и без дополнительных согласований с авторами, сокращать и исправлять предоставленные статьи, а также публиковать статьи в виде коротких сообщений или аннотаций.

Направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или посланных в другие редакции не допускается.

Авторы несут ответственность за научное и литературное содержание представленного материала, цитат, ссылок. Рукописи, CD, DVD, рисунки, фотографии и другие материалы, присланные в редакцию, не возвращаются.

Все статьи, направляемые для публикации в Крымском терапевтическом журнале, проходят проверку на плагиат

Направляемые в нашу редакцию статьи должны соответствовать требованиям «Положения об этике научных публикаций в журнале «Крымский терапевтический журнал»», которое доступно на сайте нашего журнала.

Факт предоставления Вами статьи для публикации в «Крымском терапевтическом журнале» свидетельствует о том, что Вы ознакомились с настоящими «Условиями публикации», полностью с ними согласны, и обязуетесь их соблюдать.

Редакция КТЖ