

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Ж
Т
Ж

№4 / 2023 год / www.crimtj.ru

Crimean Journal
of Internal Diseases

№4

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»,
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
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», г. Симферополь

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.

№4, 2023 г.

Издатель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Орден Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины)

Адрес редакции: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Орден Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, 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

E-mail: crimtj@mail.ru

Интернет-сайт: 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 1.02.2024 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

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

CRIMEAN FEDERAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. VERNADSKY,
ORDER OF THE RED BANNER OF LABOR MEDICAL INSTITUTE
NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY

CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский
терапевтический журнал

Founder: Crimean Federal University named after
V.I. Vernadsky, Order of the Red Banner of Labor Medical
Institute 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

#4, 2023

Editor: Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky,
Order of the Red Banner of Labor Medical Institute 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, Order of the Red Banner of Labor Medical
Institute 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

Internet site: 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 Kiliaritskaia, 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

Применение нейросетей и искусственного интеллекта в диагностике неоплазии при пищеводе Барретта	5
<i>И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди</i>	
Современные методы определения стеатоза печени.....	15
<i>И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, Е.И. Григоренко</i>	
Саркоидоз органов дыхания и артериальная гипертензия: точки соприкосновения	21
<i>К.Н. Бородий, Н.Е. Моногарова, Н.В. Момот, А.А. Зейналова</i>	
Изменения слюны у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (обзор литературы).....	25
<i>И.Г. Романенко, А.С. Халилова, О.Ю. Полеишук, Д.Ю. Крючков, А.А. Джерелей, О.Н. Крючкова</i>	

В помощь практическому врачу

Стеноз сонных артерий как мультидисциплинарная проблема, консенсус российских экспертов.....	30
<i>О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова</i>	
Необходимость применения витамина Д у женщин репродуктивного возраста и беременных (часть 2)	35
<i>Н.В. Жукова, О.П. Миклин, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова</i>	

Оригинальные исследования

Психосоматический подход к коррекции осложнений, возникающих при лечении больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки рта	38
<i>А.А. Джерелей, И.Г. Романенко, Д.Ю. Крючков, О.Н. Крючкова, С.М. Горобец</i>	
Предикторы развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов без структурных изменений сердца при выявлении желудочковых аритмий	42
<i>В.С. Иванов, С.Н. Иванов, В.В. Смирнов, А.М. Абзалова, К.Д. Кузнецова, Б.Р. Садрисламов</i>	
Особенности клинического течения хронического панкреатита и качество жизни пациентов с ожирением	47
<i>Д.Д. Хрущева, Г.С. Солдатова</i>	
Роль никотина в патогенезе заболеваний кожи. Акне и курение.	52
<i>Д.В. Прохоров, М.Р. Абдулкаирова, М.Ю. Кузнецова, М.Б. Испирьян</i>	
Эффективность комбинированной терапии ИДПП-4 с метформином и АГПП-1 при сахарном диабете тип 2 в коррекции кардиометаболических факторов риска. Сравнительный анализ.	62
<i>В.В. Смирнов, В.С. Иванов, С.Н. Иванов, А.Б. Шаповалова, Н.Н. Матвеева, А.А. Платонова, П.А. Мочалов, А.М. Абзалова</i>	
Долгосрочная вариабельность гемодинамических показателей у молодых мужчин в постковидном периоде	68
<i>С.В. Танков, О.Н. Антропова, В.В. Дехарь, И.И. Курбатова</i>	

Contents

Lectures and Reviews

The role of artificial intelligence in the diagnosis of Barrett's esophagus neoplasia	5
<i>I.L. Kiliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi</i>	
Modern methods for determining liver steatosis	15
<i>I.L. Kiliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, E.I. Grigorenko</i>	
Sarcoidosis of the respiratory system and arterial hypertension: points of contact	21
<i>K.N. Borodiy, N.E. Monogarova, N.V. Momot, A.A. Zeynalova</i>	
Changes in saliva in patients with inflammatory bowel diseases (literature review)	25
<i>I.G. Romanenko, A.S. Khalilova, O.Yu. Poleshchuk, D.Yu. Kryuchkov, A.A. Dzherelei, O.N. Kryuchkova</i>	

To help the practitioner

Carotid artery stenosis as a multidisciplinary problem, consensus of Russian experts	30
<i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, U.A. Lutay, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova</i>	
The need for vitamin D use in women of reproductive age and pregnant women (part 2)	35
<i>N.V. Zhukova, O.P. Miklin, E.A. Kostyukova, Yu.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova</i>	

Original articles

A psychosomatic approach to the correction that arose in the disease of patients with squamous cell carcinoma, using treatment of the oral cavity	38
<i>A.A. Dzhereley, I.G. Romanenko, D.Y. Kryuchkov, O.N. Kryuchkov, S.M. Gorobets</i>	
Predictors of the development of cardiovascular diseases in patients without structural changes in the heart with ventricular arrhythmias	42
<i>V.S. Ivanov, S.N. Ivanov, V.V. Smirnov, A.M. Abzalova, K.D. Kuznetsova, B.R. Sadrislamov</i>	
Features of the clinical course of the chronic pancreatitis and obese patients quality of life	47
<i>D.D. Khrushcheva, G.S. Soldatova</i>	
The role of nicotine in the pathogenesis of skin diseases. Acne and smoking	52
<i>D.V. Prokhorov, M.Yu. Kuznetsova, M.B. Ispiryan, M.R. Abdulkairova</i>	
The effectiveness of combined therapy of IDPP-4 with metformin and AGPP-1 in type 2 diabetes mellitus in the correction of cardiometabolic risk factors. Comparative analysis.	62
<i>V.V. Smirnov, V.S. Ivanov, S.N. Ivanov, A.B. Shapovalova, N.N. Matveeva, A.A. Platonova, P.A. Mochalov, A.M. Abzalova</i>	
Long-term variability of hemodynamic parameters in young men in the post-COVID period	69
<i>S.V. Tankov, O.N. Antropova, V.V. Dekhar, I.I. Kurbatova</i>	

Применение нейросетей и искусственного интеллекта в диагностике неоплазии пищевода Барретта

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

The role of artificial intelligence in the diagnosis of Barrett's esophagus neoplasia

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, пищевод Барретта, аденокарцинома, глубокое обучение, эндоскопия

Резюме

Роль искусственного интеллекта в диагностике неоплазии пищевода Барретта

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

Пищевод Барретта связан с повышенным риском развития аденокарциномы пищевода. Качество диагностики и скрининга, выполняемого эндоскопистом, имеет исключительное значение для своевременной постановки диагноза и назначения оптимального лечения больного. Обнаружение и характеристика стадии дисплазии и неоплазии при пищеводе Барретта во время обычной эндоскопии является весьма сложной задачей даже для опытного врача-эндоскописта. Несмотря на серьезный прогресс методов эндоскопической визуализации, достигнутый за последнее время, по-прежнему отмечается значительный процент пропущенных случаев дисплазии и рака при пищеводе Барретта. Искусственный интеллект — новейший и многообещающий инструмент, который может стать полезным помощником человека-эндоскописта при выявлении и дифференциальной диагностике дисплазии слизистой оболочки и рака пищевода. Во многих странах сейчас активно

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». klira3@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-kryvy@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

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

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

разрабатываются системы поддержки принятия врачебных решений на основе искусственного интеллекта. Искусственный интеллект показал исключительные результаты и при диагностике дисплазии и барреттовского рака пищевода. Некоторые системы на основе нейросетей уже сегодня продемонстрировали чувствительность более 90% и специфичность выше 80%, что не уступает, а иногда и превосходит результаты, достигнутые людьми-эндоскопистами, экспертами в этой области. Помимо визуального обнаружения и диагностики патологического процесса, искусственный интеллект также может оказаться полезным для контроля качества постановки диагноза и назначенного лечения, оптимизации клинической работы медиков, снижения административной нагрузки на врачей и уменьшения количества выполняемой ими бумажной работы. В нашей статье мы рассматриваем текущее состояние и перспективы использования искусственного интеллекта и нейросетей в диагностике неоплазии и аденокарциномы при пищеводе Барретта.

Ключевые слова: аденокарцинома, искусственный интеллект, пищевод Барретта, глубокое обучение, эндоскопия

Abstract

The role of artificial intelligence in the diagnosis of Barrett's esophagus neoplasia

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

Barrett's esophagus is associated with an increased risk of developing esophageal adenocarcinoma. Therefore, the quality of diagnosis and screening performed by the endoscopist is of paramount importance for the quality of diagnosis and the appointment of adequate treatment for the patient. Detection and characterization of the stage of dysplasia or neoplasia in Barrett's esophagus during conventional endoscopy is a very difficult task even for experienced endoscopists. Despite major recent advances in endoscopic imaging techniques, there is still a significant percentage of missed cases of dysplasia and cancer in Barrett's esophagus. Artificial intelligence (AI) is a new and promising tool that can become a useful assistant to a human endoscopist in the detection and differential diagnosis of mucosal dysplasia and esophageal cancer. Medical decision support systems based on artificial intelligence are now rapidly developing. AI has shown exceptional results in detecting dysplasia and esophageal cancer associated with Barrett's esophagus. Some of them have already demonstrated sensitivity of more than 90% and specificity of more than 80%, which is not inferior, and sometimes even surpasses the results of human experts. In addition to visual detection and diagnosis of a pathological process, AI can also be useful for quality control of diagnosis and treatment, optimization of clinical work, reducing the administrative burden on doctors and reducing the amount of paperwork they perform. In this article, we review the current state and prospects for the use of artificial intelligence in the diagnosis of Barrett's esophagus.

Key words: adenocarcinoma, artificial intelligence, Barrett's esophagus, deep learning, endoscopy

Одним из осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является формирование пищевода Барретта (ПБ), осложнения, при котором многослойный плоский эпителий пищевода на уровне желудочно-пищеводного перехода замещается метапластическим эпителием кишечного типа [1,2]. Пищевод Барретта, в свою очередь, это фактор риска развития аденокарциномы пищевода (АКП). Заболеваемость АКП значительно увеличивалась в последние годы и часто связана с плохим прогнозом из-за её поздней диагностики [3,4].

Золотым стандартом диагностики ПБ и аденокарциномы пищевода (АКП) является эндоскопическое обследование с гистологическим подтверждением. Существенными фактором, затрудняющим диагностику пищевода Барретта, являются ошибочные заключения врачей-патологоанатомов при гистологическом исследовании биоптатов. Даже квалифицированные гистологи допускают ошибки, которые приводят к частоте пропусков аденокарциномы

пищевода до 20%, а пищевода Барретта – до 50% [8,9]. Использование при эндоскопии специальных методов диагностики, таких, как узкоспектральная визуализация (NBI), позволяет повысить диагностические возможности эндоскопистов при пищеводе Барретта и аденокарциноме пищевода [10,11]. Хромозндоскопия с индигокармином или уксусной кислотой также являются превосходными диагностическими методами, эффективными и недорогими, и могут быть рекомендованы для эндоскопической оценки пищевода Барретта [11-14]. Однако внедрение этих передовых методов диагностики ПБ и АКП в повседневную практику требует высокой квалификации врачей-эндоскопистов. Поэтому помощь в дифференциальной диагностике недиспластического ПБ и АКП может быть полезна даже опытным эндоскопистам [5,6]. В связи с этим сразу несколько исследовательских групп разрабатывают алгоритмы диагностики пищевода Барретта и АКП, основанные на использовании искусственного интеллекта, при котором нейросети подвергаются

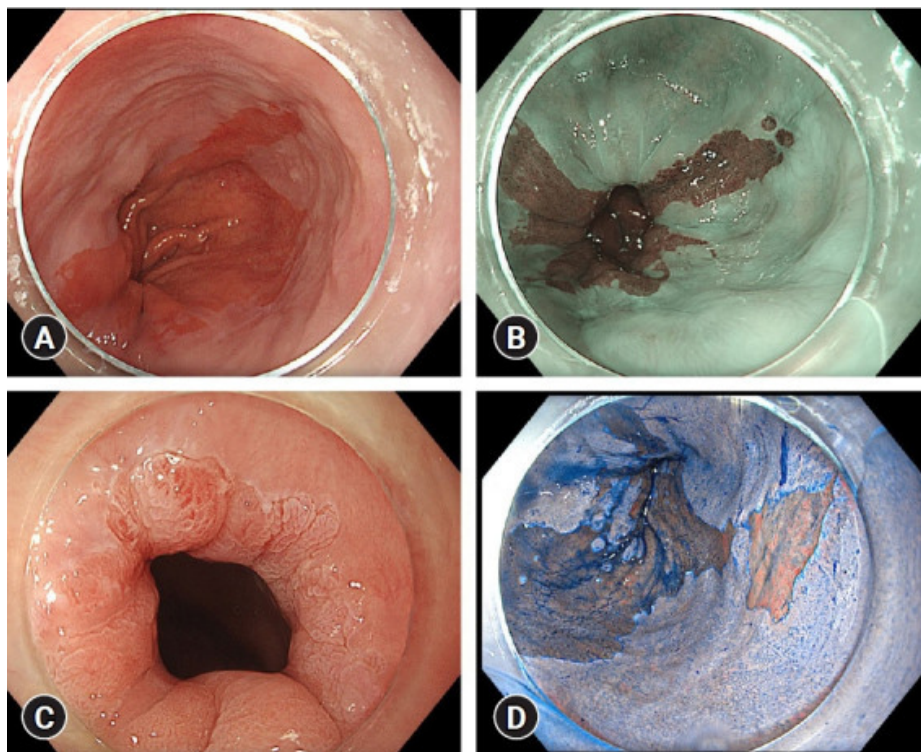


Рис. 1. Визуализация неоплазии пищевода Барретта при эндоскопии различными методами: А) Эндоскопия высокого разрешения в белом свете (А) В) Узкоспектральная визуализация С) Хромоэндоскопия с уксусной кислотой D) хромоэндоскопия с индигокармином Релевантность диагностических заключений искусственного интеллекта при диагностике пищевода Барретта [43].

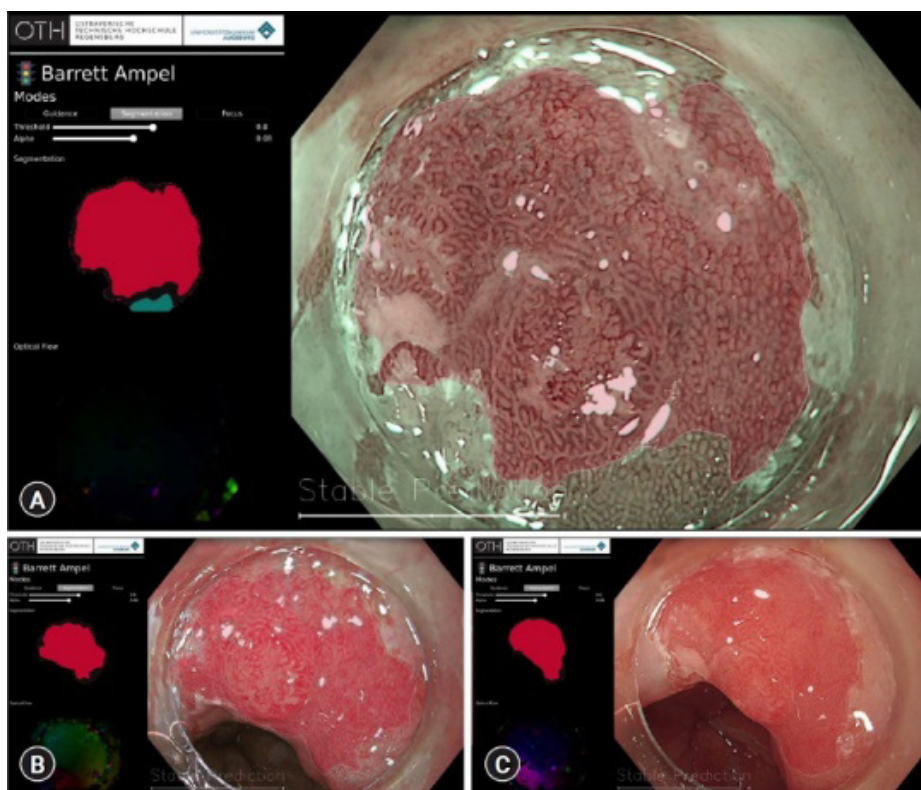


Рис. 2. Обнаружение дисплазии пищевода Барретта при эндоскопии, выполненной методами NBI (А), текстурной визуализации с усилением цвета (В) и при эндоскопии высокого разрешения в белом свете (С) и распознавание выявленной патологии системой искусственного интеллекта. [43].

глубокому обучению.

Искусственный интеллект: краткое введение

ИИ — это общий термин для широкого круга понятий, и общая их идея состоит в том, чтобы решить проблему с помощью алгоритмов, требующих характеристик, присущих человеческому интеллекту, таких, как способности к обучению. Машинное обучение (МО) как подраздел ИИ, использует алгоритмы, используемые для обучения на основе уже наблюдаемых данных. На сегодняшний день область ИИ, наиболее актуальная для медицины, особенно для эндоскопии — это глубокое обучение. Глубокое обучение является подтипом машинного обучения и использует метод, направленный на решение проблем практически без контроля человека с использованием больших объёмов данных. Подобно человеческому мозгу, прикладные алгоритмы или сверточные нейронные сети (СНС) состоят из слоёв нейронов. СНС учится выявлять определённые образы в полученных ею входных данных и на их основе давать диагностическое заключение [15]. Дефицит времени врача-эндоскописта и ошибки, допускаемые им при диагностике пищевода Барретта и АКП побудили специалистов в области искусственного интеллекта совместно с медиками искать более эффективные методы диагностики этих состояний. Использование искусственного интеллекта (ИИ) в эндоскопии для этих целей становится всё более актуальным, особенно для ранней диагностики неоплазии. Например, при эндоскопии желудочно-кишечного тракта ИИ способен выявлять степень дисплазии и проводить дифференциацию между дисплазией и метаплазией [16].

Обнаружение дисплазии высокой степени (ДВС) и АКП во время эндоскопии — весьма сложная задача. В практике врача-эндоскописта при выявлении аденокарциномы пищевода часто встречаются ложно отрицательные результаты и факты пропуска имеющихся поражений пищевода, поэтому было бы полезным существование так называемого «другого мнения» по результатам эндоскопического исследования. Таким «другим мнением» может стать заключение, выданное искусственным интеллектом на основе анализа изображений пищевода.

Van der Sommen с соавторами [19] разработали систему искусственного интеллекта на основе распознавания образов, которая позволяет обнаруживать АКП при пищеводе Барретта с чувствительностью и специфичностью более 80%.

Группа исследователей de Groof и соавторы разработали систему ИИ на основе свёрточной нейронной сети, которая превзошла результаты людей-эндоскопистов в анализе эндоскопических изображений [20]. Искусственный интеллект показал чувствительность 93% и специфичность 72%, тогда как врачи-эндоскописты распознавали патологию пищевода с чувствительностью 88% и специфично-

стью 73%. При проспективном наблюдении за этой же группой пациентов при решении задачи дифференциальной диагностики пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода на основе анализа эндоскопических изображений высокого разрешения белого света (HD-WLE), искусственным интеллектом была достигнута чувствительность, специфичность и точность результатов 91%, 89% и 90%, соответственно [21].

Групповые исследования по дифференциальной диагностике ПБ и АКП на основе анализа и обработки изображений успешно проводились в нескольких научных центрах. Hashimoto и соавторам удалось обучить искусственный интеллект правильно распознавать пищевод Барретта с чувствительностью, специфичностью и точностью, равными 96,4%, 94,2% и 95,4% соответственно [22].

Группа японских специалистов, Iwagami и соавторы [23] по результатам обследования азиатской популяции разработала систему искусственного интеллекта, которая способна выявлять рак в области пищеводно-желудочного перехода с чувствительностью, специфичностью и точностью 94%, 42% и 66% соответственно. Это исследование включало 232 неподвижных изображений эндоскопии белого света высокого разрешения, 36 онкологических и 43 не онкологических больных. Работа ИИ была сопоставлена с данными заключений экспертов-эндоскопистов, которые показали результаты с чувствительностью, специфичностью и точностью 88%, 43% и 63% соответственно.

Сегодня осуществляется «бесшовная» интеграция в клинические условия компьютерной диагностики на основе искусственного интеллекта. Результирующий прогноз ИИ основан на средних прогнозах исходного изображения и трех его перевёрнутых вариантов. Каждый отдельный прогноз является результатом ансамбля из четырех независимо обученных моделей, каждая из которых использует 90% доступных обучающих данных. Эта процедура повышает надёжность, но требует больше времени. В целом, на настольном компьютере с двумя графическими процессорами NVidia TitanX прогнозирование AI занимает 1,19 и 0,13 секунды с ансамблем и без него соответственно (Рис. 3).

Struyvenberg и соавторы разработали систему ИИ, которая позволяет дифференцировать ПБ и АКП на основании анализа изображений, полученных при эндоскопии с узкоспектральной визуализацией (NBI), которая продемонстрировала чувствительность, специфичность и точность, равные 88%, 78% и 84% соответственно [25]. Hussein и соавторы обучали свёрточную нейросеть на примерах множества эндоскопических изображений пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода, полученных двумя методами: эндоскопии белого света высокого разрешения и оптической хромоэндоскопии (i-scan от Pentax Ноуа, Токио, Япония). Эта нейронная сеть показала чувствительность при распознавании патологии, равную 91% [26].

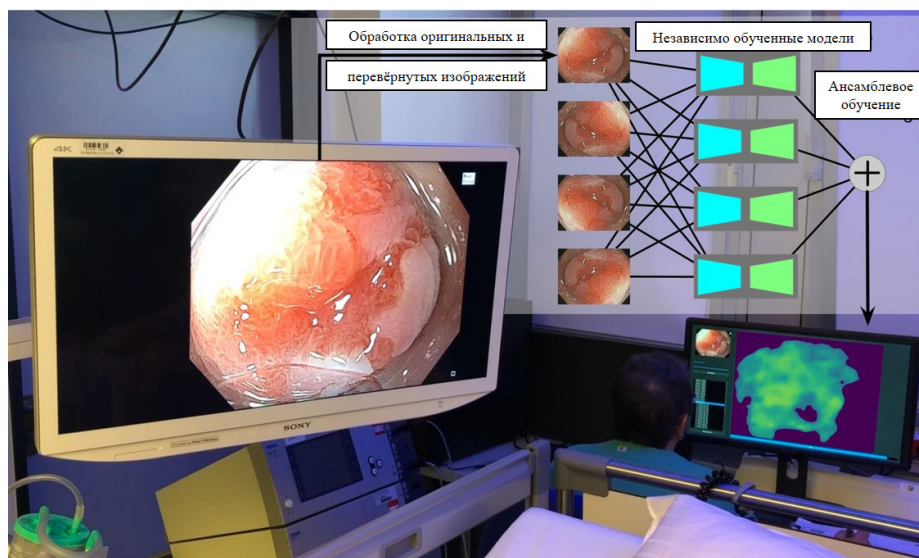


Рис. 3. Интеграция искусственного интеллекта в клиническую практику [28].

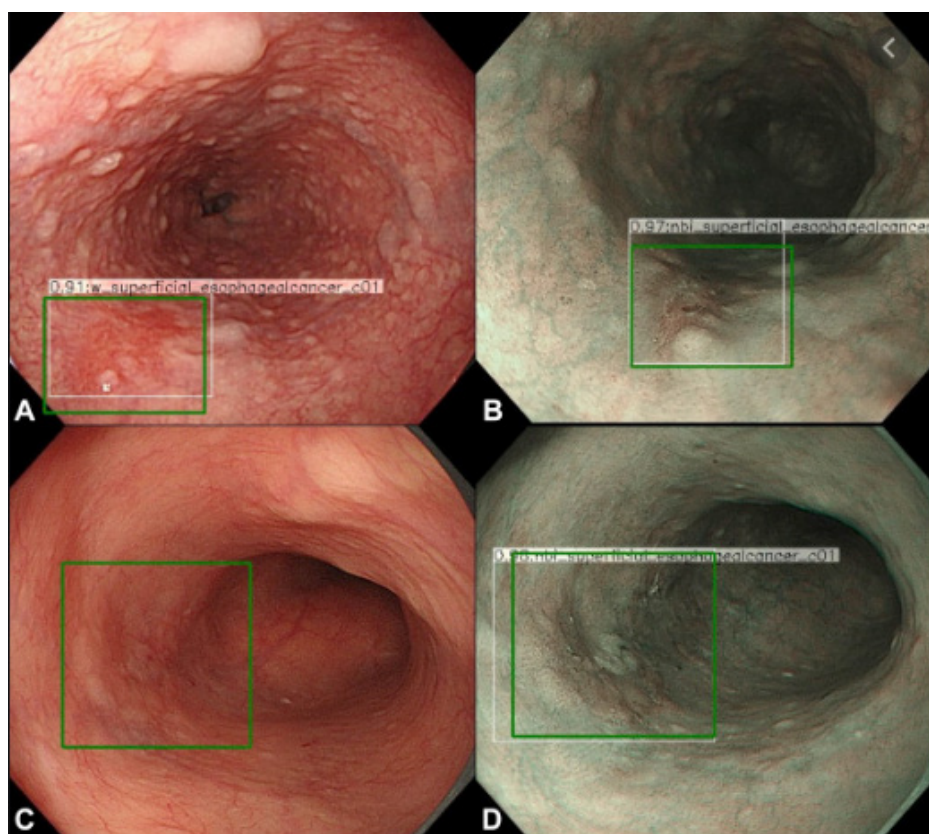


Рис. 4. Использование ИИ в эндоскопии: синий квадрат — участок патологии, который автоматически выявлен ИИ [44].

Еbigo и соавторы для обучения нейронной сети применяли эндоскопические изображения, полученные тремя методами: эндоскопии белого света высокого разрешения, NBI и эндоскопические фотографии, подвергнутые специальной компьютерной обработке для улучшения их текстуры и цвета [27]. Сначала они обучали нейросети на примерах не-

подвижных изображений, полученных методом эндоскопии белого света высокого разрешения из данных, предоставленных организацией Medical Image Computing and Computer Assisted Interventions Society. Проверка эффективности работы этой нейросети при диагностике реальных эндоскопических изображений пищевода у пациентов из

Университетской больницы Аугсбурга ИИ показала результаты распознавания изображений эндоскопии белого света высокого разрешения с чувствительностью и специфичностью 97% и 88%, а при распознавании эндоскопических изображений, полученных методом NBI, чувствительность и специфичность составили 94% и 80%. Таким образом, авторы этой системы искусственного интеллекта доказали возможность её применения в клинической практике. Эта нейросеть могла в случайном порядке захватывать изображения из эндоскопического видео и на их основании дифференцировать ПБ от АКП с точностью 89,9% [28].

В начальных стадиях исследований ИИ, несмотря на то, что он показывал многообещающие результаты в доклинических и нескольких пилотных исследованиях, алгоритмы ИИ в основном определяли ПБ и АКП на каждом отдельно взятом статическом изображении, а не при реальной видеоэндоскопии. Одной из первых исследовательских групп, которые научили искусственный интеллект распознавать аденокарциному пищевода при видеоэндоскопии в реальном времени, были Ebigbo и соавторы [29].

Визуально дифференцировать дисплазию слизистой типа T1a и T1b в процессе эндоскопического осмотра исключительно сложно. Ebigbo и соавторы в экспериментальном исследовании обучали нейронную сеть на примере 230 изображений, полученных методом эндоскопии белого света высокого разрешения. Они разработали алгоритм, с помощью которого искусственный интеллект смог дифференцировать аденокарциному T1a от T1b с чувствительностью и специфичностью в 77% и 64%, соответственно [30]. Эти результаты не уступали по качеству заключениям опытных врачей-эндоскопистов.

Lui и соавторами опубликовали метаанализ 6 разработок ИИ, включавших в сумме 561 эндоскопическое исследование пациентов с пищеводом Барретта [31]. Совокупная чувствительность и специфичность заключений ИИ составили от 86% до 90%, соответственно, что доказывает многообещающий потенциал систем искусственного интеллекта для диагностики неоплазии при ПБ [31].

Корпорация NEC разработала технологию искусственного интеллекта WISE VISION для помощи врачам в эндоскопической диагностике дисплазии при пищеводе Барретта (Рис. 5).

Искусственный интеллект выявляет области, подозрительные на неоплазию, определяет их размер и морфологию поражений. ИИ информирует эндоскописта о подозрительных областях с помощью экранного предупреждения. Врач эндоскопист может решить, нужно ли брать биоптат из этой области или применить эндоскопическую резекцию слизистой оболочки. В конце процедуры ИИ автоматически генерирует отчет о результатах эндоскопического исследования, включая автоматические измерения C&M по Пражской классификации, измерения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и

т. д. (рис. 6,7).

ИИ в анализе данных объёмной лазерной эндомикроскопии

Объёмная лазерная эндомикроскопия (ОЛЭ, или VLE) — это новейший метод ранней диагностики, в котором применяются принципы оптической когерентной томографии [32]. Это один из тех методов, которые способны существенно повысить точность диагностики пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. Например, в обсервационном исследовании, выполненном Smith и соавторами, установлено, что биопсия, проводимая под контролем ОЛЭ, по сравнению со случайной биопсией, когда образцы получаются при стандартной методике визуального осмотра, повышает частоту выявления аденокарциномы пищевода в 7 раз [33]. Однако практическое применение ОЛЭ и интерпретация полученных этим методом данных требуют от врача высокой квалификации и большого опыта. Поэтому сразу несколько исследовательских групп предложили решение этой проблемы с помощью искусственного интеллекта.

Trindade и соавторы были одними из первых исследователей, которые разработали систему искусственного интеллекта, позволяющую выявлять и дифференцировать признаки дисплазии слизистой на изображениях, полученных методом объёмной лазерной эндомикроскопии [34]. В качестве примера приводится клинический случай пациента с длинным сегментом пищевода Барретта, у которого при осмотре методами эндоскопии белого света высокого разрешения и NBI визуальных признаков дисплазии выявлено не было. Случайным образом полученные из этой зоны биоптаты также дали отрицательный результат. Однако гистологическое исследование под контролем ОЛЭ обнаружило участки дисплазии низкой степени.

Struyvenberg и соавторы также разработали систему искусственного интеллекта, позволяющую анализировать данные ОЛЭ. Нейросеть выполняла эту задачу с показателями чувствительности в 91% и специфичности в 82%, тогда как эксперты-эндоскописты продемонстрировали более слабые результаты: чувствительность и специфичность человека оказались всего 70% и 81% соответственно [35].

Во время пилотного клинического исследования методом NBI-эндоскопии Waterhouse и соавторы протестовали системы ИИ, которые могли отличать пищевод Барретта от аденокарциномы пищевода с чувствительностью 83,7% и специфичностью 85,5% [36].

В настоящее время несколько систем искусственного интеллекта уже одобрены для клинического использования и являются коммерчески доступными. Так, система искусственного интеллекта WISE VISION (Корпорация NEC, Токио, Япония) позволяет проводить дифференциальную диагностику пище-

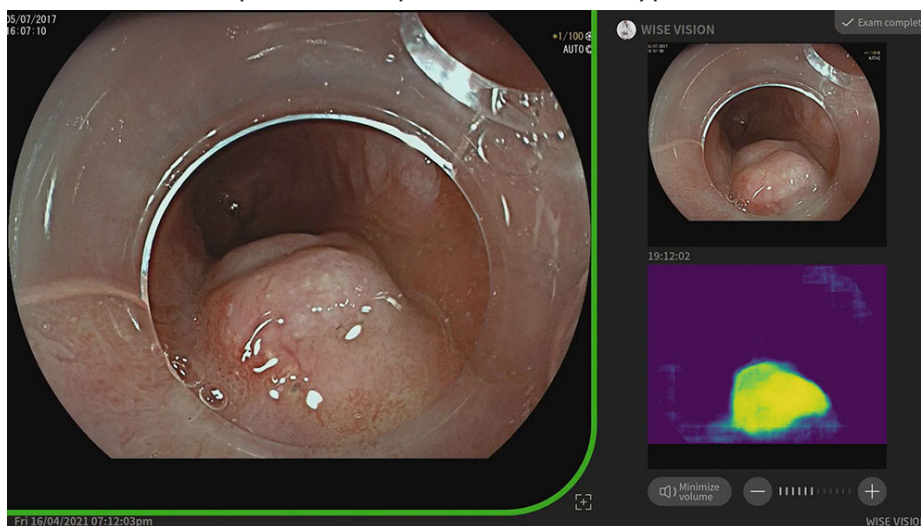


Рис. 5. Если обнаружена неоплазия, система ИИ создаёт её неподвижное изображение в верхнем правом углу экрана. Тепловая карта показывает область предполагаемой ИИ неоплазии [45].

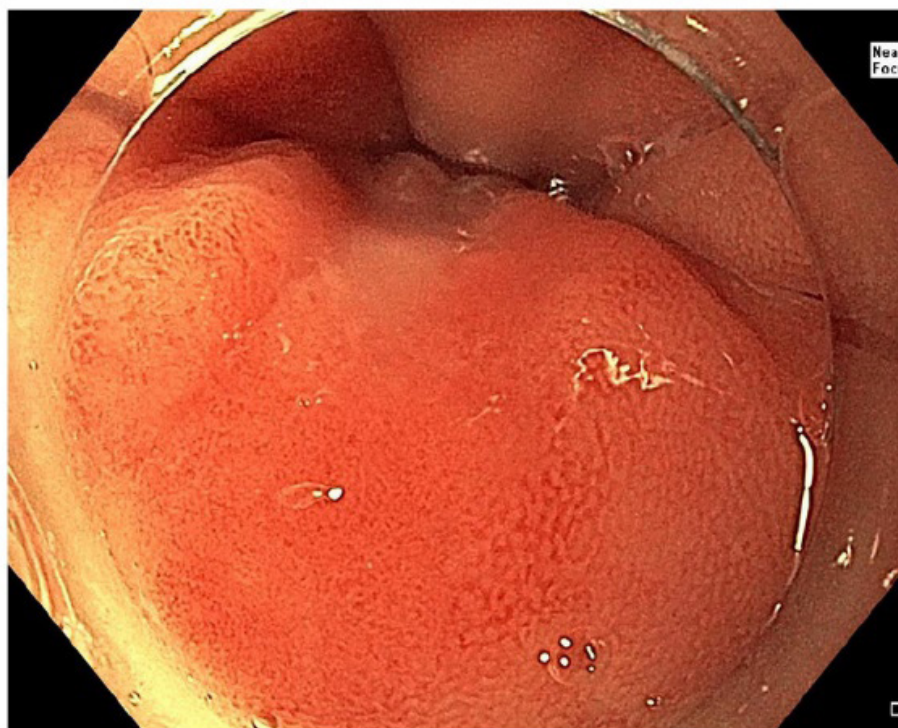


Рис. 6. Изображение высокого разрешения в белом свете. Рак в сегменте пищевода Барретта [46].

вода Барретта и аденокарциномы пищевода, а также очерчивать на изображении область дисплазии. Другая система искусственного интеллекта, CADU, Odin Medical Ltd, Лондон, Великобритания, также способна диагностировать АКП, визуально очерчивая зону малигнизации.

В настоящее время в разных странах существует множество различных подходов к диагностике малигнизации с использованием нейронных сетей, поэтому настоятельно требуется стандартизированный подход к методам оценки поражений слизистой при использовании искусственного интел-

лекта в клинической практике. В связи с этим для интеграции новых технологий в диагностику ПБ Американское общество желудочно-кишечной эндоскопии (ASGE) разработало рекомендации под названием «Сохранение и использование ценных эндоскопических инноваций». Для тех алгоритмов нейросетей, которые при диагностике дисплазии высокой степени и аденокарциномы пищевода используются с целью замены случайных биопсий на прицельные биопсии, ASGE рекомендует минимальные требования по чувствительности = 90%, и по специфичности = 80% [37].

Контроль качества эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта с использованием нейросетей

ИИ способен повысить качество многих других аспектов эндоскопии желудочно-кишечного тракта, например, решить проблему разноречивости заключений разных специалистов по одному и тому же пациенту. Так, Рап и соавторы разработали систему искусственного интеллекта, которая самостоятельно определяет место перехода плоскоклеточного эпителия пищевода в цилиндрический и, таким образом, маркирует пищеводно-желудочный переход на эндоскопических изображениях [38].

Ali и соавторы работают над системой ИИ, способной определять протяжённость пищевода Барретта по пражской классификации [39]. Поскольку протяжённость ПБ является релевантным прогностическим признаком при стратификации риска развития аденокарциномы пищевода, использование нейронных сетей для этой цели может резко повысить качество диагностики и лечения больных.

Для исключения случаев пропуска патологии пищевода большое значение имеет его полное обследование с тщательным осмотром слизистой. Европейское общество желудочно-кишечной эндоскопии (ESGE) и Британское общество гастроэнтерологов (BSG) рекомендуют осуществлять фотофиксацию эндоскопических ориентиров во время осмотра верхних отделов желудочно-кишечного тракта [40,41]. Согласно Европейскому обществу желудочно-кишечной эндоскопии, для достижения минимальных требований к качеству осмотра

верхних отделов желудочно-кишечного тракта по показателям безопасности, рекомендуется уровень фотодокументирования не менее 90% осматриваемых участков [41]. Неполное обследование во время эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта может привести к повышенному риску пропуска патологии, в частности, рака пищевода. Применение ИИ способно существенно повысить качество эндоскопических исследований. Wu и соавторами разработана система искусственного интеллекта WISENSE, которая может обнаруживать «слепые» (пропущенные) зоны, документировать время исследования и автоматически записывать изображения для фотодокументации в процессе эндоскопии [42]. Рандомизированное сравнительное исследование эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта с поддержкой WISENSE или без него продемонстрировало более высокую частоту пропусков «слепых» зон в той группе, где ИИ не использовался [38, 39, 42].

Ограничения возможностей применения искусственного интеллекта для диагностики пищевода Барретта

Несмотря на то, что в настоящее время ряд исследовательских групп уже готов к началу клинических исследований и практическому применению искусственного интеллекта, их хорошие результаты доклинических исследований часто сводятся к данным, полученным из их собственных центров. Это может вызвать определённые сложности, если

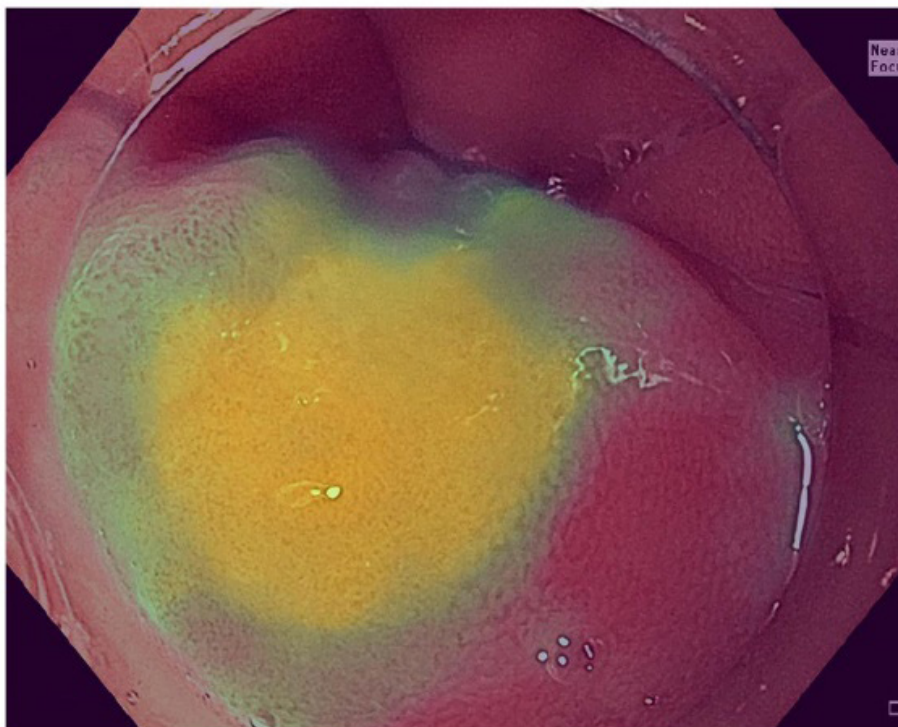


Рис. 7. Тепловая карта, наложенная ИИ на эндоскопическое изображение пищевода Барретта [46].

эти системы ИИ начинают использоваться в других центрах. Кроме того, для повышения надёжности заключений, выданных системами искусственного интеллекта, необходимо их обучение на наборе разнородных данных, которые включали бы не только множество разных изображений, но и множество различных клинических случаев.

Кроме того, на сегодняшний день не создан стандартизированный метод оценки производительности работы систем ИИ. Нужно также создать единую терминологию, которая бы применялась при анализе клинического материала с помощью искусственного интеллекта и оценке качества их результатов.

Выводы

Объём информации, получаемой сегодня врачом по результатам различных диагностических методов и требующейся ему для постановки диагноза и выбора правильной тактики ведения пациента, растёт в геометрической прогрессии, а человеческие и материальные ресурсы современной медицины не безграничны. Современная клиническая медицина остро нуждается в средствах оперативной обработки информации для достижения высокого качества диагностики и лечения пациентов. Искусственный интеллект может помочь решить эту проблему. Существующие сегодня приложения ИИ разрабатываются для замены рутинного труда человека-специалиста и для оказания помощи врачам практического здравоохранения при решении сложных диагностических и лечебных задач. Правильная интерпретация данных при применении ИИ имеет исключительное значение для достижения оптимальных результатов диагностики. Важное значение имеет создание систем искусственного интеллекта, которые легко интегрируются в практическую работу врача. Качество работы ИИ зависит от качества его обучения и качества полученных им входных данных. Системы искусственного интеллекта способны дать настолько качественные заключения, насколько хороши входные данные, которые они получают, что требует от создателей медицинских нейросетей использования высококачественных обучающих изображений. Несмотря на то, что большинство систем ИИ для диагностики пищевода Барретта и рака пищевода пока находятся на доклинической фазе разработки, они уже показали исключительно большой потенциал для их применения в повседневной клинической практике. Несомненно, в ближайшем будущем искусственный интеллект приведёт к значительному повышению диагностических возможностей клинической эндоскопии, улучшит результаты лечения и прогноз пациентов с пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода.

Литература

1. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2014;371:836-845.
2. Qumsey BJ, Bukannan A, Gendy S, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2019;90:707-717.
3. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, et al. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17048.
4. Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154:390-405.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-249.
6. Kambhampati S, Tieu AH, Luber B, et al. Risk factors for progression of Barrett's esophagus to high grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2020;10:4899.
7. Chandrasekar VT, Hamade N, Desai M, et al. Significantly lower annual rates of neoplastic progression in short- compared to long-segment non-dysplastic Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2019;51:665-672.
8. Visrodia K, Singh S, Krishnamoorthi R, et al. Magnitude of missed esophageal adenocarcinoma after Barrett's esophagus diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150:599-607.
9. Singer ME, Odze RD. High rate of missed Barrett's esophagus when screening with forceps biopsies. *Esophagus*. 2023;20:143-149.
10. Sharma P, Bergman JJ, Goda K, et al. Development and validation of a classification system to identify high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus using narrow-band imaging. *Gastroenterology*. 2016;150:591-598.
11. ASGE Technology Committee. Thosani N, Abu Dayyeh BK, et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations thresholds for adopting real-time imaging-assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2016;83:684-698.
12. Qumsey BJ, Wang H, Badie N, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1562-1570.
13. Tholoor S, Bhattacharyya R, Tsagkournis O, et al. Acetic acid chromoendoscopy in Barrett's esophagus surveillance is superior to the standardized random biopsy protocol: results from a large cohort study (with video) *Gastrointest Endosc*. 2014;80:417-424.
14. Chedgy FJ, Subramaniam S, Kandiah K, et al. Acetic acid chromoendoscopy: improving neoplasia detection in Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol*. 2016;22:5753-5760.
15. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25:44-56.
16. van der Sommen F, de Groof J, Struyvenberg M, et al. Machine learning in GI endoscopy: practical guidance in how to interpret a novel field. *Gut*. 2020;69:2035-2045.
17. Hsiao CH, Lin PC, Chung LA, et al. A deep learning-based precision and automatic kidney segmentation system using efficient feature pyramid networks in computed tomography images. *Comput Methods Programs Biomed*. 2022;221:106854.
18. Zou KH, Warfield SK, Bharatha A, et al. Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index. *Acad Radiol*. 2004;11:178-189.
19. van der Sommen F, Zinger S, Curvers WL, et al. Computer-aided detection of early neoplastic lesions in Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2016;48:617-624.
20. de Groof AJ, Struyvenberg MR, van der Putten J, et al. Deep-learning system detects neoplasia in patients with Barrett's esophagus with higher accuracy than endoscopists in a multistep training and validation study with benchmarking. *Gastroenterology*. 2020;158:915-929.
21. de Groof AJ, Struyvenberg MR, Fockens KN, et al. Deep learning algorithm detection of Barrett's neoplasia with high accuracy during live endoscopic procedures: a pilot study (with video) *Gastrointest Endosc*. 2020;91:1242-1250.
22. Hashimoto R, Requa J, Dao T, et al. Artificial intelligence using convolutional neural networks for real-time detection of early esophageal neoplasia in Barrett's esophagus (with video) *Gastrointest Endosc*. 2020;91:1264-1271.
23. Inagami H, Ishihara R, Aoyama K, et al. Artificial intelligence for the detection of esophageal and esophagogastric junctional adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36:131-136.
24. Ghatwary N, Zolgharni M, Ye X. Early esophageal adenocarcinoma detection using deep learning methods. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2019;14:611-621.
25. Struyvenberg MR, de Groof AJ, van der Putten J, et al. A computer-assisted algorithm for narrow-band imaging-based tissue characterization in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2021;93:89-98.
26. Hussein M, González-Bueno Puyal J, Linares D, et al. A new artificial intelligence system successfully detects and localises early neoplasia in Barrett's esophagus by using convolutional neural networks. *United European Gastroenterol J*. 2022;10:528-537.

27. Ebigo A, Mendel R, Probst A, et al. Computer-aided diagnosis using deep learning in the evaluation of early oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68:1143-1145.
28. Ebigo A, Mendel R, Probst A, et al. Real-time use of artificial intelligence in the evaluation of cancer in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2020;69:615-616.
29. Ebigo A, Mendel R, Probst A, et al. Multimodal imaging for detection and segmentation of Barrett's esophagus-related neoplasia using artificial intelligence. *Endoscopy*. 2022;54:E587.
30. Ebigo A, Mendel R, Rückert T, et al. Endoscopic prediction of submucosal invasion in Barrett's cancer with the use of artificial intelligence: a pilot study. *Endoscopy*. 2021;53:878-883.
31. Lai TK, Tsui VW, Leung WK. Accuracy of artificial intelligence-assisted detection of upper GI lesions: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2020;92:821-830.
32. Elsbernd BL, Dunbar KB. Volumetric laser endomicroscopy in Barrett's esophagus. *Tech Innov Gastrointest Endosc*. 2021;23:P69-P76.
33. Smith MS, Cash B, Konda V, et al. Volumetric laser endomicroscopy and its application to Barrett's esophagus: results from a 1,000 patient registry. *Dis Esophagus*. 2019;32:doz029.
34. Trindade AJ, McKinley MJ, Fan C, et al. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus using volumetric laser endomicroscopy with artificial intelligence image enhancement. *Gastroenterology*. 2019;157:303-305.
35. Struyvenberg MR, de Groof AJ, Fonollà R, et al. Prospective development and validation of a volumetric laser endomicroscopy computer algorithm for detection of Barrett's neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2021;93:871-879.
36. Waterhouse DJ, Januszewicz W, Ali S, et al. Spectral endoscopy enhances contrast for neoplasia in surveillance of Barrett's esophagus. *Cancer Res*. 2021;81:3415-3425.
37. Sharma P, Savides TJ, Canto MI, et al. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on imaging in Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:252-254.
38. Pan W, Li X, Wang W, et al. Identification of Barrett's esophagus in endoscopic images using deep learning. *BMC Gastroenterol*. 2021;21:479.
39. Ali S, Bailey A, Ash S, et al. A pilot study on automatic three-dimensional quantification of Barrett's esophagus for risk stratification and therapy monitoring. *Gastroenterology*. 2021;161:865-878.
40. Beg S, Ragunath K, Wyman A, et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS). *Gut*. 2017;66:1886-1899.
41. Bisschops R, Areia M, Coron E, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 2016;48:843-864.
42. Wu L, Zhang J, Zhou W, et al. Randomised controlled trial of WISENSE, a real-time quality improving system for monitoring blind spots during esophagogastroduodenoscopy. *Gut*. 2019;68:2161-2169.
43. Meinikheim M, Messmann H, Ebigo A. Role of artificial intelligence in diagnosing Barrett's esophagus-related neoplasia. *Clin Endosc*. 2023 Jan;56(1):14-22. doi: 10.5946/ce.2022.247. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36646423; PMCID: PMC9902686.
44. <https://www.vinmec.com/en/news/health-news/general-health-check/diagnosis-of-barretts-esophagus-and-esophageal-cancer-by-artificial-intelligence/>
45. https://www.nec.com/en/press/202105/global_20210528_01.html
46. Nour Hamade, Prateek Sharma. Artificial intelligence in Barrett's Esophagus. *Therapeutic Advances in Gastrointestinal Endoscopy* Volume 14, January-December 2021. <https://doi.org/10.1177/26317745211049964>

Современные методы определения стеатоза печени

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

Modern methods for determining liver steatosis

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

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

Ключевые слова: стеатоз печени, магнитно-резонансная томография, эластография, ФиброСкан

Резюме

Современные методы определения стеатоза печени

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

В данной обзорной статье будут представлены имеющиеся данные об использовании ультразвуковой диагностики, транзитной эластографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и магнитно-резонансной эластографии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, а также об эволюции роли, которую эти исследования будут играть в быстро развивающихся клинических исследованиях неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени.

Традиционное ультразвуковое исследование является наиболее часто используемым методом визуализации для диагностики стеатоза, поскольку метод широко доступен, безвреден, имеет низкую стоимость и хорошо себя зарекомендовал.

МРТ демонстрирует высокую степень точности в выявлении стеатоза печени и количественной оценке его степени во всей ткани печени и во всех субпопуляциях по сравнению с биопсией печени.

Транзитная эластография с контролируемой вибрацией (управляемый параметр затухания, CAP) является многообещающим методом для быстрого и стандартизированного выявления стеатоза с высокой применимостью при использовании зонда XL. Несмотря на отсутствие согласованных пороговых значений, значения выше 275 дБ/м имеют высокую чувствительность при не-

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», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

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», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

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», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

Мошко Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. E-mail: crimtj@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», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. Irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

Григоренко Елена Ивановна – 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», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, e-mail: egrigorenko@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

алкогольной жировой болезни печени. Тем не менее, CAP имеет субоптимальную эффективность для количественной оценки стеатоза и уступает MPT. CAP следует сравнивать с ультразвуковым исследованием, которое, несмотря на свои ограничения, остается наиболее широко используемым инструментом для первичного выявления стеатоза печени.

Abstract

Modern methods for determining liver steatosis

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

This review article will present the current evidence on the use of ultrasound, transient elastography, magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease, and the evolving role that these studies will play in the rapidly developing clinical studies of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis.

Conventional ultrasound is the most commonly used imaging modality for diagnosing steatosis because it is widely available, harmless, low cost, and well established.

MRI demonstrates a high degree of accuracy in detecting hepatic steatosis and quantifying its extent in all liver tissue and all subpopulations compared with liver biopsy.

Vibration-controlled transient elastography (controlled attenuation parameter, CAP) is a promising method for rapid and standardized detection of steatosis with high applicability using the XL probe. Although there are no agreed cut-off values, values above 275 dB/m have high sensitivity for non-alcoholic fatty liver disease. However, CAP has suboptimal performance for quantifying steatosis and is inferior to MRI. CAP should be compared with ultrasound, which, despite its limitations, remains the most widely used tool for the initial detection of hepatic steatosis.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой одну из наиболее частых причин хронического заболевания печени, и ее распространенность растет во всем мире. Возникновение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) связано со значительным увеличением заболеваемости и смертности. Соответственно, произошел значительный рост инновационных открытий, связанных с внедрением новых методов исследования стеатоза печени, разработкой препаратов, в попытке компенсировать естественное прогрессирование и долгосрочные риски этого заболевания.

Развитие фиброза печени знаменует собой поворотный момент в течении данного хронического заболевания печени, а его наличие и тяжесть коррелируют с прогнозом. Наличие цирроза указывает на пациентов с риском развития клинической декомпенсации и смертности, связанной с поражением печени, и с самым высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), независимо от этиологии хронического процесса печени.

Биопсия печени по-прежнему является эталонным стандартом для оценки фиброза и позволяет детально оценить локализацию и степень фиброза. Доказательства целесообразности использования биопсии печени, были подробно рассмотрены многими авторами. Несмотря на то, что она предоставляет подробную информацию и остается одним из ключевых инструментов в гепатологии, размер печеночного биоптата должен иметь достаточный объем и адекватно интерпретироваться экспертами для получения достоверной информации. В гистологической диагностике неалкогольного стеато-

гепатита (НАСГ) существует вариабельность заключений среди патологов. В дополнение к этим техническим особенностям, биопсия печени является инвазивной и может привести к тяжелым осложнениям. Этот факт вместе с высокой стоимостью делает весьма желательными неинвазивные, воспроизводимые и, в идеале, более дешевые альтернативные методы оценки фиброза. Важно отметить, что диагностические показатели фиброза при хроническом заболевании печени должны иметь низкую меж- и интраоператорскую вариабельность, чтобы можно было сравнивать результат с течением времени, поскольку фиброз – это динамический процесс, который может регрессировать. Неинвазивные тесты также должны предоставлять прогностическую информацию помимо стадии фиброза и позволять отслеживать фиброз и его осложнения.

Неинвазивные методы для оценки хронического заболевания печени можно разделить на:

- а) анализы крови (сывороточные маркеры фиброза);
- б) методы оценки физических свойств ткани печени (например, эластичность печени);
- в) методы визуализации, оценивающие анатомию печени и других органов брюшной полости.

Данные методы можно считать взаимодополняющими при нескольких клинических ситуациях. Следует подчеркнуть, что неинвазивные методы, биопсия печени/инвазивные методы диагностики и клиническая оценка должны использоваться к комплексу для постановки правильного диагноза и

стратификации риска при хронических заболеваниях печени.

В настоящее время возникает потребность в надежных и высокоточных методах исследования, которые можно было бы использовать в клинических испытаниях и повысить реализуемость и простоту внедрения в клиническую практику. К данному моменту достигнуты значительные успехи в технологии магнитного резонанса. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и эластография (МРЭ) показали себя как высокоточные диагностические инструменты для выявления стеатоза и фиброза печени.

В данной обзорной статье будут представлены имеющиеся данные об использовании УЗИ, транзитной эластографии, МРТ и МРЭ у пациентов с НАЖБП, а также об эволюции роли, которую эти исследования будут играть в быстро развивающихся клинических исследованиях НАСГ и фиброза печени.

Оценка стеатоза печени на основе МРТ

Данный метод позволяет проводить количественную оценку стеатоза печени на основе протонной плотности жира. В отличие от других методов визуализации, таких как УЗИ и компьютерная томография, в которых для оценки стеатоза печени (т.е. затухания и экзогенности) используются вспомогательные параметры, магнитно-резонансная томография количественно определяет стеатоз печени путем измерения доли жира с протонной плотностью (PDFF), которая представляет собой долю видимых на МРТ протонов, связанных с жиром, деленную на все протоны в печени (связанные с жиром и водой). Визуализация химического сдвига применяется для разделения сигнала печени на компоненты сигнала воды и жира путем получения градиентных эхо-сигналов с соответствующим интервалом времени эхо-сигнала. Низкий угол поворота (наклона вектора) используется для минимизации смещения T1, а множественные эхо-сигналы собираются для коррекции эффектов T2 [1,2].

В некоторых вариантах этого подхода сохраняются только данные амплитуды, а данные о фазовости отбрасываются; эти варианты точно определяют печеночную PDFF от 0 до 50%, что по счастливой случайности отражает биологический диапазон стеатоза печени, который редко превышает 50% [1].

Более сложные варианты сохраняют данные о фазе, а также данные о размахе величины для оценки PDFF во всем динамическом диапазоне (0-100%) содержания жира в любой ткани. Оба варианта воспроизводятся на МРТ-сканерах и напряженностях поля [3] и могут быть легко интерпретированы в клинической практике (рис. 1).

МРТ-PDFF демонстрирует высокую степень точности в выявлении стеатоза печени и количественной оценке его степени во всей ткани печени и во всех субпопуляциях по сравнению с принятым в на-

стоящее время золотым стандартом (т.е. гистология с использованием шкалы NASH от clinical research network, CRN [4]).

Permutt et al. [5] и Tang et al. [6] продемонстрировали сильную корреляцию между МРТ-PDFF и гистологией ($r^2 = 0,54$, $p < 0,001$ и $p = 0,69$, $p < 0,001$ соответственно), а Tang et al. [53] в дальнейшем показали, что оценки PDFF на основе МРТ имели высокую диагностическую точность (площадь под кривой (AUC): 0,989, 95% ДИ 0,968-1,000) для дифференциации между наличием (степень P1 NASH-CRN) или отсутствием (степень 0 NASH-CRN) стеатоза печени.

Диагностическая точность МРТ-PDFF была дополнительно подтверждена Idilman et al. [7] и Bannas et al. [8], оба из которых продемонстрировали, что МРТ на основе оценки PDFF тесно коррелировали с гистологией по данным биопсии печени ($r = 0,82$) и гистологической оценки эксплантата *ex vivo* ($r = 0,85$). Согласованность применения среди подгрупп испытуемых также была подтверждена несколькими исследованиями, демонстрирующими, что ключевые характеристики (возраст, пол, индекс массы тела), компоненты заболевания (гистологическое воспаление, существующие заболевания печени или депонирование железа) и технические факторы (напряженность магнитного поля) не оказывают заметного влияния на диагностическую точность оценок PDFF на основе МРТ при НАЖБП [9].

Таким образом, МРТ-PDFF представляет собой надежный, количественный, неинвазивный диагностический биомаркер, основанный на визуализации, который можно использовать для повышения эффективности, увеличения процента успешных результатов и уменьшения требуемого размера выборки клинических испытаний за счет уменьшения гетерогенности. место в классификации болезней.

Эффективность МРТ-PDFF по сравнению с другими методами визуализации для количественной оценки стеатоза и интеграции в рутинную клиническую практику

МРС оценивает PDFF напрямую посредством измерения различий пиков от воды и жира в области резонансных частот [10]. Поскольку МРС оценивает содержание воды и жира более непосредственно, чем МРТ, которая оценивает их содержание, анализируя меняющиеся во времени осцилляции МР-сигнала, это считается потенциально более точным. Однако, есть несколько ограничений измерения МРС-PDFF, которые заслуживают внимания. Во-первых, как и при биопсии печени, данные МРС обычно собираются из одной области или вокселя, расположенного оператором (исследователем) в паренхиме печени с использованием анатомических ориентиров, очерченных при обычной визуализации. Таким образом, подобно биопсии печени, МРС оценивает небольшую часть печени для количественного определения стеатоза (хотя

воксель МРС объемом $\approx 8 \text{ см}^3$ на несколько порядков больше, чем типичная толстоигольная биопсия) и не отражает распределения стеатоза по всей паренхиме печени [11]. Во-вторых, сложность МРС требует значительной экспертности для ее выполнения и анализа, также метод доступен не на всех МР-сканерах, что ограничивает его рутинное применение в клинических испытаниях и клинической практике. Наконец, хотя МРС считается потенциально более точной, постоянно демонстрировалась высокая корреляция диагностической точности, надежности и скорости получения ответа при проведении MPT-PDFF с оценками PDFF на основе МРС в нескольких исследованиях [12,13].

Таким образом, простота применения, сходство операционных показателей с МРС и возможность количественной оценки стеатоза во всей печени делают оценку PDFF на основе MPT привлекательной альтернативой МРС.

Одним из основных критических замечаний в отношении оценки PDFF на основе MPT является оборудование и стоимость исследования. Поэтому в последнее время исследователи начали оценивать потенциальную целесообразность применения ультразвука (Табл. 1), неинвазивного и уже доступного метода количественной оценки стеатоза [14]. Хотя было выявлено несколько специфических особенностей, характерных только для НАЖБП при использовании ультразвука, и соглашение между наблюдателями в отношении этих особенностей было относительно крепким, было показано, что чувствительность этих результатов значительно ниже, когда общее распространение стеатоза печени составляет $<20\%$. Более того, было показано, что демографические данные пациентов (ожирение) и сопутствующие заболевания (гепатит С) еще больше снижают чувствительность этого метода диагностики [15], что значительно влияет на его способность надежно разграничивать наличие или отсутствие стеатоза печени среди лиц из групп риска.

Появились новые количественные методы на основе ультразвука, и было показано, что они сильно коррелируют с результатами MPT-PDFF (q Спирмена = 0,80; $p < 0,0001$) [16], и наиболее изученным из этих методов является оценка контролируемого параметра затухания (CAP). Было показано, что при одновременной оценке стеатоза и жесткости печени с помощью транзиентной эластографии ультразвуковые параметры на основе CAP обеспечивают более точную оценку стеатоза печени у широкого круга пациентов [17]. Недавно было проведено прямое сравнение MPT-PDFF и CAP для количественной оценки стеатоза печени, и было продемонстрировано, что MPT-PDFF является более точным для выявления стеатоза 1 степени (MPT-PDFF: AUC 0,98, 95% ДИ 0,96-1,00 по сравнению с CAP: AUC 0,88, 95% ДИ 0,80-0,95), для дифференциации между стеатозом 1 и 2 степени (MPT-PDFF: AUC 0,90, 95% ДИ: 0,81-0,98 по сравнению с CAP: AUC 0,73, 95% ДИ: 0,64-0,81), а также для дифференциации стеатоза 2 и 3 степени

(MPT-PDFF: AUC 0,79, 95% ДИ: 0,64-0,95 по сравнению с CAP: AUC 0,70, 95% ДИ: 0,58-0,83) [18].

Несмотря на то, что УЗИ может быть недорогим методом диагностики для использования в клинической практике с умеренной диагностической точностью, MPT-PDFF остается наиболее точным диагностическим инструментом, доступным для количественной оценки стеатоза печени, а повышенная точность этого метода визуализации поможет окупить свои расходы, избегая избыточных затрат, связанных с осложнениями из-за ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Если MPT-PDFF недоступен для рутинного клинического использования, то его наибольшую ценность в клинической практике будут составлять пациенты, у которых выявлен риск прогрессирования НАСГ или осложнений, связанных с НАСГ, и планируется терапевтическое вмешательство. Исходная и последующая оценка через 6 месяцев в специализированном центре, специализирующемся на MPT-PDFF, поможет обеспечить наиболее точную количественную оценку тяжести заболевания и ответа на терапию, что влияет на долгосрочную заболеваемость и смертность, связанную с болезнью.

Традиционное ультразвуковое исследование является наиболее часто используемым методом визуализации для диагностики стеатоза, поскольку метод широко доступен, безвреден, имеет низкую стоимость и хорошо себя зарекомендовал [19].

В большом мета-анализе [20] ($n = 34$ исследования, 2815 пациентов с подозреваемым или установленным заболеванием печени) совокупная чувствительность и специфичность УЗИ для выявления стеатоза (20-30%), принимая биопсию печени в качестве эталонного метода, составила 85% (80-89%) и 94% (87-97%) соответственно. Основные ограничения ультразвукового исследования заключаются в том, что оно может идентифицировать стеатоз только выше 12,5-20%, [21] есть склонность к вариативности данных в зависимости от выполняющего специалиста, метод также имеет меньшую точность у пациентов с ожирением [22].

Магнитно-резонансная протонная плотность жировой фракции (MPT-PDFF) является точным, воспроизводимым методом, основанным на количественной визуализации, который позволяет количественно определять жир печени во всем его динамическом диапазоне [23]. Количественное определение стеатоза с помощью MRI-PDFF в высокой степени коррелирует с результатами Мр-спектроскопии [24]. В недавнем мета-анализе ($n = 6$ исследований, 635 пациентов с подтвержденной по биопсии НАЖБП) [25], суммарные значения A UROC MRI-PDFF для выявления стеатоза $\geq 5\%$ и $\geq 33\%$, $\geq 66\%$ с оставили 0,98, 0,91 и 0,90 соответственно. Совокупная чувствительность и специфичность составляли 93% и 94%, 74% и 90% и 74% и 87% соответственно. Несмотря на высокую точность MPT-PDFF для выявления и оценки стеатоза, стоимость и ограниченная доступность лимитируют его исполь-

зование в клинической практике.

Возможность количественной оценки стеатоза путем измерения затухания эхо-волны, названная CAP, была реализована на устройстве FibroScan [26]. Пример интерпретации результатов стеатоза печени представлен на рисунке 2

Существующая литература показывает, что значения CAP коррелирует с величиной стеатоза, метаболическим синдромом и употреблением алкоголя (рисунок 3).

В первом опубликованном мета-анализе индивидуальных данных [27] ($n = 19$ исследований, 2735 пациентов [537 с НАЖБП; 19,6%] с биопсией печени), значения AUROC показателя CAP для выявления стеатоза ≥ 5 -10%, $\geq 33\%$ и $\geq 66\%$ составили 0,82, 0,86 и 0,88 соответственно. Суммарная чувствительность составила 69%, 77% и 88%, а специфичность — 82%, 81% и 78% соответственно. Были предложены оптимальные пороговые значения 248 дБ/м, 268 дБ/м и 280 дБ/м, но, в частности, несколько кофакторов, таких как НАЖБП, сахарный диабет и ИМТ, повлияли на значения CAP.

Тем не менее пороговое значение, связанное со значительным стеатозом ($> 33\%$), почти всегда было > 250 дБ/м. Кроме того, большинство включенных исследований проводились на небольших выборках (< 100 пациентов), в гетерогенных популяциях (менее 20% с НАЖБП) и с использованием М-датчика. В двух недавних многоцентровых исследованиях [28,29] изучалась точность CAP в больших когортах ($n = 393$ -450) пациентов с НАЖБП с использованием датчиков М и XL в соответствии с рекомендациями автоматического выбора датчика на УЗИ-аппарате. Частота неудач при использовании датчика XL была намного ниже (3-4%) [28,30], чем при использовании датчика М (21%) [31]. Точность выявления стеатоза $\geq 5\%$ была хорошей при AUROC 0,76-0,87. Напротив, точность была субоптимальной для количественной оценки стеатоза с AUROC 0,70-0,77 и 0,58-0,70 для стеатоза $\geq 33\%$ и $\geq 66\%$ соответственно. Пороговые значения 263 дБ/м119 и 274 дБ/м [28] имели высокую чувствительность и положительной прогностической ценностью ($> 90\%$) для выявления стеатоза ($\geq 5\%$). В недавнем мета-анализе индивидуальных данных [31], CAP, измеренный датчиком XL у 930 пациентов с НАЖБП и гистологически подтвержденным стеатозом, точность была хорошей для определения любой степени стеатоза по сравнению с отсутствием стеатоза (AUROC 0,819; 95% ДИ 0,769-0,869), но субоптимальной для дифференциации легкого стеатоза от более высоких степеней (S0-S1 по сравнению с S2-S3; AUROC 0,754; 95% ДИ 0,720-0,787). Согласно этому мета-анализу, оптимальное пороговое значение (согласно индексу Юдена) для выявления любого стеатоза у пациентов с НАЖБП составляет 294 дБ/м (чувствительность 0,790; специфичность 0,740), но если требуется чувствительность $> 0,90$ пороговое значение опускалось до 263 дБ/м (95% ДИ 256-270) [31]. Критерии качества были предложены (CAP

МКИ < 30 или 40 дБ/м) [32], но не прошли внешнюю валидизацию [28].

По сравнению с MRI-PDFF для выявления и количественной оценки стеатоза с использованием биопсии печени в качестве эталонного метода, CAP уступал MPT – PDFF [33].

Таким образом, транзитная эластография с контролируемой вибрацией (CAP) является многообещающим методом для быстрого и стандартизированного выявления стеатоза с высокой применимостью ($> 95\%$) при использовании зонда XL. Несмотря на отсутствие согласованных пороговых значений, значения выше 275 дБ/м имеют высокую чувствительность и ППЗ ($> 90\%$) при НАЖБП. Тем не менее, CAP имеет субоптимальную эффективность для количественной оценки стеатоза и уступает MPT-PDFF. CAP следует сравнивать с ультразвуковым исследованием, которое, несмотря на свои ограничения, остается наиболее широко используемым инструментом для первичного выявления стеатоза печени и других патологических изменений, включая поражение печени, связанное с COVID-19 [34].

Несмотря на то, что УЗИ может быть недорогим методом диагностики для использования в клинической практике с умеренной диагностической точностью, MPT-PDFF остается наиболее точным диагностическим инструментом, доступным для количественной оценки стеатоза печени, однако его применение ограничено отсутствием соответствующего оборудования во многих медицинских центрах и стоимостью исследования.

Литература

1. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:7392-7402.
2. Kuhn JP, Hernandez D, Munoz del Rio A, et al. Effect of multiplex spectral modeling of fat for liver iron and fat quantification: correlation of biopsy with MR imaging results. *Radiology* 2012;265:133-142.
3. Kang GH, Cruickshank J, Shieh M, et al. Reproducibility of MRI-determined proton density fat fraction across two different MR scanner platforms. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:928-934.
4. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
5. Permutt Z, Le TA, Peterson MR, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease – MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:22-29.
6. Tang A, Tan J, Sun M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology* 2013;267:422-431.
7. Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, et al. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging vs. liver biopsy. *Radiology* 2013;267:767-775.
8. Bannas P, Kramer H, Hernandez D, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis: Validation in ex vivo human livers. *Hepatology* 2015;62:1444-1455.
9. Heba ER, Desai A, Zand K, et al. Accuracy and the effect of possible subject based confounders of magnitude-based MRI for estimating hepatic proton density fat fraction in adults, using MR spectroscopy as reference. *J Magn Reson Imaging* 2016;43:398-406.
10. Cassidy FH, Yokoo T, Aganovic L, et al. Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis. *Radiographics* 2009;29:231-260.
11. Bonekamp S, Tang A, Mashhood A, et al. Spatial distribution of MRI-determined proton density fat fraction in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1525-1532.

12. Heba ER, Desai A, Zand KA, et al. Accuracy and the effect of possible subject based confounders of magnitude-based MRI for estimating hepatic proton density fat fraction in adults, using MR spectroscopy as reference. *J Magn Reson Imaging* 2016;43:398-406.
13. Tyagi A, Yeganeh O, Levin Y, et al. Intra- and inter-examination repeatability of magnetic resonance spectroscopy, magnitude-based MRI, and complex-based MRI for estimation of hepatic proton density fat fraction in overweight and obese children and adults. *Abdom Imaging* 2015;40:3070-3077.
14. Khoo N, Sharma A, Riley TR. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20: 6821-6825.
15. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124-131.
16. Lin SC, Heba E, Wolfson T, et al. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease and quantification of liver fat using a new quantitative ultrasound technique. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1337-1345 e6.
17. Sasso M, Audiere S, Kemgang A, et al. Liver steatosis assessed by controlled attenuation parameter (CAP) measured with the XL probe of the FibroScan: a pilot study assessing diagnostic accuracy. *Ultrasound Med Biol* 2016;42: 92-103.
18. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016;150:626-637 e7.
19. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
20. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Gualler E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082-1090.
21. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Freckleton M, Chintapalli K, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Internat* 2015;35:2139-2146.
22. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DBV, de Athayde LGM, Santos AS, Bitencourt AGV, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol* 2008;14:1415-1418.
23. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156. 1264-1281.e1264.
24. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. *Hepatology* 2018;68:763-772.
25. Gu J, Liu S, Du S, Zhang Q, Xiao J, Dong Q, et al. Diagnostic value of MRI- PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2019;29:3564-3573.
26. Sasso M, Beaupre M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1825-1835.
27. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Ledinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017;66:1022-1030.
28. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1717-1730.
29. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, Hallinan E, Kowdley KV, Abdelmalek M, et al. Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17. 156-163 e152.
30. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018;67:134-144.
31. Petroff DB V, Newsome PN, Shalimar, Voican CS, Thiele M, de Ledinghen V, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using M and XL probes: an individual patient meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021 Mar;6(3):185-198.
32. Caussy C, Alkharish MH, Nguyen P, Hernandez C, Cepin S, Fortney LE, et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology* 2018;67:1348-1359.
33. Imajo K, Kessoku T, Honda Y, Tomeno W, Ogawa Y, Mawatari H, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography. *Gastroenterology* 2016;150. 626-637 e627.
34. Пост-COVID-19: повреждение печени и желчевыводящих путей (часть 1) / И. А. Кляретская, Е. И. Стилиди, Е. В. Максимова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2023. – № 2. – С. 23-30.

Саркоидоз органов дыхания и артериальная гипертензия: точки соприкосновения

К.Н. Бородий, Н.Е. Моногарова, Н.В. Момот, А.А. Зейналова

Sarcoidosis of the respiratory system and arterial hypertension: points of contact

K.N. Borodiy, N.E. Monogarova, N.V. Momot, A.A. Zeinalova

ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, кафедра факультетской терапии им. А.Я. Губергрица; Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение Минздрава Донецкой Народной Республики, г. Донецк

Ключевые слова: саркоидоз, артериальная гипертензия, коморбидность, патогенез

Резюме

Саркоидоз органов дыхания и артериальная гипертензия: точки соприкосновения

К.Н. Бородий, Н.Е. Моногарова, Н.В. Момот, А.А. Зейналова

На сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о том, что больные саркоидозом подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, из которых наиболее распространенным считается артериальная гипертензия (АГ). Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что наличие АГ утяжеляет состояние больных саркоидозом и способствует повышению риска развития жизнеугрожающих событий. Известно, что в развитии и прогрессировании как саркоидоза, так и АГ принимают участие несколько общих патогенетических механизмов, кроме того, у больных саркоидозом задействуются механизмы, которые характерны именно для данного интерстициального заболевания. Имеются данные, свидетельствующие о том, что при саркоидозе на фоне нарушения бронхиальной проходимости происходит активация симпатoadреналовой системы, сопряженная с рядом неблагоприятных эффектов, в число которых входят гемодинамические нарушения, включая вазоконстрикцию, и трофические, заключающиеся в индукции, последующей стимуляции ремоделирования сердечно-сосудистой системы и в развитии эндотелиальной дисфункции. С точки зрения патогенетической взаимосвязи саркоидоза и АГ представляет интерес и факт усиленной выработки клетками гранулем ангиотензинпревращающего фермента, участвующего в регуляции артериального давления. Также развитию АГ у больных с активным саркоидозом может способствовать повышение уровня эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором. Все это указывает на важность тщательного изучения вопросов взаимосвязи саркоидоза и АГ с целью стратификации кардиоваскулярного риска и оптимизации тактики ведения данной категории пациентов.

Ключевые слова: саркоидоз, артериальная гипертензия, коморбидность, патогенез.

Бородий Ксения Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5585-1572>. Email: ksunka0101@yandex.ru

Моногарова Надежда Егоровна, доктор медицинских наук, зав. кафедрой факультетской терапии им. А.Я. Губергрица. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3634-6895>. Email: monogarova.nadezhda@yandex.ru

Момот Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Донецкого клинического территориального медицинского объединения МЗ ДНР. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9725-5842>. Email: kaf_vnutr_med@mail.ru

Зейналова Адила Адильовна, аспирант кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3583-213X>. Email: adilinka1911@mail.ru

Abstract

Sarcoidosis of the respiratory system and arterial hypertension: points of contact

K.N. Borodiy, N.E. Monogarova, N.V. Momot, A.A. Zeynalova

There is evidence that patients with sarcoidosis are at increased risk of developing cardiovascular diseases, of which arterial hypertension is considered the most common. Clinical observations indicate that the presence of hypertension aggravates the condition of patients with sarcoidosis and contributes to an increased risk of life-threatening events. It is known that several common pathogenetic mechanisms are involved in the development and progression of both sarcoidosis and hypertension, in addition, sarcoidosis patients have mechanisms that are specific to this interstitial disease. There is evidence that in sarcoidosis, activation of the sympathoadrenal system occurs as a result of impaired bronchial patency. This is associated with a number of adverse effects: hemodynamic disorders, including vasoconstriction, and trophic ones, consisting in induction, subsequent stimulation of remodeling of the cardiovascular system and the development of endothelial dysfunction. From the point of view of the pathogenetic relationship between sarcoidosis and hypertension, the fact of increased production by granule cells of an angiotensin-converting enzyme involved in the regulation of blood pressure is also of interest. Also, the development of hypertension in patients with active sarcoidosis may be facilitated by an increase in the level of endothelin-1, which is a powerful vasoconstrictor. All this indicates the importance of a thorough study of the relationship between sarcoidosis and hypertension in order to stratify cardiovascular risk and optimize management tactics for this category of patients.

Key words: sarcoidosis, arterial hypertension, comorbidity, pathogenesis.

Саркоидоз, несмотря на значительные достижения современной медицины, до настоящего времени является «темной лошадкой», заболеванием, диагностика и лечение которого сопряжены с целым рядом проблем, дополнительно усугубляющихся в разрезе коморбидности. При этом информация о взаимосвязи саркоидоза и сопутствующей патологии все еще остается весьма скудной [1].

На сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о том, что больные саркоидозом подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, из которых наиболее распространенным считается артериальная гипертензия (АГ). Согласно проведенным исследованиям, АГ, способная длительное время протекать бессимптомно, обнаруживается у 15,6-28,8% больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов [2, 3]. В свою очередь саркоидоз, клинические признаки которого неспецифичны, у 35% больных выявляется случайно при проведении планового рентгенологического обследования [4]. Принимая во внимание вышесказанное, а также тот факт, что наличие АГ утяжеляет состояние больных саркоидозом и способствует повышению риска развития жизнеугрожающих событий [2, 5], взаимосвязи этих заболеваний необходимо уделить особое внимание.

Известно, что в развитии и прогрессировании как саркоидоза, так и АГ принимают участие несколько общих патогенетических механизмов, в число которых можно включить системный воспалительный ответ, эндотелиальную дисфункцию, гипоксическую вазоконстрикцию и ремоделирование сосудистого русла [6]. Помимо этого, у больных саркоидозом задействуются механизмы, которые характерны именно для данного интерстициального

заболевания. Речь идет о сосудистой васкулопатии вследствие гранулематозного поражения сосудов, облитерации микроциркуляторного русла, обусловленной паренхиматозным фиброзом, и внешней компрессии кровеносных сосудов увеличенными лимфатическими узлами [7].

В 2013 г. М. Лебедевой и соавт. [5] были представлены результаты исследования, в котором приняли участие 169 больных с морфологически подтвержденным саркоидозом. В 62,7% случаев было выявлено нарушение регуляции АД; стойкое его повышение, соответствующее I или II степени АГ, было отмечено у 37,9% пациентов. Наибольшая частота АГ регистрировалась у больных в активной фазе саркоидоза хронического течения с внелегочными проявлениями, наименьшая – в неактивной фазе хронического саркоидоза продолжительностью > 12 месяцев в отсутствие внелегочных проявлений заболевания.

А.В. Медведев и соавт. [6] в своей работе (2022 г.) подчеркивают необходимость градации кардиоваскулярного риска у пациентов с саркоидозом, протекающим в сочетании с АГ. Авторы акцентируют внимание на том, что уровень АД, безусловно, – важный, но отнюдь не единственный фактор, который определяет тяжесть АГ у больных саркоидозом, дальнейший прогноз и индивидуальную тактику лечения легочного и сосудистого заболеваний. В данном исследовании приняли участие 94 пациента с саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов, которые в зависимости от наличия / отсутствия АГ были разделены на две группы. В обеих группах оценивали факторы риска развития АГ и их влияние на стратификацию общего сосудистого риска с помощью индекса SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), который у коморбидных пациентов

оказался достоверно выше, чем у больных саркоидозом без сопутствующей АГ. Было отмечено, что у пациентов с саркоидозом и АГ отмечается высокая вариабельность электрической активности сердца с увеличением частоты сердечных сокращений, что может быть обусловлено активацией симпатoadrenalовой системы на фоне нарушения бронхиальной проходимости.

Следует отметить, что при саркоидозе бронхиальная обструкция – достаточно неоднородное состояние. Она может быть результатом сужения просвета бронхиального дерева в случае образования гранулем непосредственно в мелких бронхах, а также следствием компрессии бронхов увеличенными внутригрудными узлами или деформации и рубцового фиброза бронхов [8]. Согласно имеющимся данным, в среднем у 20% больных саркоидозом, прежде всего при хроническом рецидивирующем течении заболевания, выявляются признаки обструкции на дистальном участке бронхиального дерева. Последние подтверждаются изменениями показателей мгновенных объемных скоростей на уровне 50% и 75% объема форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) кривой поток – объем форсированного выдоха (МОС50 и МОС75, соответственно) при нормальных показателях объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и индекса Тиффно (ОФВ₁/ ЖЕЛ) [9, 10].

Наиболее тонким методом оценки респираторной функции у больных саркоидозом, по мнению ученых, является определение показателя диффузии монооксида углерода (DLCO) [11]. Проводя корреляцию уровня DLCO с показателями спирометрии и бодиплетизмографии, исследователи высказали предположение, что снижение DLCO у пациентов с саркоидозом может быть следствием обструкции на дистальном участке бронхиального дерева, а также и рестриктивных нарушений, обусловленных фиброзом [12]. Таким образом, уменьшение данного показателя возможно у пациентов с саркоидозом при наличии как минимальных изменений на рентгенограмме – прикорневой аденопатии (I стадия саркоидоза), так и в тяжелых случаях, на стадии необратимых фибротических изменений.

А.В. Медведев и соавт. в своем исследовании отметили, что DLCO была снижена у больных саркоидозом вне зависимости от наличия / отсутствия АГ. В то же время у коморбидных пациентов наблюдалась тенденция большего уменьшения этого показателя, в связи с чем авторами было высказано предположение, что снижение DLCO обусловлено нарушением микроциркуляции альвеолярно-капиллярной мембраны и ухудшением диффузии газов через нее на фоне гиперплазии гладкомышечных клеток, уплотнения субэндокардиального слоя сосудов и, следовательно, изменения эластических свойств сосудистой стенки [6].

Согласно клиническим наблюдениям, описанные выше функциональные нарушения у больных саркоидозом органов дыхания нередко сочетаются с

гипоксемией [13], в условиях которой, как известно, возрастает активность симпатoadrenalовой системы. Связанные с этим гиперкатехолемиа, периферическая симпатическая вазоконстрикция и рост периферического сопротивления усиливают проявления АГ, замыкая тем самым порочный круг гемодинамических нарушений [14]. При этом гиперсимпатикотония даже независимо от повышения артериального давления приводит к развитию и прогрессированию поражения органов-мишеней. Длительная активация симпатической нервной системы сопряжена с рядом неблагоприятных эффектов, среди которых особенно следует выделить гемодинамические, в число которых входит вазоконстрикция, и трофические, заключающиеся в индукции и последующей стимуляции ремоделирования сердечно-сосудистой системы, а также в развитии эндотелиальной дисфункции. Кроме того, симпатическая стимуляция обуславливает метаболические изменения, в том числе: формирование инсулинорезистентности, гиперинсулинемию, нарушения липидного обмена [15]. С аналогичными нежелательными эффектами, утяжеляющими течение АГ у больных саркоидозом, связана и стероидная терапия [16].

Говоря о патогенетической взаимосвязи саркоидоза и АГ, нельзя не остановиться и на роли ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который в норме продуцируется клетками слизистой оболочки легких, почек, сосудов и выполняет несколько важных функций, в том числе участвует в регуляции АД: деактивирует брадикинин, обладающий сосудорасширяющими свойствами, и катализирует расщепление ангиотензина I до ангиотензина II, который является мощным вазоконстриктором [17]. При саркоидозе АПФ усиленно вырабатывается эпителиоидными клетками, образующимися из гиперактивированных провоспалительными цитокинами макрофагов и составляющими основную массу гранулемы [18]. Поэтому закономерно, что при этом заболевании уровень АПФ в крови коррелирует с активностью и распространенностью патологического процесса [19] и, следовательно, может при определенных условиях способствовать повышению АД.

Еще один вазоконстриктор, участвующий в развитии АГ и сердечно-сосудистых осложнений – эндотелин-1 (ЭТ-1). Интересен тот факт, что в базовых количествах ЭТ-1 активирует В1-рецепторы эндотелия, тем самым индуцируя высвобождение факторов релаксации, а в более высоких концентрациях – активирует рецепторы типа А и В2, которые расположены на гладкомышечных клетках, что провоцирует развитие стойкого сосудистого спазма и способствует пролиферации средней оболочки мелких артерий [20]. К настоящему времени есть свидетельства того, что при активном саркоидозе повышается уровень ЭТ-1 в крови [21, 22], что может способствовать развитию у этих пациентов АГ.

Таким образом, становится очевидным, что на

личие у пациента саркоидоза органов дыхания и АГ может быть обусловлено не только широкой распространенностью этих заболеваний в популяции, но и целым рядом патогенетических аспектов, что, безусловно, требует дальнейшего изучения. Более глубокие познания в плане взаимосвязи саркоидоза и АГ позволят стратифицировать кардиоваскулярный риск и оптимизировать тактику ведения данной категории пациентов.

Литература

1. Tana C., Drent M., Nunes H., et al. Comorbidities of sarcoidosis. *Ann. Med.* 2022;54(1):1014-1035. DOI: 10.1080/07853890.2022.2063375.
2. Mahmoud A.R., Dahi A., Dibas M., et al. Association between sarcoidosis and cardiovascular comorbidity: systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2020;49(5): 512-517. DOI: 10.1016/j.brlng.2020.03.013.
3. Jaiswal V., Peng Ang S., Sarfaraz Z., et al. Association between sarcoidosis and cardiovascular Outcomes: A systematic review and Meta-analysis. *Int. J. Cardiol. Heart. Vasc.* 2022;41:101073. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.101073.
4. Болотова Е.В., Шульженко А.В., Порханов В.А. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе. *Пульмонология*. 2015;25(1): 41-44.
5. Лебедева М., Попова Е., Пономарев А. и соавт. Артериальная гипертензия у больных саркоидозом // *Врач*. 2013;24(9):66-68.
6. Медведев А.В., Абукиров А.Ф., Мазаева А.А. и соавт. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных саркоидозом легких и артериальной гипертензией. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(49):6-14. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-49-6-14.
7. Bandyopadhyay D., Humbert M. Update on pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. *Kurr. Opin. Pulm. Med.* 2020;26(5):582-590. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000701.
8. Евфимьевский В.П., Романов В.В., Нефедов П.Б. Клиническое применение результатов исследования механики дыхания у больных саркоидозом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1982;4:38-40.
9. Турлай Е.А. Особенности функции внешнего дыхания у больных саркоидозом легких. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2006;26(4):172-174.
10. Patterson K.C., Chen E.S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest*. 2018;153(6):1432-1442. DOI: 10.1016/j.chest.2017.11.030.
11. Савушкина О.П., Антипушина Д.Н., Зайцев А.А. Роль комплексного исследования респираторной функции в выявлении вентилиционно-диффузионных нарушений у больных саркоидозом органов дыхания в многопрофильном военном стационаре. *Пульмонология*. 2015;1:82-85. DOI:10.18093/0869-0189-2015-25-1-82-85.
12. Laohaburanaki P., Clan A. Obstructive sarcoidosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 25(2):115-130. DOI: 10.1385/CRLAI:25:2:115.
13. Landi C., Carleo A., Cillis G., et al. Sarcoidosis: proteomics and new perspectives for improving personalized medicine. *Expert. Rev. Proteomics*. 2018;15(10):829-835. DOI: 10.1080/14789450.2018.1528148.
14. Ricci F., Mantini C., Bianco F., et al. Multimodal approach to cardiac imaging in heart sarcoidosis. *Curr. Med. Imaging Rev.* 2019;15(1):10-20. DOI: 10.2174/1573405614666180522074320.
15. Сафарян А. С., Саргсян В. Д. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2693. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2693.
16. Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Risk of cardiovascular disease among patients with sarcoidosis: a population-based retrospective cohort study, 1976-2013. *Eur. Respir. J.* 2017;49:1601290. DOI: 10.1183/13993003.01290-2016.
17. Налесник Е.О. Ангиотензинпревращающий фермент: хорошо знакомый незнакомец. Часть I. Артериальная гипертензия. 2023;29(4):353-370. DOI: 10.18705/1607-419X-2023-29-4-353-370.
18. Лазарева Н.М., Кудрявцев П.В., Баранова О.П. и соавт. Анализ субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови больных саркоидозом при разной степени активности заболевания. *Медицинская иммунология*. 2019;21(6):1081-1098.
19. Kabkonee S., Samadi K., Alai A., et al. Serum ACE level in sarcoidosis patients with typical and atypical HRCT manifestation. *Pol. J. Radiol.* 2016;81:458-461. DOI: 10.12659/PJR.897708.
20. Ибрагимова Х.П. Роль эндотелина-1 в патогенезе артериальной гипертензии и ее осложнений. *Клиническая геронтология*. 2017;1-2: 57-63.
21. Letizia C., Danese A., Reale M.G., et al. Plasma levels of endothelin-1 increase in patients with sarcoidosis and fall after disease remission. *Panminerva Med.* 2001;43: 257-261.
22. Reichenberger F., Schauer J., Kellner K., et al. Different expression of endothelin in the bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary diseases. *Lung*. 2001;179:163-174. Doi: 10.1007/s004080000058.

Изменения слюны у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (обзор литературы)

И.Г. Романенко, А.С. Халилова, О.Ю. Полещук, Д.Ю. Крючков, А.А. Джерелей, О.Н. Крючкова

Changes in saliva in patients with inflammatory bowel diseases (literature review)

I.G. Romanenko, A.S. Khalilova, O.Yu. Poleshchuk, D.Yu. Kryuchkov, A.A. Dzherelei, O.N. Kryuchkova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, ВЗК, язвенный колит, болезнь Крона, слюна, маркеры ВЗК.

Резюме

Изменения слюны у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (обзор литературы)

И.Г. Романенко, А.С. Халилова, О.Ю. Полещук, Д.Ю. Крючков, А.А. Джерелей, О.Н. Крючкова

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это группа хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, от которых страдают миллионы людей во всем мире. Несмотря на многочисленные исследования, точные этиология и патогенез заболеваний этой группы остается неизвестными. У пациентов с самыми распространенными воспалительными заболеваниями кишечника – болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) – часто имеются специфические проявления во рту, включающие поражение слизистой оболочки, которое может быть и первым симптомом ВЗК. Однако, кроме изменений слизистой, также выявляются вариабельные изменения показателей ротовой жидкости: концентрации в слюне провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, маркеров окислительного и нитрозативного стрессов, концентрации продуктов перекисного окисления липидов и т. д. Благодаря анализу иммунологических

Романенко Инесса Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского. Контактная информация: [mail: romanenko-inessa@mail.ru](mailto:romanenko-inessa@mail.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Халилова Арзы Сервер кызы – студентка 5-го курса стоматологического факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского. Контактная информация: [mail: arzykhalilova@gmail.com](mailto:arzykhalilova@gmail.com), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Полещук Ольга Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского. Контактная информация: [mail: pol.o.u@inbox.ru](mailto:pol.o.u@inbox.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Крючков Дмитрий Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского. Контактная информация: [mail: dmitri.kryuchkov@mail.ru](mailto:dmitri.kryuchkov@mail.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Джерелей Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского. Контактная информация: [mail: andru2605@mail.ru](mailto:andru2605@mail.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, ОТКЗ Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Крючкова Ольга Николаевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт 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, Corpulmo@yandex.ru

биомаркеров в слюне пациентов с ВЗК исследователями выявлены более высокий уровень многих воспалительных цитокинов, а также иммуноглобулина А, IL-1 β и IL-8, и более низкий уровень лизоцима в сравнении с контрольными группами, что свидетельствует о том, что в полости рта пациентов запускаются воспалительные реакции. Колебания концентрации цитокинов и других биологически активных соединений в слюне непосредственно влияют на здоровье полости рта, а также являются маркерами развития ВЗК у пациента.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, ВЗК, язвенный колит, болезнь Крона, слюна, маркеры ВЗК.

Abstract

Changes in saliva in patients with inflammatory bowel diseases (literature review)

I.G. Romanenko, A.S. Khalilova, O.Yu. Poleshchuk, D.Yu. Kryuchkov, A.A. Dzherelei, O.N. Kryuchkova

Inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract that affect millions of people worldwide. Despite numerous studies, the exact etiology and pathogenesis of diseases in this group remains unknown. Patients with the most common inflammatory bowel diseases, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), often have specific oral manifestations that include mucosal lesions, which may be the first symptom of IBD. However, in addition to mucosal changes, variability in oral fluid parameters is also detected: concentration in saliva of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins, markers of oxidative and nitrosative stress, concentration of lipid peroxidation products, etc. Through the researchers' analysis of immunologic biomarkers, higher levels of many inflammatory cytokines, as well as immunoglobulin A, IL-1 β and IL-8, and lower levels of lysozyme were found in the saliva of patients with IBD compared to control groups, indicating that inflammatory reactions are triggered in the oral cavity of patients. Variations in the concentration of cytokines and other bioactive compounds in saliva have a direct impact on oral health and are also markers of a patient's development of IBD.

Key words: inflammatory bowel diseases, IBD, Crohn's disease, ulcerative colitis, saliva, IBD markers.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это группа хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, от которых страдают миллионы людей во всем мире [1]. Несмотря на многочисленные исследования, точные этиология и патогенез заболеваний этой группы остается неизвестными. Потенциальные факторы риска включают в себя генетическую предрасположенность, условия окружающей среды и дисфункцию иммунной системы. Основными формами ВЗК являются болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). Хотя трансмуральное воспаление при БК может затрагивать любой участок желудочно-кишечного тракта от ротовой полости до прямой кишки, чаще всего оно возникает в терминальном отделе подвздошной кишки или в толстом кишечнике. В отличие от БК, ЯК обычно затрагивает только толстую кишку и ограничивается поражением слизистой оболочки [2]. ВЗК в активной стадии могут проявляться такими симптомами, как хроническая диарея, боль в животе, потеря веса, лихорадка или даже сопровождаться тяжелыми гнойными осложнениями, например, кишечные свищи или внутрибрюшной абсцесс [3]. Диагноз подтверждается на основании эндоскопии и гистологического исследования биоптата воспаленной слизистой оболочки. У пациентов с ВЗК могут встречаться специфические поражения слизистой оболочки рта (например, при БК рельеф слизистой

рта может приобретать вид «булыжной мостовой», «метки» на слизистой или глубокие линейные язвы, а при ЯК – вегетирующий пиостоматит и т. д.) или неспецифические, такие как афтозный стоматит, ангулярный хейлит или атрофический глоссит и др. [4, 5].

Поскольку слюнные железы являются частью челюстно-лицевой области и важным звеном для работы пищеварительной системы, оценка их секрета (слюны) и ротовой жидкости вообще проводилась во многих исследованиях. Разными учёными изучались маркёры окислительного стресса, провоспалительные цитокины и динамика изменения их концентраций в слюне при различных патологиях, в т.ч. и у пациентов с ВЗК.

Окислительный стресс отражает дисбаланс между избыточным образованием свободных радикалов кислорода и недостаточной активностью антиоксидантов, что может привести к альтерации клеток и тканей. Среди наиболее важных антиоксидантных компонентов слюны следует отметить мочевую кислоту, альбумин и трансферрин. Они играют ключевую роль, уничтожая свободные радикалы кислорода (например, пероксильные или гидроксильные) или связываясь с такими ионами, как железо и медь, которые способствуют окислительному повреждению [5]. Кроме того, основными внутриклеточными антиоксидантами являются супероксиддисмутаза, глутатион и каталаза [6, 7].

Исследование Jahanshahi и соавт. (2004) [8] стало одним из первых, оценивающих показатели окислительного и нитрозативного стресса слюны у пациентов с ВЗК. Было выявлено, что антиоксидантная способность слюны больных БК была значительно ниже по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, в этой группе значительно увеличилась концентрация продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в слюне. В отличие от этого, уровень ионов-окислителей и продуктов перекисного окисления липидов в слюне у пациентов с ЯК был в норме. При БК некоторые органы, в том числе слюнные железы, подвергаются оксидативному стрессу в результате хронического воспаления. Анализ нитрозативного стресса показал значительное повышение уровня NO в слюне пациентов как с БК, так и с ЯК по сравнению с контрольной группой, что подтверждает теорию о том, что выработка NO может быть возможным этиологическим фактором этих заболеваний, поскольку может вызывать повреждение эпителия и слизистой оболочки [5, 8].

В исследовании Szczeklik и соавт. (2018) [9] изучалась диагностическая ценность отдельных маркеров окислительного стресса в слюне и сыворотке крови у пациентов с СД (с активной и неактивной формой заболевания). Определялись уровень такого продукта ПОЛ как малондиальдегид (МДА) и общая антиоксидантная способность по (FRAP – ferric reducing antioxidant power, железовосстанавливающая способность плазмы). Уровень МДА в слюне был выше, чем в сыворотке. Уровень FRAP в слюне был ниже у пациентов с БК, но не значительно, и различий в зависимости от активности заболевания не было. В этом исследовании выявились значимые ассоциации между повышенным уровнем МДА и клиническими симптомами тяжести заболевания, что позволило предположить, что он может быть ценным маркером для ранней диагностики БК [5, 9].

Цитокины являются маркерами множества патологических процессов в организме, поскольку играют важную роль в развитии воспалительного процесса. Однако исследование цитокинов слюны как биомаркеров воспалительных процессов у больных ВЗК широко не распространено. Ограничение применения такого метода может быть связано с тем, что пациенты с ВЗК лечатся противовоспалительными препаратами (такими как аминосалицилаты, тиопурины или глюкокортикоиды), что влияет на концентрацию цитокинов [5].

Было выявлено, что в слюне пациентов с ВЗК был обнаружен повышенный уровень интерлейкина-6 (IL-6, ИЛ-6), что указывает на то, что общее поражение желудочно-кишечного тракта распространяется и на полость рта. IL-6, по-видимому, играет важную роль в регуляции хронического воспалительного процесса при ВЗК. Считается, что избыточная продукция IL-6 иммунокомпетентными клетками способствует развитию воспалительного процесса. Пациенты с БК и ЯК имеют более высокие концен-

трации IL-6 в слюне по сравнению с плазмой. Это может указывать на то, что воспалительный процесс в кишечнике вызывает повышение концентрации IL-6 в слюне, поскольку клетки, вырабатывающие слюну, в значительной степени вовлечены в функции пищеварительного тракта, подверженно-го воспалению. Поэтому определение концентрации IL-6 слюны может быть удобным инструментом для мониторинга активности и прогрессирования заболевания [5, 10, 11, 12].

Szczeklik и соавт. (2012) изучали, связаны ли изменения концентраций отдельных провоспалительных цитокинов (таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в слюне с активностью и распространенностью поражений полости рта у пациентов с БК. Выявилось, что скорость слюноотделения не различалась между группами пациентов с активной формой БК, пациентов с БК в ремиссии и контрольной группой и не коррелировала с распространенностью оральных проявлений в обеих группах с БК. ИФА-анализ показал значительное повышение уровня IL-1 β , IL-6 и TNF- α в слюне у пациентов с активной формой БК. Также были выявлены положительные корреляции между повышенными концентрациями IL-6 и TNF- α в слюне и распространенностью специфических поражений полости рта у больных с активной формой БК, в то время как для IL-1 β такой связи не наблюдалось. Исследователи предположили, что причиной такого результата может быть антагонистическое влияние препаратов для лечения БК на выделение IL-1 β . Таким образом изменения концентрации провоспалительных цитокинов в слюне могут быть биомаркерами активности БК. Возможно, возникновение оральных проявлений у пациентов с активной формой ВЗК может быть результатом изменения активности и концентрации цитокинов во всем ЖКТ, включая полость рта [5, 13, 14].

Rezaie и соавт. (2006, 2007) исследовали уровень TGF- β 1 у пациентов с ВЗК. Хотя концентрация TGF- β 1 была значительно повышена у пациентов с БК по сравнению с контрольной группой, она не коррелировала с активностью основного заболевания или маркерами оксидативного стресса в слюне. Более того, у пациентов с ЯК также наблюдалось значительное повышение уровня TGF- β 1 в слюне без какой-либо связи с активностью заболевания. Считается, что повышение уровня TGF- β 1 связано с защитной стимуляцией дифференцировки эпителиальных клеток и репаративным механизмом восстановления поврежденной слизистой [14, 15, 16].

Кроме того, результаты исследований показали более высокие концентрации TNF- α и IL-6, а также уровни соотношения IL-6/TGF- β и IL-17/TGF- β и в сыворотке крови у пациентов с БК по сравнению с пациентами с ЯК, что указывает на преобладание провоспалительного Th-1 и Th-17 иммунного ответа при БК [14, 19]. Вопрос корреляции показателей уровня цитокинов и других биомаркеров в слюне и в сыворотке крови является одним из актуальных для изучения.

Интересна также связь дисбиотических изменений с изменениями концентрации цитокинов в слюне. Исследование Said и др. (2014) [17] показало, что дисбиоз полости рта был тесно связан с повышением уровня провоспалительных цитокинов и снижением уровня лизоцима в слюне пациентов с ВЗК. Концентрация IL-6, IL-8 и MCP-1 в слюне была значительно выше у пациентов с ЯК, а TNF- α – у пациентов с БК. Кроме того, в слюне обеих групп были обнаружены значительно повышенные уровни IL-1 β , IgA и LL37 (кателицидин). Кателицидины вырабатываются эпителиоцитами слизистой оболочки в ответ на инвазивную бактериальную инфекцию [18]. Уровень лизоцима в слюне пациентов с ВЗК был значительно снижен по сравнению со здоровыми людьми. При этом в некоторых исследованиях сообщалось о повышенном уровне фекального лизоцима у пациентов с ВЗК [5]. Изменения биомаркеров воспаления в слюне коррелировали с обилием четырех родов бактерий: *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella* и *Haemophilus*. Авторы предположили, что микробиота слюны может в определенной степени влиять на микробиоту желудочно-кишечного тракта [17].

Таким образом, благодаря анализу исследованиями иммунологических биомаркеров в слюне пациентов с ВЗК выявлены более высокий уровень многих воспалительных цитокинов, а также иммуноглобулина A, IL-1 β и IL-8, и более низкий уровень лизоцима в сравнении с контрольными группами, что свидетельствует о том, что в полости рта пациентов запускаются воспалительные реакции. С другой стороны, у пациентов с ВЗК также наблюдаются аутоиммунные изменения, затрагивающие малые слюнные железы, что приводит к сухости во рту. Это также приводит к значительному снижению уровня лизоцима в слюне по сравнению со здоровыми людьми [4, 10, 17].

У пациентов с БК часто наблюдаются аутоиммунные изменения малых слюнных желез и ксеростомия [20]. Жалобы на сухость во рту, похожие на жалобы при сухом синдроме, на ксеростомию, похожую на наблюдаемую у трансплантированных пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, могут также сопровождать течение ВЗК [22]. Mills и др. (2003) [21] сообщили о случае пациента с БК, у которого характерные для этого заболевания гранулематозные поражения, вызвали разрыв экскреторного протока околоушной слюнной железы, что привело к образованию кожного свища. Хронические воспалительные процессы в околоушном протоке привели к частичной или полной обструкции протока и вызвали расширение протоков и образование кист, что может привести к формированию свища, открывающегося на поверхности кожи. Очевидно, что подобные изменения могут вызвать уменьшение саливации и сухость во рту у пациентов [4, 21]. Таким образом гранулематозное воспаление протоков слюнных желез может рассматриваться как одно из множества оральных прояв-

лений ВЗК (чаще БК) в активной форме. Также могут выявиться и множественные кистозные образования в подъязычной области с гранулематозным воспалением, с вовлечением в воспалительный процесс стенок протоков малых слюнных желез. В некоторых областях это поражение протоков сопровождается их разрывом и образованием мукоцеле. Это состояние необходимо дифференцировать от множественных гранулематозных воспалений в малых слюнных железах, известных как аллергический гранулематозный сиалоаденит [22].

Таким образом, слюна можно использовать как потенциальный материал для исследования биомаркеров для контроля активности и тяжести ВЗК, прогнозирования течения заболеваний. Показатели оксидативного и нитрозативного стресса, концентрация цитокинов и их изменения, возможность поражения слюнных желез и снижение скорости саливации и количества выделяемой слюны вследствие основного заболевания влияют на состояние стоматологического здоровья, поэтому требуют особого внимания у врача-стоматолога, особенно учитывая многочисленность иных проявлений ВЗК в полости рта.

Литература

1. Kaplan G.G. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;12:720-727. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
2. Kmieć Z. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 1998;46:143-155.
3. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O., Lemann M., Söderholm J., Colomb J.F., Danese S., D'Hoore A., Gassull M., Gomollón F., et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohns Colitis.* 2010;4:28-62. doi: 10.1016/j.jcrohns.2009.12.002.
4. Muhvić-Urek M., Tomac-Stojmenović M., Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2016;22:5655. doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5655.
5. Nijakowski K., Surdacka A. Salivary Biomarkers for Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Int J. Mol. Sci.* 2020;21(20):7477. Published 2020 Oct 10. doi:10.3390/ijms21207477.
6. Alzoghaibi M.A., Al-Mofleh I.A., Al-Jebreen A.M. Antioxidant activities for superoxide dismutase in patients with Crohn's disease. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2014;25:59-62. doi: 10.1515/jbcp-2013-0042.
7. Kruidenier L., Kuiper I., Lamers C.B.H.W., Verspaget H.W. Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: Semi-quantification, localization, and association with mucosal antioxidants. *J. Pathol.* 2003;201:28-36. doi: 10.1002/path.1409.
8. Jabansahi G., Motavasel V., Rezaie A., Hashtroudi A.A., Daryani N.E., Abdollahi M. Alterations in antioxidant power and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in saliva of patients with inflammatory bowel diseases. *Dig. Dis. Sci.* 2004;49:1752-1757. doi: 10.1007/s10620-004-9564-5.
9. Szczeklik K., Krzyściak W., Cibor D., Domagała-Rodacka R., Pytko-Polonińczyk J., Mach T., Owczarek D. Markers of lipid peroxidation and antioxidant status in the serum and saliva of patients with active Crohn disease. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2018;128:362-370.
10. Mortada, Ibrahim & Leone, Angelo & Gerges, Alice & Mortada, R & Matar, Charbel & Rizzo, Manfredi & Hajj Hussein, Inaya & Massaad-Massade, Liliane & Jurjus, Abdo. (2017). Oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Journal of biological regulators and homeostatic agents.* 31. 817-821.
11. Nielsen A.A., Nielsen J.N., Schmedes A., Brandlund I., Hey H. Saliva interleukin-6 in patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005;40:1444-1448. doi: 10.1080/00365520510023774.
12. Finamore A., Peluso I., Cauli O. Salivary Stress/Immunological Markers in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(22):8562. <https://doi.org/10.3390/ijms21228562>
13. Szczeklik K., Owczarek D., Pytko-Polonińczyk J., Kęsek B., Mach T.H. Proinflammatory cytokines in the saliva of patients with active and

non-active Crohn's disease. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2012;122:200-208. doi: 10.20452/pamm.1256.

14. Vasic M., Gajovic N., Brajkovic D., Jovanovic M., Zdravkovic N., & Kanjerac T. (2016). The relationship between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Central-European journal of immunology*, 41(3), 302-310. <https://doi.org/10.5114/ceji.2016.63131>

15. Rezaie A., Ghorbani F., Eshghork A., Zamani M.J., Dehghan G., Taghani B., Nikfar S., Mohammadirad A., Daryani N.E., Abdollahi M. Alterations in salivary antioxidants, nitric oxide, and transforming growth factor-beta 1 in relation to disease activity in Crohn's disease patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006;1091:110-122. doi: 10.1196/annals.1378.060.

16. Rezaie A., Khalaj S., Shabibkehani M., Nikfar S., Zamani M.J., Mohammadirad A., Daryani N.E., Abdollahi M. Study on the correlations among disease activity index and salivary transforming growth factor-beta 1 and nitric oxide in ulcerative colitis patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007;1095:305-314. doi: 10.1196/annals.1397.034.

17. Said H.S., Suda W., Nakagome S., Chinen H., Oshima K., Kim S., Kimura R., Iwaba A., Ishida H., Fujita J., et al. Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers. *DNA Res.* 2014;21:15-25. doi: 10.1093/dnares/dst037.

18. van Harten R.M., van Woudenberg E., van Dijk A., Haagsman H.P. Cathelicidins: Immunomodulatory antimicrobials. *Vaccines (Basel)* 2018;6:63. doi: 10.3390/vaccines6030063.

19. Zdravkovic ND, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, et al. Potential Dual Immunomodulatory Role of VEGF in Ulcerative Colitis and Colorectal Carcinoma. *Int J Med Sci.* 2014;11:936-947.

20. Katz J., Shenkman A., Stavropoulos F., Melzer E. Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Oral Dis.* 2003;9:34-40.

21. Mills CC, Amin M, Manisali M. Salivary duct fistula and recurrent buccal space infection: a complication of Crohn's disease. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1485-1487.

22. Katsanos K H., Torres J., Roda G., Brygo A., Delaporte E., & Colombel J. F. (2015). Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(1), 40-60. <https://doi.org/10.1111/lapt.13217>.

Стеноз сонных артерий как мультидисциплинарная проблема, консенсус российских экспертов

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

Carotid artery stenosis as a multidisciplinary problem, consensus of Russian experts

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

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: стеноз сонных артерий, ишемический инсульт, профилактика, диагностика, лечение

Резюме

Стеноз сонных артерий как мультидисциплинарная проблема, консенсус российских экспертов

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

Стенозы сонных артерий являются одним из наиболее частых проявлений системного атеросклероза. В лечении этого заболевания и его последствий могут быть использованы различные методы, что вызывает сложности при определении оптимальной тактики ведения пациентов. Согласительным документом, обобщающим опыт врачей различных специальностей, стал консенсус российских экспертов по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий 2022 г. Тактика лечения пациентов с признаками атеросклероза сонных артерий определяется степенью сужения просвета сонной артерии, наличием инсульта в анамнезе, артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической болезни почек, семейной гиперхолестеринемии, клинических проявлений других атеросклеротических заболеваний.

Оптимальная липидснижающая терапия с достижением целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с атеросклерозом сонных артерий достоверно снижает риск развития инсульта. Второй важнейшей задачей лечения пациентов с атеросклерозом сонных артерий является контроль артериального давления. Интенсивный контроль артериального давления с достижением целевого уровня менее 130/80 мм рт.ст. способствует достоверному снижению

Крючкова Ольга Николаевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт 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, Sogulmo@yandex.ru
Ицкова Елена Анатольевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт 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: Sogulmo@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», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, E-mail: Sogulmo@yandex.ru
Лутай Юлия Александровна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Sogulmo@yandex.ru
Костюкова Елена Андреевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт 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: Sogulmo@yandex.ru
Жукова Наталья Валериевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт 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: Sogulmo@yandex.ru

риска повторного инсульта. Пациентам со стенозом сонных артерий более 60%, перенесшим ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку мозга, а также пациентам с системными клиническими проявлениями атеросклероза, после реконструктивных операций на сонных артериях рекомендована длительная антитромботическая терапия.

Целесообразность хирургического лечения стеноза сонных артерий определяется наличием и тяжестью неврологической симптоматики и степенью стеноза. Предпочтительным методом является каротидная эндартерэктомия, в ряде случаев рекомендовано стентирование сонных артерий. Модификация образа жизни предполагает стандартные подходы для пациента высокого сердечно-сосудистого риска: отказ от курения, контроль массы тела, диета с ограничением животных жиров и соли, регулярные аэробные физические нагрузки.

Ключевые слова: стеноз сонных артерий, ишемический инсульт, профилактика, диагностика, лечение.

Abstract

Carotid artery stenosis as a multidisciplinary problem, consensus of Russian experts

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

Carotid artery stenosis is one of the most common manifestations of systemic atherosclerosis. Various methods can be used in the treatment of this disease and its consequences, which causes difficulties in determining the optimal patient management tactics. The consensus of Russian experts on the diagnosis and treatment of patients with carotid artery stenosis in 2022 became a consensus document summarizing the experience of doctors of various specialties. The tactics of treatment of patients with signs of atherosclerosis of the carotid arteries is determined by the degree of narrowing of the carotid artery lumen, the presence of a history of stroke, hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney disease, familial hypercholesterolemia, clinical manifestations of other atherosclerotic diseases.

Optimal lipid-lowering therapy with the achievement of target levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients with carotid artery atherosclerosis significantly reduces the risk of stroke. The second most important task of treating patients with atherosclerosis of the carotid arteries is to control blood pressure. Intensive blood pressure monitoring with a target level of less than 130/80 mmHg contributes to a significant reduction in the risk of recurrent stroke. Long-term antithrombotic therapy is recommended for patients with carotid artery stenosis of more than 60%, who have suffered an ischemic stroke or a transient ischemic attack of the brain, as well as patients with systemic clinical manifestations of atherosclerosis, after reconstructive operations on the carotid arteries.

The expediency of surgical treatment of carotid artery stenosis is determined by the presence and severity of neurological symptoms and the degree of stenosis. The preferred method is carotid endarterectomy, in some cases carotid artery stenting is recommended. Lifestyle modification involves standard approaches for a patient at high cardiovascular risk: smoking cessation, body weight control, a diet with restriction of animal fats and salt, regular aerobic exercise.

Key words: carotid artery stenosis, ischemic stroke, prevention, diagnosis, treatment.

Стенозы сонных артерий являются одним из наиболее частых проявлений системного атеросклероза. При этом распространенность гемодинамически значимых каротидных стенозов с сужением просвета сонной артерии более 50% в популяционных исследованиях достигает 6-11% у пожилых мужчин и 5-7% пожилых женщин [1]. Учитывая, что стеноз сонных артерий может явиться потенциальной основой для развития ишемического инсульта (ИИ) или транзиторной ишемической атаки мозга (ТИА), проблема профилактики, диагностики и выбора тактики лечения данной нозологии затрагивает сферу интересов врачей многих специальностей.

Проблема диагностики и лечения пациентов со стенозом сонных артерий рассматривается в целом ряде национальных и международных клинических рекомендаций и протоколов, которые отражают разные аспекты этого мультидисциплинарного за-

болевания и не всегда согласовываются друг с другом. Кроме того, в лечении этого заболевания и его последствий могут быть использованы различные методы, что вызывает сложности при определении оптимальной тактики ведения пациентов. В целом это потребовало создания согласительного документа, обобщающего опыт врачей различных специальностей (кардиологов, неврологов, сердечно-сосудистых хирургов, нейрохирургов и т.д.) в лечении данной категории пациентов.

Таким документом стал консенсус российских экспертов по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий 2022 г. В его создании участвовали эксперты и члены рабочей группы – специалисты сердечно-сосудистые хирурги, нейрохирурги, рентгенэндоваскулярные хирурги, кардиологи, неврологи, терапевты [2].

При обсуждении тактики лечения пациентов с признаками атеросклероза сонных артерий необ-

ходима оценка таких ведущих факторов риска, как степень сужения просвета сонной артерии, наличие ИИ или ТИА в анамнезе, клинические проявления других атеросклеротических заболеваний, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета или хронической болезни почек, семейной гиперхолестеринемии и таких привычек в образе жизни, как курение и употребление алкогольных напитков более 10 у.е. в неделю мужчинами или более 5 у.е. женщинами [2, 3, 4].

Для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) у бессимптомных пациентов старше 40 лет рекомендуется использование шкалы SCORE2 и SCORE2-OP, где на основании совокупного анализа таких ведущих факторов риска как пол, возраст, курение, уровень артериального давления (АД) и ХС-не ЛВП оценивается пяти- и десятилетний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Пациентам высокого риска по данным этих шкал особенно актуальна аускультация артерий шеи с целью выявления систолического шума, хотя этот метод объективного обследования является стандартным для всех взрослых пациентов [2, 5, 6].

Выполнение ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) сонных артерий не является рутинным скрининговым методом исследования. Его проведение целесообразно при наличии систолического шума по данным аускультации, а также у бессимптомных пациентов старше 50 лет при сочетании 2 и более из следующих факторов риска: артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, семейный анамнез с проявлениями атеросклероза у ближайших родственников в возрасте до 60 лет или перенесенного ИИ. При выявлении стеноза сонных артерий по данным обследования необходимо обратить внимание на наличие клинических признаков неврологического и когнитивного дефицита. В сложных диагностических случаях, а также при планировании стентирования сонных артерий могут быть использованы магнитно-резонансная ангиография (МРА) или мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКТА), а также рентгенконтрастная ангиография [2].

Оптимальная липидснижающая терапия с достижением целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов с атеросклерозом сонных артерий достоверно снижает риск развития ИИ и ТИА. Пациенты со стенозом сонных артерий 50% и более стратифицируются как пациенты очень высокого риска. Им рекомендована интенсивная терапия статинами с целью достижения уровня ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л, и, по меньшей мере, 50% его снижения, по сравнению с исходным. В случае недостаточной эффективности статина рекомендуется комбинация с эзетимибом. Более того, клинические рекомендации Российского кардиологического общества «Нарушения липидного обмена» 2023 г. пациентам очень высокого риска с исходным уровнем ХС ЛПНП более 4,0 ммоль/л рекомендуют двухкомпонентную терапию статином

и эзетимибом (преимущественно в составе фиксированных комбинаций) в качестве первого шага липидснижающей терапии. В том случае, когда не достигнут целевой уровень ХС ЛПНП комбинацией статина и эзетимиба, рекомендуется добавление ингибиторов PCSK9 [2, 7].

Пациенты, у которых, несмотря на оптимальную липидснижающую терапию, в течение 2 лет случается повторное острое сосудистое событие (не обязательно в одном и том же сосудистом бассейне) стратифицируются как пациенты экстремального риска. У них должна быть в дальнейшем использована трехкомпонентная липидснижающая терапия с достижением ХС ЛПНП менее 1,0 ммоль/л. Пациенты с признаками стеноза сонных артерий 25-49% рассматриваются как пациенты высокого риска, им также показана липидснижающая терапия, при необходимости комбинированная, позволяющая достичь уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и снижающая его как минимум на 50% по сравнению с исходным [2,7].

Второй важнейшей задачей лечения пациентов с атеросклерозом сонных артерий является контроль АД. Установлено, что повышение АД на каждые 10 мм рт.ст сопровождается увеличением риска инсульта на 30-45%, а снижение АД на 10 мм рт.ст. приводит к уменьшению риска инсульта на 33%. Причем, интенсивный контроль АД с достижением целевого уровня АД менее 130/80 мм рт.ст. способствует достоверному снижению риска повторного инсульта. В последней версии проекта клинических рекомендаций Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» целевой уровень АД менее 130/80 мм рт.ст. распространен на всех пациентов моложе 70 лет. Однако пациенты со стенозами сонных артерий могут стать исключением. Эти пациенты чаще, чем в общей популяции, плохо переносят снижение АД. Поэтому целевой уровень АД, особенно у пациентов старше 65 лет, определяется индивидуально, в зависимости от переносимости антигипертензивной терапии [2, 8, 9].

В острейшем периоде ишемического инсульта с целью снижения риска повторного инсульта рекомендуется возобновление антигипертензивной терапии при ТИА в первые сутки, и через несколько суток пациентам с ИИ. При проведении тромболитической терапии рекомендуется плавное снижение АД и поддержание его в течение ближайших суток на уровне менее 180/105 мм рт.ст., что способствует улучшению неврологического восстановления. Если тромболитическая терапия не проводится, рекомендуется снижение АД на 15% с достижением 180/100-105 мм рт.ст. пациентам с артериальной гипертензией в анамнезе и 160-180/90-100 мм рт.ст. остальным. Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА, в качестве первого шага используется двухкомпонентная терапия (ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина в комбинации с блокатором кальциевых каналов или тиазидным/

тиазидоподобным диуретиком) [2, 3, 8].

Пациентам со стенозом сонных артерий более 60% с целью снижения риска ИИ рекомендуется профилактическая антитромбоцитарная терапия с использованием ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 100 мг. Клопидогрел 75 мг или комбинация ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК 100 мг рекомендуется при условии низкого геморрагического риска нескольким категориям пациентов. Это пациенты, перенесшие некардиоэмболический инсульт или ТИА, с установленным диагнозом ИБС или других атеросклеротических заболеваний; пациенты с бессимптомным стенозом сонных артерий 60 и более % в сочетании с ИБС или другими формами атеросклероза; пациенты с ИБС или другими клиническими проявлениями атеросклероза после открытых и эндоваскулярных реконструктивных операций на сонных артериях [2, 3].

После перенесенного инсульта или ТИА постоянная антитромботическая терапия предполагает использование при кардиоэмболическом инсульте в большинстве случаев прямых оральных антикоагулянтов, а у пациентов с механическими протезами клапанов сердца антагониста витамина К. Пациентам, перенесшим атеротромботический инсульт, используются антиагрегантная терапия. Пациентам с некардиоэмболическим инсультом или ТИА высокого риска рекомендуется двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел и АСК) продолжительностью не менее 21 суток и не более 90 суток с последующим переходом на один антитромбоцитарный препарат. Пациентам со стенозами менее 60%, которые не имеют других показаний для антитромботической терапии, назначать антиагреганты не рекомендуется, т.к. риск кровотечений превышает преимущества использования этих препаратов для профилактики инсульта [2, 3, 10].

Целесообразность хирургического лечения стеноза сонных артерий определяется наличием и тяжестью неврологической симптоматики и степенью стеноза. У пациентов с бессимптомным стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) менее 60% и симптомным стенозом менее 50% хирургическое лечение не рекомендуется, т.к. риск инсульта в данной категории пациентов невысокий. Хирургическое лечение используется у пациентов с бессимптомным стенозом более 60% с целью профилактики инсульта и у пациентов с симптомным стенозом ВСА 50-99% с целью профилактики повторного инсульта. Предпочтительным методом является каротидная эндартерэктомия (КЭЭ). Пациентам, нуждающимся также в выполнении коронарного шунтирования, КЭЭ должна выполняться до или во время коронарного шунтирования, что позволяет снизить риск инсульта и смерти. В ряде случаев рекомендовано стентирование сонных артерий. Это пациенты с перенесенным ранее облучением области шеи, больные с рестенозом после КЭЭ, а также больные с атеросклеротическим поражением внутричерепных отделов ВСА [2, 11, 12].

После выполнения КЭЭ рекомендуется ограничение тяжелых физических нагрузок в течение 2-3 недель. Такие пациенты подлежат диспансерному наблюдению врачом-кардиологом с контрольным ультразвуковым исследованием сонных артерий через 3, 6 и 12 месяцев, в последующем 1 раз в год. Также диспансерному наблюдению врачом-кардиологом подлежат пациенты со стенозом более 40% в сочетании с ИБС или атеросклерозом периферических артерий. В случае отсутствия ИБС и атеросклеротических поражений периферических артерий пациенты со стенозом ВСА более 40% наблюдаются терапевтом. После ИИ или ТИА рекомендуется в течение ближайших двух лет диспансерное наблюдение врачом-неврологом.

В рамках диспансерного наблюдения должны контролироваться следующие показатели:

- вес (индекс массы тела)
- окружность талии
- частота сердечных сокращений
- общетерапевтический биохимический анализ крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации
- клинический анализ крови
- Лпнп
- электрокардиография
- УЗДС брахиоцефальных артерий

Модификация образа жизни предполагает стандартные подходы для пациента высокого сердечно-сосудистого риска: отказ от курения, контроль массы тела, диета с ограничением животных жиров и при наличии артериальной гипертензии – соли, аэробные физические нагрузки не менее 30 минут в день с постепенным увеличением их интенсивности [1, 2, 13].

Литература

1. Mosso M, Baumgartner RW. Karotisstenose: Epidemiologie und Symptomatologie [Carotid stenosis: epidemiology and symptomatology (see comment)]. *Schweiz Med Wochenschr.* 2000;130 (35): 1226-30
2. Чернявский М.А., Протога О.Б., Янишевский С.Н. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):76-86
3. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации 2021. Всероссийское общество неврологов. 2021. Доступно по: http://disuria.ru/_ld/11/1106_ker21G45G46163MZ.pdf
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal.* 2013;34(45):3478-90
5. 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.
6. 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.
7. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Доступно по: scardio.ru/content/Guidelines/KR_NLO_2023.pdf.
8. 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.

9. Кардиоваскулярная профилактика. Клинические рекомендации 2022. Российское кардиологическое общество. Национальное общество профилактической кардиологии. Доступно по: https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovascular_profilaktika_2022.pdf.

10. Фокин А. А., Трейгер Г. А. Новые возможности антитромботической терапии, улучшающие прогноз у пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(2):16-22.

11. Psychogios M, Brehm A, Lopez-Cancio E, et al. European Stroke Organisation guidelines on treatment of patients with intracranial atherosclerotic disease. *Eur Stroke J*. 2022;7(3):III-IV.

12. Bonati LH, Kakko S, Berkefeld J, et al. European Stroke Organisation guideline on endarterectomy and stenting for carotid artery stenosis. *European Stroke Journal*. 2021;6(2):I-XLVII.

13. Аранкина О. М., Карамнова Н. С., Концевая А. В. и др. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2952.

Необходимость применения витамина Д у женщин репродуктивного возраста и беременных (часть 2)

Н.В. Жукова, О.П. Миклин, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова

The need for vitamin D use in women of reproductive age and pregnant women (part 2)

N.V. Zhukova, O.P. Miklin, E.A. Kostyukova, Yu.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И.Гергиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: витамин Д, гестация, бесплодие, эмбриогенез

Резюме.

Необходимость применения витамина Д у женщин репродуктивного возраста и беременных (часть 2)

Н.В. Жукова, О.П. Миклин, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова

Течение физиологической беременности обеспечивается множеством взаимодополняющих факторов. Так, недостаточность в одном из звеньев метаболической сети способствует развитию дисбаланса в работе всего организма, обеспечивающего рост и развитие эмбриона с первых дней гестации. Доказано, что витамин D может выступать в качестве иммунного регулятора во время имплантации, оказывая протективное действие при пролонгировании беременности. Недостаток же витамина Д в крови может быть ассоциирован с риском развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии, плацентарной недостаточности, низкой массой тела при рождении, может быть фактором риска преждевременных родов и бактериальных инфекций. Исследования среди женщин, которым проводили процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), показали, что витамин D улучшает имплантационную способность эндометрия (способность яйцеклетки/эмбриона внедриться в матку для дальнейшего развития). В частности, кальцитриол (активная форма витамина D) обладает противовоспалительными характеристиками, проявляющимися на поверхности соприкосновения материнских и плодных тканей.

Abstract

The need for vitamin D use in women of reproductive age and pregnant women

Жукова Наталья Валериевна, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Гергиевского» 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

Миклин Олег Петрович, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Гергиевского, г. Симферополь, Доцент, кандидат медицинских наук, Кафедра акушерства и гинекологии № 1, e-mail miklin-o@mail.ru

Костюкова Елена Андреевна, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Гергиевского» 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

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

Крючкова Ольга Николаевна, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Гергиевского» 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, CoRpulmo@yandex.ru

Ицкова Елена Анатольевна, ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Гергиевского» 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

(part 2).

N.V. Zhukova, O.P. Miklin, E.A. Kostyukova, Yu.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova

The course of physiological pregnancy is ensured by many complementary factors. Thus, insufficiency in one of the links of the metabolic network contributes to the development of an imbalance in the functioning of the entire organism, ensuring the growth and development of the embryo from the first days of gestation. It has been proven that vitamin D can act as an immune regulator during implantation, providing a protective effect during pregnancy prolongation. A lack of vitamin D in the blood may be associated with the risk of developing gestational diabetes mellitus, preeclampsia, placental insufficiency, low birth weight, and may be a risk factor for premature birth and bacterial infections. Research among women undergoing in vitro fertilization (IVF) procedures has shown that vitamin D improves endometrial implantation capacity (the ability of an egg/embryo to implant itself in the uterus for further development). In particular, calcitriol (the active form of vitamin D) has anti-inflammatory characteristics that appear at the interface between maternal and fetal tissues.

Key words: vitamin D, gestation, infertility, embryogenesis.

Дефицит витамина Д принято рассматривать с позиции нарушения остеосинтеза, нарушений иммунитета, важности для опорно-двигательного аппарата [1], но не стоит забывать о том, что в основе патологических изменений сперматогенеза, гипогонадизма [2], снижении фолликулярного резерва, нарушении углеводного обмена, патологической прибавки веса также находится дефицит витамина Д.

Витамин Д не является витамином в общепринятом понимании, так как в виде предшественников поступает в организм и становится активной формой после процессов гидроксилирования в кератиноцитах кожи и хиломикронах тонкого кишечника [3] и превращения в кальцидол, кальцитриол. Эффект его действия опосредован через рецептор, фактор транскрипции – ген VDR [4], находящийся в тканях репродуктивной системы женщин, и при делеции которого замечена гонадная недостаточность. Подтверждена роль витамина Д в синтезе эстрадиола и прогестерона, недостаток витамина Д, находится в основании пирамиды гиперандрогенных нарушений и нарушений пролиферации эндометрия [5].

Дефицит витамина Д в пубертатном периоде – основа для будущего нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, фолликулогенеза, нарушения имплантации эмбриона. Витамин Д активно влияет на клетки гранулы, а именно антимюллеров гормон (АМГ), по принципу обратной связи. Снижение уровня кальцидиола в фолликулярной жидкости, ведет к повышению уровня АМГ, в то же время, отмечено, что коррекция дефицита витамина Д ведет к увеличению экспрессии фермента биосинтеза прогестерона и опосредовано увеличению синтеза прогестерона [2].

Витамин Д увеличивает экспрессию ферментов, активирующих эстрогены и катализирующих биосинтез эстрогенов из андрогенов, тем самым положительно влияет на гиперандрогенные состояния. Дефицит кальцидиола не позволяет адекватно протекать процессам пролиферации и секреции в эндометрии, что может являться ко-фактором бесплодия, в том числе неудач имплантации при ЭКО [6,

8]. Во время беременности рецепторы витамина Д (VDR) и ферменты, осуществляющие регуляцию метаболизма, экспрессируются в плаценте и децидуальной ткани матки, что указывает на критически активную точку иммуномодуляции на границе «мать-плод». Уровень витамин-Д-связывающего белка в крови возрастает во время беременности с 46% до 103% [16].

Низкий уровень кальцидиола – предиктор инсулинорезистентности, за счет регуляции экспрессии гена инсулиноподобного фактора роста и регуляции экспрессии субстрата рецептора инсулина и ассоциирован с метаболическими нарушениями, что усугубляет торможение роста фолликулов при мультифолликулярных изменениях яичников [7].

В том случае, если беременность развивается на фоне дефицита витамина Д, возрастает риск гестационного сахарного диабета, преэклампсии, привычного невынашивания.

Витамин Д — звено ауто- и паракринной регуляции, которая во время беременности блокирует высвобождение цитокинов Th1 и увеличивает Th2, необходимые для процесса имплантации эмбриона, и способствуют трансформации эндометрия в децидуальные клетки, это предотвращает отторжение имплантирующегося эмбриона [9, 10].

Проведены исследования, в которых доказано, что кальцитриол регулирует секрецию хорионического гонадотропина человека в синцитиотрофобласте, способствует транспорту кальция в плаценту, выделение плацентарного лактогена [11].

У пациенток с привычным невынашиванием беременности, особенно на ранних сроках, при проведении обследования подтвержден дефицит витамина Д. Это позволяет выделить корреляционную связь между дефицитом витамина Д и ранним прерыванием беременности, что однозначно требует коррекции дефицита [12].

По мнению Alessio Paffoni, одной из авторов итальянского исследования, установлено, что у пациенток с нормальным уровнем витамина Д, в два раза чаще наступала беременность в цикле ЭКО, что можно объяснить тем, что улучшается качество яйцеклеток и повышаются шансы успешной имплан-

тации эмбриона в матку, и согласно результатам исследования, низкий уровень витамина D может приводить к бесплодию [13].

Известным фактом является то, что в патогенеза грозного осложнения беременности – гестоза, ключевым механизмом является нарушение инвазии трофобласта, снижение плацентарной перфузии, дисфункция эндотелия и окислительный стресс. Следовательно, дефицит витамина D, который контролирует иммунные, воспалительные и сосудистые реакции, находится в истоке формирующегося гестоза беременных. Отмечено рядом исследований, что высокий уровень витамина D отмечен у пациенток с нормальными показателями артериального давления [14, 15].

Как следствие осложнений беременности у матери, несомненно, страдает внутриутробно находящийся плод, что ассоциировано с низкой массой тела при рождении, вследствие нарушения в плаценте, увеличивает риск краниотабеса, гипокальциемического криза, снижение роста костей, еще внутриутробно.

Если оценить риски развития патологических изменений гормональной регуляции менструальной функции, фолликулогенеза, оценить риски развития осложнений во время беременности, особенно таких грозных, как гестоз, преждевременные роды, а также принять во внимание последствие для новорожденного в будущем, необходимо назначение витамина D во время беременности.

Конечный эффект приема витамина D в отношении обеспеченности организма зависит от его дозы и продолжительности приема (эффект наступает примерно через 3-16 мес.). При физиологических дозах скорость гидроксилирования витамина D₃ в печени представляет собой экспоненту. В диапазоне физиологических доз витамина D₃ происходит постепенное повышение уровня 25 (ОН) D, затем скорость образования транспортной формы витамина практически перестает зависеть от концентрации холекальциферола. При дальнейшем повышении дозы холекальциферола концентрация витамина D в сыворотке крови увеличивается, а избыток витамина D начинает накапливаться в жировой ткани в виде нативного соединения, откуда затем медленно высвобождается [17].

В образовании как транспортной, так и гормональной форм витамина D существенная роль принадлежит витаминам С, В₂ и другим витаминам [18, 19], а также магнию, которые необходимы для гидроксилирования исходной молекулы витамина D [20, 21]. При недостаточной обеспеченности организма этими микронутриентами снижается синтез транспортной и гормональной форм витамина D. Дефицит витамина В₂ у крыс приводил к снижению концентрации в сыворотке крови 25(ОН)D. Дефицит витамина С у морских свинок усиливал глубину алиментарного недостатка витамина D. Дефицит витаминов С, В₂, В₆ затруднял восстановление обеспеченности организма витамином D [19].

Прием поливитаминного комплекса, содержащего 10 мкг (400 МЕ) витамина D₃, и комплекса остальных витаминов в течение 1 мес. обеспечивает такой же прирост 25 (ОН) D, как и применение водорастворимого витамина D в дозе 1000 МЕ [22].

Литература

1. Bouillon R., Marcucci C., Carmeliet G. et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocrine reviews*. 2019;40(4):1109-1151. DOI: 10.1210/er.2018-00126.
2. Роль витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия. О.А. Громова, П.Ю. Торшин, А.К. Джиджихия, Гоголева И.В. / *Гинекология*. 2016- стр 34-39.
3. Magabery H., von P.R. Hurst Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Response to Vitamin D Supplementation. *Nutrients*. 2015;7(7):5111-5142.
4. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D // Washington, DC: The National Academies Press. 2011.
5. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review/ Irani M, Merhi Z. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):460-468.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046. Epub 2014 Jun 3.
6. Abdullab UH et al. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts Association of Vitamin D with outcome after intracytoplasmic sperm injection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 1-16.
7. Vanni et al. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 47.
8. Вандер Борст М., Винс К. Фертильность и бесплодие: определение и эпидемиология. *Клин. Биохим.* 2018;62:2-10.
9. Zebnder D, Evans KN, Kilby MD, et al. The ontogeny of 25- hydroxyvitamin D(3) 1alpha-hydroxylase expression in human placenta and decidua. *Am J Pathol*. 2002;161(1):105-114.
10. Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol*. 2000;109(1):30-33.
11. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*. 2010;31(12):1027-1034.
12. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and treatment outcomes of women undergoing assisted reproduction // Abadia L, Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL, Keller M, Wright DL, Souther I, Hauser R, Chavarro JE; Environment and Reproductive Health Study Team. *Am J Clin Nutr*. 2016 Sep;104(3):729-35.
13. Pre-conception 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and fecundability// Jukic AMZ, Baird DD, Weinberg CR, Wilcox AJ, McConaughey DR, Steiner AZ. *Hum Reprod*. 2019 Nov 1;34(11):2163-2172.
14. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3517-3522.
15. Halhali A, Acker GM, Garabedian M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces in vivo the decidualization of rat endometrial cells. *J Reprod Fertil*. 1991;91(1):59-64.
16. И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, В.В. Зубков, В.А. Курьянинова, А.В. Дмитриев, А.И. Мальцева, Н.Е. Верисокина, Л.Я. Климов, Э.Н. Васильева, С.П. Малавская, А.А. Заплатников Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(3):174-181.
17. Palacios C., De-L.M. Regil, L.K. Lombardo, Peña-J.P. Rosas Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:148-155.
18. С.П. Малавская, В.Г. Карамян, Г.Н. Кострова, А.В. Лебедев Оценка уровня витамина D в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63: (1):46-50.
19. Л.Я. Климов, С.В. Дольбя, В.А. Курьянинова и др. Обеспеченность витамином D новорожденных Ставропольского края. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(2):159-163.
20. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018.
21. Anderson-Berry A., Thoen M., Wagner J. et al. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. *PLoS One*. 2017;12(10):1-15.
22. Agostoni C., Buonocore G., V.P. Carnielli et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85-91.

Психосоматический подход к коррекции осложнений, возникающих при лечении больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки рта

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

A psychosomatic approach to the correction that arose in the disease of patients with squamous cell carcinoma, using treatment of the oral cavity

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

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: психодиагностика, мукозит, профилактика, лечение.

Резюме

Психосоматический подход к коррекции осложнений, возникающих при лечении больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки рта

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

Онкологические заболевания полости рта, челюстно-лицевой области и шеи требуют применения лучевой и химиотерапии, что позволяет значительно продлить жизнь пациента. Однако лучевая терапия может привести к развитию лучевых мукозитов слизистой рта. Повреждение ионизирующим излучением клеток эпителия полости рта, приводит к потере защитной функции и развитию микротрещин, резко болезненных язв в полости рта. Воспаление делает невозможным прием пищи, и лучевую терапию приходится временно прекращать. Приостановка лучевой терапии оказывает очень негативное влияние на результаты лечения. Анализ корреляции психологической реакции и степени мукозита полости рта дал возможность выделить 3 психосоматических статуса больных, что позволило проводить профилактические мероприятия в отношении данного заболевания с учётом индивидуального подхода к каждому пациенту. Применение разработанного

Джерелей Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. Контактная информация: andru2605@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Романенко Инесса Геннадьевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. Контактная информация: romanenko-inessa@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Крючков Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. Контактная информация: dmitri.kryuchkov@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Крючкова Ольга Николаевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт 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, Corpulmo@yandex.ru

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, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

комплекса в процессе клинических испытаний позволило достичь лечебно-профилактического эффекта в 93,2% наблюдений, что соответствует повышению эффективности лечения на 29,9%. Эпителизация эрозий и язв сокращается вдвое и наступает через 7-8 суток. Полученные данные делают возможным избежать приостановки химиолучевой терапии основного заболевания посредством прогнозирования тяжести мукозита полости рта и типу психологической реакции и проведения своевременной и дифференцированной его профилактики и лечения.

Ключевые слова: психодиагностика, мукозит, профилактика, лечение.

Abstract

A psychosomatic approach to the correction that arose in the disease of patients with squamous cell carcinoma, using treatment of the oral cavity

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

Oncological diseases of the oral cavity, maxillofacial area and neck require the use of radiation and chemotherapy, which can significantly prolong the patient's life. However, radiation therapy can lead to the development of radiation mucositis of the oral mucosa. Damage to oral epithelial cells by ionizing radiation leads to loss of protective function and the development of microcracks and sharply painful ulcers in the oral cavity. Inflammation makes it impossible to eat and radiation therapy must be temporarily stopped. Suspension of radiotherapy has a very negative impact on treatment results. Analysis of the correlation between the psychological reaction and the degree of oral mucositis made it possible to identify 3 psychosomatic statuses of patients, which made it possible to carry out preventive measures in relation to this disease, taking into account an individual approach to each patient. The use of the developed complex in clinical trials made it possible to achieve a therapeutic and prophylactic effect in 93.2% of observations, which corresponds to an increase in treatment efficiency by 29.9%. Epithelization of erosions and ulcers is reduced by half and occurs in 7-8 days. The data obtained make it possible to avoid the suspension of chemoradiotherapy of the underlying disease by predicting the severity of oral mucositis and the type of psychological reaction and carrying out timely and differentiated prevention and treatment.

Keywords: psychodiagnostics, mucositis, prevention, treatment.

История психосоматики берет начало еще с образования первых человеческих сообществ. По мнению некоторых ученых, медицина Месопотамии уже была психосоматической во всех проявлениях. История психосоматики как части медицинской практики восходит к Гиппократу и Аристотелю. Анализ научной литературы показал, что степень влияния болезни определяется изменениями, особенно ограничениями, которые она вызывает, а именно: понижением функциональных возможностей организма и работоспособности, соматогенно психическими реакциями и психогениями, изменением социального статуса, семейным функционированием в аспекте перераспределения ролей и обязанностей [1, 2, 3, 10, 11].

Присутствие патологического процесса в челюстно-лицевой области приводит к изменению внешнего вида больного и обуславливает усиление психоэмоциональных реакций. Палитра психологических реакций представлена повышенным вниманием, тревогой, адекватной-гармоничной реакцией или пренебрежением к своему заболеванию, что требует внимания к пациентам с мукозитом полости рта на фоне плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта (СОР). Отсутствие в настоящее время четкой систематики психосоматических состояний у таких больных затрудняет вопросы прогнозирования течения мукозита слизистой рта.

Одним из основных методов лечения плоскоклеточного рака СОР является лучевая и химиотерапия,

которые позволяют значительно продлить жизнь пациента. Однако лучевая терапия имеет определенные последствия и осложнения. К их числу относятся так называемые лучевые мукозиты слизистой рта. Причиной мукозита после лучевой терапии является повреждение ионизирующим излучением клеток эпителия полости рта. Одной из функций этих клеток является выработка защитного слоя слизистой оболочки полости рта, который состоит из гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата. Защитный слой предохраняет слизистую полости рта от воздействия пищи, бактерий. Вследствие поражения радиацией клетки эпителия прекращают выработку гиалуроновой кислоты и защитный слой исчезает. Возникают микротрещины, развивается воспаление и появляются язвы в полости рта, что обуславливает невозможность приема пищи. Это состояние требует приостановки лучевой терапии, что оказывает негативное влияние на результаты лечения. Поэтому прогнозирование степени мукозита и его профилактика представляется важным, своевременным и актуальным.

Целью исследования явилось: изучение типов психосоматического статуса больных с плоскоклеточным раком СОР, находящихся на этапе химиолучевой терапии для предотвращения ее приостановки, путем дифференцированного подхода к профилактике и лечению мукозита слизистой рта.

Материал и методы исследования.

Обследовано 89 пациентов с мукозитом полости рта на фоне плоскоклеточного рака СОР (C00-C06, C10, C13, C14) по МКБ-10) II и III стадии (T2-3, N0-1, M0), которые получали химиолучевую терапию на область головы и шеи. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 55 до 67 лет, из них мужчин – 69, женщин – 20.

В качестве специального метода обследования нами использовался Личностный опросник Бехтеревского института [1]. Психологическое тестирование проводилось перед началом химиолучевой терапии. Применение личностного опросника Бехтеревского института и изучение корреляционных особенностей клинических проявлений мукозита позволило выделить три психосоматические группы [12, 14, 15].

Тактика лечения состояла в следующем. Два раза в день в течение 14 дней проводили полоскания раствором Лаэтрила-17 по 15 капель на 200 мл воды. Для антибактериальных процедур использовали 0,05% раствор хлоргексидина. Для обезболивания эрозий и язв применяли Десенситин гель и коллагеновый пластырь Супрасорб С, пропитанный раствором Лаэтрила (наклеивали на участки поражения).

Результаты исследования

Возникающие вследствие развития опухоли нарушения в работе какого-либо органа или системы влияют на психологическое состояние больного, формируя специфический психосоматический статус [4, 5]. Учитывая локализацию процесса, необходимо отметить наиболее выраженную степень психологической реакции. При этом возросшая психоэмоциональная нагрузка, вызывая дисбаланс в обменных процессах, системе гемостаза, усиливая гипоксию тканей, осложняет течение патологического процесса, в нашем исследовании – мукозита [6].

Наше исследование позволило из 12 типов психологических реакций и характерных клинических показателей сформировать 3 психосоматических статуса среди пациентов с плоскоклеточным раком СОР, находящихся на этапе химиолучевой терапии.

Исследования Джерелей А.А. (2007), демонстрируют, что наиболее интенсивная воспалительная реакция характерна для пациентов с психологической реакцией тревожной направленности, средней интенсивности – с анозогнозической и минимальной с – гармоничной. Такая тенденция сохраняется и в нашем исследовании [7, 8, 9, 16].

Пациенты с тревожной, обсессивно-фобической, сенситивной, ипохондрической, паранойяльной, неврастенической, меланхолической психологическими реакциями были объединены в одну группу – тревожную, так как клинические показатели не имели между собой существенных различий и соответствовали выраженным. Для пациентов этой группы 44 (49,4%) больных было характерно разви-

тие мукозита 3 степени в 75% случаях, а 4 степени в – 25%. Средний возраст пациентов этой группы составил 64,5 лет.

Поэтому пациентам тревожной психосоматической группы проводилась профилактика орального мукозита в 100% случаев. Пациентам за 3-5 дней до начала курсов химиолучевой терапии применяли Лаэтрил по 17 капель (0,85 мл), предварительно разведённых в стакане питьевой воды, 2 раза в день перед приёмом пищи, а после начала курса дополнительно назначались полоскания Лаэтрилом. Для обезболивания эрозий и язв применяли Десенситин гель и коллагеновый пластырь Супрасорб С, пропитанный раствором Лаэтрила (наклеивали на участки поражения). Также рекомендовано исключить средства, содержащие лаурилсульфат натрия, пользоваться зубной пастой Мексидол-фито и мягкими зубными щётками, меняя их каждый месяц.

При изучении показателей воспаления у пациентов с эгоцентрической, анозогнозической, эргопатической, апатической психологическими реакциями обратило на себя внимание их сходство между собой и соответствие выраженным значениям, которые регистрировались дольше, чем в первой группе, в среднем на 3 суток. Этот факт дал нам возможность из таких пациентов так же сформировать общую группу – эргопатическую.

Для пациентов второй группы 36 (40,4%) больных было характерно развитие мукозита 3 степени в 86% случаев, а 4 степени всего – в 14%. Средний возраст пациентов этой группы составил 64 года. Пациентам этой психосоматической группы профилактика развития мукозита не требовалась, однако лечение начиналось с первого дня химиолучевой терапии.

Пациенты с гармоничной реакцией (9 больных (10,1%)) продемонстрировали воспалительную реакцию средней степени выраженности, которая была адекватна объёму повреждения. В 33% случаев наблюдалась 2 степень мукозита и в 67% – 3 степень. В этой психосоматической группе профилактику развития мукозита не проводили и использовали традиционное лечение по мере развития симптомов орального мукозита, включающее в себя: Лаэтрил – полоскания, с целью обезболивания эрозий и язв применяли Десенситин гель и коллагеновый пластырь Супрасорб С, пропитанный раствором Лаэтрила (наклеивали на участки поражения).

Выводы

Таким образом, анализ корреляции психологической реакции и степени мукозита полости рта дает нам возможность сформировать 3 психосоматические группы больных. Данная методика отнесения профильного пациента к тому или иному типу психосоматического статуса позволяет проводить профилактические мероприятия в отношении данного заболевания с учётом индивидуального подхода к каждому пациенту. Применение разработанно-

го комплекса в процессе клинических испытаний позволило достичь лечебно-профилактического эффекта в 93,2% наблюдений, что соответствует повышению эффективности лечения на 29,9%. Эпителизация эрозий и язв сокращается вдвое и наступает через 7-8 суток. Полученные данные делают возможным избежать приостановки химиолучевой терапии основного заболевания посредством прогнозирования тяжести мукозита полости рта и типу психологической реакции и проведения своевременной и дифференцированной его профилактики и лечения.

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. 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. Марксфорс Р. Психосоматика в стоматологии. – Москва, 2008. – 111 с.
12. Эффективность разработанной схемы комплексного лечения стоматологической патологии, индуцированной радио- и химиотерапией, у больных с онкологическими заболеваниями слизистой оболочки рта и языка / Г. Г. Ануфов, А. Г. Муллоджонова, С. Р. Расулов, С. М. Каримов // *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. – 2019. – № 2 (30). – С. 121-125.
13. Oral Mucositis Due to High-Dose Chemotherapy and/or Head and Neck Radiation Therapy / Rajesh V Lalla, Michael T Brennan, Sharon M Gordon, [et al.] // *JNCI Monographs*. – 2019. – Vol. 2019, № 53. – P. lgs011, <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgs011>.
14. Краткий обзор литературы и собственный клинический опыт профилактики оральных мукозитов у детей методами лазерной терапии / С. В. Москвин, Д. А. Притыко, Е. Ю. Сергеев [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2018. – № 4. – С. 58-70.
15. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных / А. В. Сытов, П. Н. Лейдерман, С. В. Ломидзе [и др.] // *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO* #3s2. – 2018. – Т. 8. – С. 575-583.
16. Взаимосвязь между стоматологическим статусом и когнитивными функциями / М. Ю. Максимова, Н. А. Паликова, А. В. Дубова, П. М. Сурмило // *Медицинский Совет*. – 2022. – Т. 14. – С. 57-62.

Предикторы развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов без структурных изменений сердца при выявлении желудочковых аритмий

В.С. Иванов, С.Н. Иванов, В.В. Смирнов, А.М. Абзалова, К.Д. Кузнецова,
Б.Р. Садрисламов

Predictors of the development of cardiovascular diseases in patients without structural changes in the heart with ventricular arrhythmias

V.S. Ivanov, S.N. Ivanov, V.V. Smirnov, A.M. Abzalova, K.D. Kuznetsova, B.R. Sadrislamov

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Ключевые слова: Преждевременные желудочковые комплексы; радиочастотная катетерная абляция; желудочковые аритмии; ЭКГ

Резюме

Предикторы развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов без структурных изменений сердца при выявлении желудочковых аритмий.

В.С. Иванов, С.Н. Иванов, В.В. Смирнов, А.М. Абзалова, К.Д. Кузнецова, Б.Р. Садрисламов.

Желудочковые аритмии являются основной причиной внезапной сердечной смерти. Большинство желудочковых нарушений ритма у пациентов без ишемической болезни и пороков сердца относят к так называемым «идиопатическим», так как стандартное неинвазивное исследование не выявляет какой-либо патологии миокарда.

Цель исследования: оценить риск развития и наличие предикторов патологии кардиоваскулярной системы у пациентов без структурных изменений сердца при выявлении желудочковых аритмий.

Методы: анализ статей, обзоров и исследований научной литературы по указанной проблематике.

Выводы: Как фактор развития ИБС и ГБ можно рассматривать желудочковую экстрасистолию, вызванную механизмами ранней постдеполяризации и re-entry. В качестве предикторов внезапной сердечной смерти рационально обращать внимание на паттерн ранней реполяризации желудочков с определением его морфологии и амплитуды подъема точки J; длительность комплекса QRS; гипертрофию левого желудочка; пространственный и фронтальный угол QRS-T, рассчитанный с

Иванов Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. e-mail: v.sivanov@yandex.ru, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2. СПбГПМУ, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии.

Иванов Сергей Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Смирнов Виктор Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Абзалова Анастасия Маратовна – клинический ординатор 2 года педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Кузнецова Ксения Дмитриевна – клинический ординатор 2 года педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Садрисламов Булат Радикович – клинический ординатор 2 года педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

помощью векторкардиографии деполаризации и реполаризации; инверсию зубца Т, а также интервал сцепления < 500 мс и интервал между желудочковой экстрасистолой и следующим за ним зубцом Р < 300 мс, для определения гемодинамической значимости экстрасистолы.

Ключевые слова: преждевременные желудочковые комплексы; радиочастотная катетерная абляция; желудочковые аритмии; ЭКГ.

Abstract

Predictors of the development of cardiovascular diseases in patients without structural changes in the heart with ventricular arrhythmias

V.S. Ivanov, S.N. Ivanov, V.V. Smirnov, A.M. Abzalova, K.D. Kuznetsova, B.R. Sadrislamov.

Ventricular arrhythmias are the leading cause of sudden cardiac death. Most ventricular arrhythmias in patients without coronary disease and heart defects are classified, as so-called "idiopathic", since a standard non-invasive study does not reveal any myocardial pathology.

Objective: to assess the risk of development and the presence of predictors of pathology of the cardiovascular system in patients without structural changes heart when identifying ventricular arrhythmias.

Methods: analysis of articles, reviews and studies of scientific literature on these issues.

Conclusions: Ventricular extrasystole caused by the mechanisms of early post-depolarization and re-entry can be considered as a factor in the development of coronary artery disease and hypertension. As predictors of sudden cardiac death, it is rational to pay attention to the pattern of early ventricular repolarization with determination of its morphology and the amplitude of J-point elevation; duration of the QRS complex; left ventricular hypertrophy; spatial and frontal QRS-T angle calculated using depolarization and repolarization vectorcardiography; T wave inversion, as well as the coupling interval <500 ms and the interval between the ventricular extrasystole and the following P wave <300 ms, to determine the hemodynamic significance of the extrasystole.

Key words: premature ventricular complexes; radiofrequency catheter ablation; ventricular arrhythmias; ECG.

Введение

Впервые обобщенные данные о желудочковых нарушениях ритма у людей без структурных изменений сердца появились в отечественной литературе благодаря усилиям профессора М.С. Кушаковского в 1990е годы. Было сформулировано единое представление об «идиопатических» желудочковых аритмиях, как о проявлении первичной электрической болезни сердца. В настоящее время сохраняется определение идиопатических нарушений ритма – аритмий без структурных изменений сердца [9, 13].

Желудочковые аритмии тесно связаны с синдромом внезапной смерти. Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из важных задач современной кардиологии. Основным механизмом ее возникновения у пациентов с органическим заболеванием сердца – желудочковые тахикардии, однако они могут быть причиной внезапной сердечной смерти и у пациентов без структурных изменений [11, 12]. Желудочковая экстрасистолия – один из маркеров развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В настоящее время дисфункция левого желудочка является основным предиктором развития ВСС и показанием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора [14]. Большая распространенность синдрома ВСС и малая вероятность выживания, особенно среди лиц молодого возраста заставляют заниматься поиском и изучением других наиболее информативных предикторов развития ССЗ у пациентов без структурных изменений сердца.

Цель исследования

Оценка риска развития патологии кардиоваскулярной системы у пациентов без структурных изменений сердца при выявлении желудочковых аритмий.

Материал и методы исследования

Проведен анализ статей, обзоров и исследований научной литературы по указанной проблематике. Сбор материала проведен в электронной библиотеке Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, использован ресурс Pubmed, Embase, eLibrary, Google Scholar.

Полученные результаты

В исследовании, опубликованном в Интернациональном журнале кардиологии, Анри К. Тиро и соавт. [1] изучили ЭКГ у 9511 лиц среднего возраста, без сердечно-сосудистых заболеваний. При обнаружении признаков нарушения ритма сердца, синдрома WPW, ранее установленного электрокардиостимулятора, сердечно-сосудистых заболеваний или их симптомов, пациенты исключались из исследования. Всем участникам проведено 12-канальное ЭКГ-исследование. Патологические результаты определялись как: длительность QRS более 110мс в отведениях II или V5, угол QRST 100 град. и более, интервал QT более 440 мс/460 мс для мужчин и женщин, соответственно, ГЛЖ по критериям

Соколова-Лайона или по шкале Ромхилта-Эстеса более 5, ранняя реполяризация (ER) в нижних отведениях $> 0,1$ мВ, в боковых отведениях ER $> 0,2$ мВ с нисходящим или горизонтальным сегментом ST и наличие инверсии зубца T $> 1,0$ мм во всех отведениях, кроме aVR. Первичной конечной точкой была ВСС в течение 10 лет наблюдения, а вторичной конечной точкой – ВСС в течение 30 лет наблюдения. Обнаружено, что некоторые отклонения ЭКГ обладают прогностической ценностью для прогноза ВСС. Прогностическая сила маркеров ЭКГ оказалась различной в течение 10-летнего и 30-летнего периода наблюдения. Аномальный угол QRST, признаки ГЛЖ и ER $> 0,2$ мВ имеют самую высокую прогностическую ценность для определения ВСС.

По данным исследования установлено, что QRS > 110 мс, пространственный и фронтальный угол QRS-T, рассчитанный с помощью векторкардиографии деполяризации и реполяризации являются значимыми маркерами риска в течение 10 лет. Удлиненный корригированный интервал (QTc), рассчитанный по формуле Базетта, не показал диагностической важности. Синдром ранней реполяризации желудочков также необходимо рассматривать как маркер риска ВСС. Инверсия зубца T – прогностический фактор риска в течение 10-летнего периода, но не имеет значения в течение 30-летнего периода. Признаки гипертрофии левого желудочка, по данным ЭКГ, рассматривается как потенциальный триггер желудочковых аритмий и, следовательно, считается маркером риска событий ВСС.

В настоящее время высока необходимость выявления субклинических форм сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов без структурных изменений сердца при выявлении желудочковых аритмий. За последнее время желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) постепенно утрачивает репутацию относительно безопасного и доброкачественного нарушения ритма. Это диктует необходимость дальнейшего всестороннего изучения прогностической значимости ЖЭС у здоровых пациентов и разработки подходов к их лечению медикаментозным и/или хирургическим путем. Однако, есть данные о токсичности антиаритмических препаратов, и они часто не рекомендуются для лечения ЖЭС, если только у пациента нет тяжелых и непереносимых симптомов [10]. Это требует проведения исследований, направленных на изучение возможностей максимально безопасного фармакологического лечения ЖЭС. Возможно, следует обратить внимание на радиочастотную катетерную абляцию как на один из вероятных способов эффективного лечения ЖЭС в обозримом будущем.

В исследовании, опубликованном в Европейском журнале сердечной недостаточности [6], японские ученые обследовали пациентов с идиопатическими, частыми ЖЭС. Целью исследования являлось прогнозирование и оценка влияния на гемодинамику. Пациентов разделили на две группы, в зависимости от степени увеличения давления заклинивания ле-

гочных капилляров (ДЗЛК), индуцированного желудочковой экстрасистол. В группе с пиковым значением ДЗЛК > 15 мм рт. ст., измеренным после ЖЭС определялось повышение натрийуретического пептида (BNP), давление в правом предсердии, конечно-диастолического давления в левом желудочке, и были определены показания для абляции. При оценке ЭКГ в данной группе выявлено 2 показателя, ухудшающих гемодинамику. Интервал сцепления < 500 мс и интервал между ЖЭС и следующим за ним зубцом Р < 300 мс ассоциировался с увеличением давления в легочных капиллярах. Увеличение ДЗЛК, связанное с ЖЭС, в дальнейшем может привести к дисфункции ЛЖ. При контроле после абляции все эхокардиографические показатели в этой группе улучшились, снизился уровень BNP. Можно использовать данные параметры для выявления пациентов, которым следует рассмотреть вопрос о катетерной абляции.

В 2022 г. в журнале Электрокардиологии опубликовано исследование [2], целью которого было выявление предикторов возникновения ЖЭС. Оценивали продолжительность активации эндокарда выводного тракта правого желудочка и скорость распространения волнового фронта, как инвазивно, так и с помощью ЭКГ. Было проведено ретроспективное исследование 18-ти пациентов, без семейного анамнеза ВСС, которым была выполнена абляция проводящих путей при идиопатических частых ЖЭС. Всем пациентам проведены ЭХО-КГ, ЭКГ, МРТ с поздним усилением гадолинием, чтобы исключить структурные заболевания сердца. Обнаружено соответствие между ЭКГ и инвазивной картой. Сделан вывод о возможности неинвазивной оценки продолжительности и скорости активации волнового фронта. Продолжительность активации, измеренная с помощью ЭКГ, была лучшим предиктором происхождения правожелудочковых экстрасистол.

Однако нами найдено исследование Рафаэля Скорза и коллег из Оксфордского университета [3], опубликованное Европейским обществом кардиологов в 2023 году, на тему прогностических последствий преждевременных ЖЭС у пациентов без структурных заболеваний сердца. В исследовании было обследовано 820 пациентов с ЖЭС и 3069 человек из контрольной группы. Пациентов с диагностированными ССЗ исключили из обеих групп. Смертность в группе пациентов с ЖЭС не была выше, чем в контрольной группе за весь период наблюдения (5,2 лет). Можно сделать вывод, что лица с ЖЭС, которые прошли тщательное обследование, исключая структурные пороки сердца, имеют прогноз не хуже, чем общая популяция. Однако требуется проведение дополнительных исследований для выявления потенциально уязвимой подгруппы пациентов с ЖЭС.

В исследовании, опубликованном в журнале Педиатр в 2017 году [5], было обследовано 199 пациентов без структурных изменений сердца, состоя-

ние которых было расценено как нейроциркуляторная дистония (НЦД), осложненная ЖЭ II–V классов по Лауну в возрасте от 18 до 35 лет. Контрольную группу составили 62 здоровых пациента без нарушений сердечного ритма (НСР) в возрасте от 18 до 33 лет. Диагноз НЦД устанавливался на основании исключения заболеваний сердечно-сосудистой системы и экстракардиальной патологии, использования препаратов или токсических продуктов, приводящих самостоятельно или опосредованно к развитию ЖЭС. Обнаружено, что выявление ЖЭС у пациентов с НЦД, вызванной механизмами ранней постдеполяризации и re-entry, является предиктором развития ИБС и гипертонической болезни (ГБ). Положительная прогностическая значимость показателей, свидетельствующих о наличии ЖЭС с этими механизмами развития, для развития ИБС и ГБ составили в среднем 74 и 44%, соответственно. При назначении препаратов III класса для устранения ЖЭС и/или развитии неустойчивой ЖТ риск развития ИБС увеличивался в среднем до 93%.

Группа финских ученых из Института клинической медицины Университета Оулу [7], обратила внимание на результаты исследований, в которых раннюю реполяризацию в нижних отведениях на 12-канальной ЭКГ, характеризовали как предвестник повышенного риска внезапной сердечной смерти. Было решено обследовать здоровых спортсменов из Финляндии и США. У 27 из 62 участников выявили раннюю реполяризацию в нижних и/или боковых отведениях, в процессе наблюдения не было отмечено развития внезапной сердечной смерти и сердечно-сосудистых заболеваний. У всех пациентов с ER, кроме одного, паттерны сегмента ST, возникающие после подъема точки J, были восходящими или наклонными, определяемыми как подъем сегмента ST на 0,1 мВ через 100 мс после точки J с восходящим наклоном. Было проведено обследование общей популяции, 10 864 субъектов среднего возраста из исходной когорты. Ранняя реполяризация в нижних и/или боковых отведениях наблюдалась у 576 человек в общей популяции. Участников исследования разделили на группы по форме точки J (зубчатая, сглаженная, без определенного паттерна) и сегмента ST (горизонтальный/нисходящий и восходящий). За время наблюдения умерли 6133 субъекта, из этих смертей 1969 были вызваны сердечными причинами, а 795 из последних были классифицированы как ВС.С. Субъекты с ER и горизонтальными/нисходящими сегментами ST имели более высокий риск внезапной аритмической смерти, чем субъекты без ER, а высокая амплитуда подъема точки J еще больше увеличивала риск ВС.С. У пациентов же с ER и быстро восходящим/восходящим сегментом ST не было зафиксировано повышенного риска смерти вследствие аритмии. В результате чего был сделан вывод о доброкачественности варианта ER с быстро восходящим сегментом ST в нижних или боковых отведениях на ЭКГ.

Обсуждение

Проведенный анализ показал, что исследования, выполненные в течение последних лет, неоспоримо доказывают диагностическую значимость выявления различных желудочковых аритмий у лиц без сердечно-сосудистой патологии для прогнозирования развития сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной сердечной смерти. Выявлены паттерны развития сердечной патологии, на которые следует обратить пристальное внимание. Можно сделать вывод о незаменимости метода электрокардиографии для определения групп повышенного риска. Желудочковая экстрасистолия, вызванная механизмами ранней постдеполяризации и re-entry, можно рассматривать как предиктор развития ИБС и ГБ. Также можно рассматривать в качестве предикторов ВСС паттерн ранней реполяризации желудочков с определением его морфологии и амплитуды подъема точки J; длительность комплекса QRS; гипертрофию левого желудочка, как триггер желудочковых аритмий; пространственный и фронтальный угол QRS-T, рассчитанный с помощью векторкардиографии деполяризации и реполяризации; инверсия зубца T. Интервал сцепления < 500 мс и интервал между ЖЭС и следующим за ним зубцом Р < 300 мс, для оценки гемодинамической значимости ЖЭС. Необходимо провести исследование с достаточным количеством испытуемых и длительным сроком наблюдения для подтверждения или опровержения, найденных данных, определить значимость дополнительных факторов риска, наличия вредных привычек и образа жизни.

Литература

1. Terho HK, Tikkanen JT, Kenttä TV, Junttila JM, Aro AL, Anttonen O, Kerola T, Rissanen HA, Knekt P, H.V. Huikuri. *Electrocardiogram as a predictor of sudden cardiac death in middle-aged subjects without a known cardiac disease. International Journal of Cardiology Heart and Vascular. 2018 Aug 26;20: Pages 50-55. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.08.002.*
2. Parreira L, Carmo P, Marinheiro R, Mesquita D, Chmelnitsky M, Ferreira A, Marques L, Pinho J, Chambel D, Nunes S, Amador P, Gonçalves P, Marques H, Caria R, Adragão P. *Assessment of wave front activation duration and speed across the right ventricular outflow tract using electrocardiographic imaging as predictors of the origin of the premature ventricular contractions: A validation study. J Electrocardiology. 2022 Jul-Aug; 73: Pages 68-75. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.05.005.*
3. Raffaele Scorza, Martin Jonsson, Leif Friberg, Märten Rosenqvist, Viveka Frykman. *Prognostic implication of premature ventricular contractions in patients without structural heart disease, EP Europace, Volume 25, Issue 2, February 2023, Pages 517-525, https://doi.org/10.1093/eurpace/enuc184*
4. В.С. Иванов, С.Н. Иванов. *Состояние микроциркуляции по данным тепловизионного исследования у юношей призывного возраста с нейроциркуляторной астенией. Медицинский Совет. 2020; (4): Стр. 38-41. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-38-41*
5. А.В. Козий, А.П. Олесин, В.А. Литвиненко, П.В. Константинова. *Клиническая оценка выявления желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца: проспективное исследование. Педиатр. 2017;8(4): Стр. 64-72. DOI: 10.17816/PED8464-72.*
6. Куроки К., Тада Х., Сео Ю., Ишизу Т., Игава М., Ямасакис Х., Игараси М., Мачино Т., Нарусэ Ю., Секизуги Ю., Мураками Н. и Аонума К. (2012). *Прогнозирование и механизм частых преждевременных сокращений желудочков, связанных с ухудшением гемодинамики. Европейский журнал сердечной недостаточности, 14: Pages 1112-1120. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs095*
7. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T, Sager SJ, Rissanen HA, Myerburg RJ, Reunanen A, H.V. Huikuri. *Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. Circulation. 2011 Jun 14;123(23): Pages 2666-2673. doi:*

10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014068

8. Kück a, Jonas L. Isaksen, Claus Graff, Tea Skaaby, Allan Linneberg, Torben Hansen, Jørgen K. Kanter. Spatial QRS-T angle variants for prediction of all-cause mortality. *Journal of Electrocardiology Volume 51, Issue 5, September–October 2018, Pages 768-775. doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.05.011.*

9. Z.F. Issa, J.M. Miller, D.P. Zipes, *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology (Third Edition) 2019, Pages 816-857. doi.org/10.1016/C2014-0-03293-5*

10. А.С. Галенко, В.С. Иванов, С.Н. Иванов, С.В. Эйрих Оценка возможных рисков и подходы к лечению предсердной экстрасистолии. // Крымский терапевтический журнал. 2022. №2, Стр. 42-46.

11. Е.В. Шлякто, Б.Г. Алекян, Р.С. Акчурин, Г.П. Арутюнов. Кардиология. Национальное руководство, Стр. 490.

12. А.И. Олесин, А.В. Козий, Е.В. Семенова, В.А. Литвиненко, А.В. Шабров Клиническая оценка определения предикторов развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с желудочковой экстрасистолией без структурных изменений сердца (проспективное исследование). Российский кардиологический журнал. 2010;(1). Стр. 5-12.

13. Е.В. Парамон, Т.В. Трешкур, Е.В. Шлякто. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы). // Вестник аритмологии № 31. 2003. Стр. 60-71.

14. Бокерия А. А., Бокерия О. А., Базарсадаева Т. С. Новые предикторы внезапной сердечной смерти // Анн. Аритм. 2009. №4, Стр. 41-49.

15. В.С. Иванов, А.И. Левина, С.Н. Иванов, В.С. Василенко. Вегетативная и эндотелиальная дисфункции при нейроциркуляторной астении у юношей призывного возраста // Педиатр. 2019. №2, Стр. 27-31. <https://doi.org/10.17816/PED10227-31>

Особенности клинического течения хронического панкреатита и качество жизни пациентов с ожирением

Д.Д. Хрущева, Г.С. Солдатова

Features of the clinical course of the chronic pancreatitis and obese patients quality of life

D.D. Khrushcheva, G.S. Soldatova

Новосибирский государственный университет, ул Пирогова, 1, г. Новосибирск

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, качество жизни.

Резюме

Особенности клинического течения хронического панкреатита и качество жизни пациентов с ожирением

Д.Д. Хрущева, Г.С. Солдатова

Хронический панкреатит (ХП) и ожирение – глобальные проблемы современной медицины, являющиеся угрозой здоровью на популяционном уровне. Ожирение признано самостоятельным фактором риска развития ХП, что диктует необходимость детального изучения ассоциативных связей и особенностей течения данной патологии у пациентов с сопутствующим ожирением. Целью исследования являлось определение клинических особенностей и степени тяжести ХП у пациентов с ожирением; оценка качества жизни пациентов с ХП и ожирением. В исследование было включено 90 пациентов с клиническими проявлениями ХП, которые были разделены на 2 исследовательские группы: основная группа (пациенты с ожирением), группа контроля (пациенты без ожирения). В рамках исследования проводили: сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, антропометрическое обследование; лабораторные и инструментальные методы диагностики (согласно клиническим рекомендациям) для подтверждения и определения степени тяжести ХП; проводилась оценка качества жизни с помощью опросника SF-36. В результате исследования выявили особенности клинического течения ХП: у пациентов с избыточной массой тела и ожирением ХП характеризуется более тяжелым течением: чаще частота рецидивов (основная группа, $M=2,2$; группа контроля, $M=2$), более интенсивный абдоминальный болевой синдром ($p=0,003$), более выражены внешнесекреторная недостаточность и внутрисекреторная недостаточности ПЖ ($p=0,004$, $p=0,0008$). Также у пациентов в основной группе наблюдалась выраженная полиморбидность: нарушения липидного обмена, заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь), заболевания пищеварительного тракта – неалкогольная жировая болезнь печени, хронический холецистит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, паразитарные инвазии и др. ($p<0,005$). Качество жизни у пациентов с ХП на фоне ожирения достоверно ниже (физический и психологический компоненты) ($p=0,000002$; $p=0,000019$), чем в группе контроля.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, качество жизни.

Хрущева Диана Дмитриевна – клинический ординатор ИМПЗ ЦПМО НГУ. Контактные данные: d.khrushcheva@g.nsu.ru, адрес: Ул. Михаила Кулагина, 35, 292, Новосибирск, 630017, Россия
Солдатова Галина Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии НГМУ, Заведующая кафедрой внутренних болезней НГУ, Заслуженный Врач России; Контактные данные: s0ldatova@mail.ru Новосибирский государственный университет, ул Пирогова, 1, Новосибирск, 630090, Россия.

Abstract

Features of the clinical course of the chronic pancreatitis and obese patients quality of life

D.D. Khrushcheva, G.S. Soldatova

Chronic pancreatitis (CP) and obesity are global problems of the modern medicine that pose a threat to health at the population level. Obesity is recognized as an independent risk factor for the development of CP, which dictates the need for a detailed study of the associative connections and features of the course of this pathology for patients with concomitant obesity. The aim of the study was to determine the clinical features and severity of CP for obese patients; assessment of the quality of life of patients with CP and obesity. The study included 90 patients with clinical aspects of CP, who were divided into 2 study groups: the main group (obese patients), control group (non-obese patients). The study included: collection of complaints, medical history, objective examination, anthropometric examination; laboratory and instrumental diagnostic methods (according to clinical recommendations) to confirm and determine the severity of CP; Quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire. As a result of the study, features of the clinical course of CP were revealed: for patients with overweight and obesity, CP is characterized by a more severe course: a higher frequency of relapses (main group, $M = 2.2$; control group, $M = 2$), more intense abdominal pain syndrome ($p=0.003$), exocrine insufficiency and intrasecretory insufficiency of the pancreas are more pronounced ($p=0.004$, $p=0.0008$). Also, patients in the main group had pronounced polymorbidity: lipid metabolism disorders, diseases of the cardiovascular system (Coronary Heart Disease, hypertension), diseases of the digestive tract — Non-alcoholic fatty liver disease, chronic cholecystitis, Gastroesophageal reflux disease, parasitic infestations, etc. ($p<0.005$). The quality of life for patients with CP and obesity is significantly lower (physical and psychological components) ($p = 0.000002$; $p = 0.000019$) than in the control group.

Key words: chronic pancreatitis, obesity, quality of life.

Введение

Одной из наиболее существенных и нерешенных проблем в современной медицине, в частности гастроэнтерологии, является патология поджелудочной железы, в том числе хронический панкреатит (ХП): частота заболевания неуклонно растет, а лечение бывает недостаточно эффективно. В последнее время ученые заостряют внимание на ХП в сочетании с ожирением, предполагая выявить ассоциативную связь этих патологий [6].

Исследователями признается тот факт, что ожирение – «неинфекционная эпидемия XXI века», распространившаяся повсеместно [8]. По статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) известно, что около 2,6 миллиарда человек на нашей планете имеют избыточную массу тела, к тому же более чем у 988 миллионов лиц в мире выявляют ожирение, что является угрозой на популяционном уровне [8]. Ожирение является повреждающим фактором здоровья вследствие его ассоциации со многими факторами риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний, и рассматривается как самостоятельный ФР развития ХП [1, 3, 7]. Согласно данным различных авторов, ХП у больных с ожирением возникает в 45-80% случаев [9].

В течение многих лет и до сегодняшнего дня поражение поджелудочной железы остается важной медико-социальной проблемой, ввиду того, что частота заболеваемости панкреатитом неуклонно растет; по данным последних метаанализов общая распространенность ХП среди популяции составляет 9,62 случая на 100 тыс. населения в год [5]. В

период от 5 до 15 лет после постановки диагноза ХП прогрессирует функциональная недостаточность органа – развиваются экзокринная и эндокринная недостаточности поджелудочной железы (ЭкН ПЖ, ЭнН ПЖ), что, в конечном счете, значительно снижает качество жизни (КЖ) больных [6; 10].

Во многих научных трудах уделяется большое внимание КЖ пациентов при различных хронических заболеваниях. Согласно определению ВОЗ (1996 года) КЖ человека – это степень комфортности индивидуума, определяемое совокупностью характеристик физического, психологического и социального функционирования человека, основанных на субъективном восприятии, следовательно, является важным показателем благополучия населения, влияет на частоту обращений граждан за медицинской помощью и, как следствие, экономику страны [6]. В связи с повсеместным угрожающим ростом ожирения, влияющим на патогенез, развитие и прогноз патологий всех систем организма, в том числе ПЖ, чрезвычайно важным является изучение ассоциативных взаимосвязей между ожирением и ХП.

Цель настоящего исследования:

Определить степень тяжести и клинические особенности течения хронического панкреатита у пациентов с ожирением. Оценить качество жизни пациентов с хроническим панкреатитом и ожирением.

Материал и методы исследования

Проведено проспективное наблюдение за 90 амбулаторными пациентами с клиническими проявлениями хронического панкреатита, среди которых было 30 мужчин и 60 женщин. Средний возраст пациентов – составил $51,37 \pm 15,37$ лет. Было сформировано 2 исследовательские группы: основная группа – пациенты с хроническим панкреатитом на фоне ожирения, группа контроля – пациенты с хроническим панкреатитом без ожирения.

Критерии включения: пациенты женского и мужского пола в возрасте старше 18 лет, подписавшие добровольное информированное согласие; клинические проявления ХП; лабораторные и ультразвуковые признаки ХП.

Критерии исключения: клиничко-инструментальные признаки ОП; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет); злокачественные опухоли, химиотерапия, лучевая терапия в анамнезе на органы брюшной полости.

В рамках исследования проводились: сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр (осмотр, перкуссия, пальпация живота по методу Образцова-Стражеско, аускультация); антропометрическое обследование – рост (м), масса тела (кг), окружность талии (см), вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$). Недостатком массы тела считали ИМТ менее $18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$, нормальной массой тела – ИМТ в пределах $18,5\text{--}24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, избыточной массой тела – ИМТ в пределах $25\text{--}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, ожирением – ИМТ больше $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ (I степень: $30\text{--}34,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, II степень $35\text{--}39,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, III степень $\geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$ [8]. С целью определения типа ожирения определяли окружность талии (ОТ). Тип ожирения считали абдоминальным при следующих показателях: ОТ ≥ 102 см у мужчин, ОТ ≥ 88 см у женщин. Проводилась лабораторная диагностика с целью оценки внешнесекреторной функции ПЖ (биохимический анализ крови (стандарт №240, 22.11.2004 г), копрограмма, фекальная эластаза) и оценки эндокринной функции ПЖ (глюкоза крови натощак и через 2 ч после еды, гликированный гемоглобин) [2]. Использовались инструментальные методы диагностики: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и компьютерная томография органов брюшной полости (по стандартному протоколу, критерии ХП по Кембриджской классификации, 1984г) [2]. Степень тяжести ХП определялась с помощью оценочной балльной системы M-ANNHEIM [5]. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36. Проект научно-исследовательской работы одобрен локальным этическим комитетом при учреждении ФГАОУ ВО НГУ (Выписка из протокола №6 от 25.12.2023 г.).

Статистическая обработка данных, полученных при исследовании, проводилась с помощью стандартных пакетов программ Microsoft Excel и компьютерной программы Statistica for Windows версия

10.0 (Stat Soft inc., США): описательная статистика (средняя арифметическая (М), медиана (Ме), стандартное отклонение), непараметрический метод Хи-квадрат (χ^2) Пирсона, корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмана (R). Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Среди пациентов, участвующих в исследовании, преобладали женщины, как в основной группе (66,6%), так и в группе контроля (66,6%). В основной группе абдоминальный тип ожирения был выявлен у 70% пациентов (женщины, $n=32$; мужчины, $n=6$). У всех пациентов в обеих группах исследования был абдоминальный болевой синдром, характер (приступообразный/постоянный) которого достоверно не отличался в двух группах. Однако, достоверно чаще выявлена такая характеристика болевого синдрома, как иррадиация боли (в спину, левую лопатку) – в основной группе ($p=0,048$). Интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) была выше в основной группе (группа контроля: М – 3,9; основная группа: М – 5,2; $p=0,003$). При визуальном осмотре области живота достоверно чаще в группе контроля встречался симптом Тужилина – ярко-красные пятна (диаметр около 2-4 мм), не исчезающие при надавливании ($p=0,0009$). При сравнительной характеристике клинического течения ХП, в основной группе исследования достоверно чаще выявлялись следующие симптомы: ЭКН ПЖ ($p=0,0044$) и ЭНН ПЖ ($p=0,0008$); также выявлялись симптомы желудочной (изжога, снижение аппетита, чувство переполнения в желудке после еды, боль в эпигастрии), билиарной (тошнота, горечь во рту, непереносимость жирной пищи) и кишечной (метеоризм, урчание в животе, расстройство стула) диспепсий; астенический синдром, которые достоверно не отличались в группах исследования. Эпизоды обострений достоверно чаще были в основной группе (основная группа, М=2,2; группа контроля, М=2). При оценке сопутствующих хронических заболеваний основная группа пациентов отличалась выраженной полиморбидностью – на фоне ожирения чаще сопутствовали следующие заболевания: гипертоническая болезнь (ГБ), паразитарные инвазии (ПИ), гиперурикемия (ГУ), дислипидемия (ДЛ), хронический холецистит (ХХ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Большинство вышеперечисленных сопутствующих патологий имеют общие патогенетические механизмы развития, тем самым являются коморбидными заболеваниями [1, 10].

Согласно исследованиям других авторов, были получены похожие результаты: Ферфецкая Е.В., 2019 г – у пациентов на фоне ожирения чаще выявлялись сопутствующие состояния с общим патогене-

Качество жизни пациентов в группах исследования

Качество жизни	Группа контроля (ХП+ИМТ<25 кг/м ²) (n=36)	Основная группа (ХП+ИМТ>25 кг/м ²) (n=54)	P
Физический компонент (SF-36), % $\pm$ SD	50,42 $\pm$ 7,19	41,78 $\pm$ 8,18	0,000002
Психологический компонент (SF-36), % $\pm$ SD	48,29 $\pm$ 12,34	38,16 $\pm$ 8,92	0,000019

При $p < 0,05$ показатели достоверно различаются

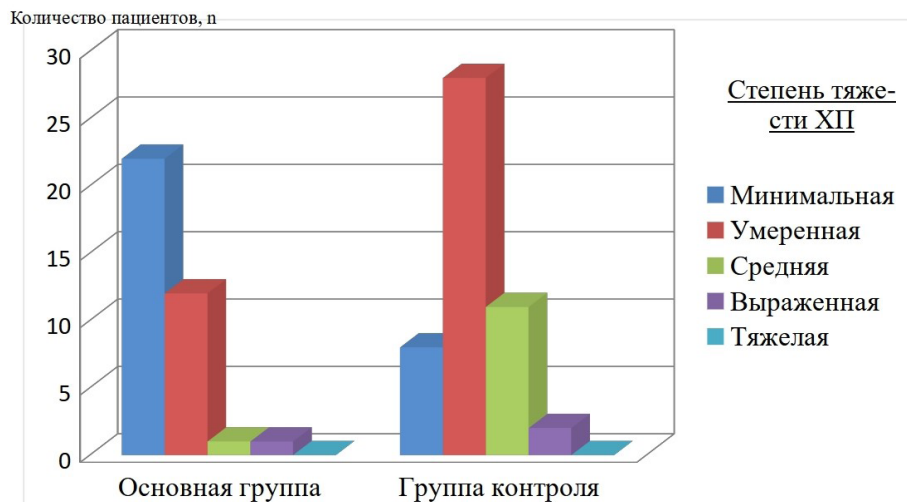


Рис. 1, Степень тяжести ХП в группах исследования

тическим механизмом развития (ХП, ХХ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), ГБ); у ряда исследователей – С. Lesmana et. Al. (2013г), метаанализ J. Liu и соавт. (2021 г.) – высокая распространенность НАЖБП у лиц с избыточной массой тела и ожирением, что подтверждает влияние ожирения на развитие патологии всех систем организма [6].

В основной группе исследования степень тяжести ХП была выше, чем в группе контроля (Рисунок 1). Учитывая тот факт, что у пациентов с избыточной массой тела и ожирением наблюдался ряд сопутствующих заболеваний, влияющих на выраженность клинической картины, клинических симптомов, качество жизни в основной группе исследования было ниже, чем у пациентов без сопутствующего ожирения (Табл. 1).

В ходе исследования выявлена достоверная корреляционная связь между следующими показателями: ИМТ и степень тяжести ХП (Spearman $R = 0,460562$, $p = 0,000005$), окружность талии и степень тяжести ХП (Spearman $R = 0,410003$, $p = 0,000006$).

Учитывая, что у пациентов с избыточной массой тела и ожирением степень тяжести ХП выше, чаще количество рецидивов, присутствует выраженная полиморбидность, требуется более тщательный подход к лечению. Снижение массы тела является эффективным методом лечения пациентов с ХП,

снижающим степень выраженности симптомов, частоту обострений и улучшающим прогноз.

Выводы

1. Ожирение – самостоятельный фактор риска многих неинфекционных заболеваний, в том числе пищеварительной системы и в частности ХП, распространенность которого в XXI в. увеличивается.

2. Избыточный вес и ожирение влияют на патогенез, клинические проявления ХП: для пациентов с избыточной массой тела и ожирением характерно более тяжелое течение ХП: чаще частота рецидивов (основная группа, $M = 2,2$; группа контроля, $M = 2$), более интенсивный абдоминальный болевой синдром ($p = 0,003$), более выражены внешнесекреторная недостаточность и внутрисекреторная недостаточность ПЖ ($p = 0,004$, $p = 0,0008$).

3. У пациентов с ожирением наблюдается выраженная полиморбидность: нарушения липидного обмена, заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, ГБ), заболевания пищеварительного тракта – НАЖБП, ХХ, ГЭРБ, паразитарные инвазии и др. ($p < 0,005$).

4. У пациентов с ХП на фоне ожирения достоверно снижается качество жизни (физический и психологический компоненты) ($p = 0,000002$; $p = 0,000019$).

Литература

1. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (8): 954-962.
2. Пивакин В.Т., Кригер А.Г., и соавт. Клинические рекомендации Российского общества хирургов, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации хирургов-гепатологов и Эндоскопического общества «Р.ЭндО» по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):99-156.
3. Киреева В. В. и др. Эпигенетические и молекулярно-генетические аспекты ожирения как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф // *Евразийский Союз Ученых*. – 2020. – №. 7-5 (76). – С. 39-44.
4. Кучерявый Ю.А., Кирюкова М.А., Дубцова Е.А., Бордин А.С. Клинические рекомендации АСГ-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом применении // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16. № 15. С. 60-72.
5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Левченко А.П. Распространенность саркопении у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (12): 43-47.
6. Ферфецкая Е.В., Пиц А.О., Качество жизни больных с хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2018; (3): 52-54.
7. Христич Т.Н., Хронический панкреатит и ожирение: механизмы развития и их прогностическое значение. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2017; (2): 34-39.
8. Compiled by Tim Lobstein, Rachel Jackson-Leach, Jaynaide Powis, Hannah Brinsden and Maggie Gray, *Global overweight and obesity 2020-2035, World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023* (5): 10-13.
9. Ilic I., Ilic M. International patterns in incidence and mortality trends of pancreatic cancer in the last three decades: a joinpoint regression analysis // *World Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Т. 28. – №. 32. – С. 4698.
10. Pham A., Forsmark C., *Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factor, and management* 2018; (7): 688-693.

Роль никотина в патогенезе заболеваний кожи. Акне и курение.

Д.В. Прохоров, М.Р. Абдулкайрова, М.Ю. Кузнецова, М.Б. Испирьян

The role of nicotine in the pathogenesis of skin diseases. Acne and smoking.

D.V. Prokhorov, M.Yu. Kuznetsova, M.B. Ispiryan, M.R. Abdulkairova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: кожа, акне, курение, никотин

Резюме

Роль никотина в патогенезе заболеваний кожи. Акне и курение.

Д.В. Прохоров, М.Р. Абдулкайрова, М.Ю. Кузнецова, М.Б. Испирьян

Никотин является основной причиной зависимости среди курильщиков. Никотин отрицательно влияет на многие органы, как показано в исследованиях на людях и животных. Его биологические эффекты распространяются на все системы организма, включая сердечно-сосудистую, дыхательную, мочевыделительную и репродуктивную системы. В нескольких исследованиях также было обнаружено, что никотин является канцерогеном. Он способствует онкогенезу, влияя на пролиферацию клеток, ангиогенез и пути апоптоза. Многие исследования неизменно демонстрируют его канцерогенный потенциал. С точки зрения дерматологии употребление табака несет в себе много опасностей для кожи. Курение связывают с преждевременным старением, замедленным заживлением ран и склонностью к инфекционным поражениям, а также с рядом кожных заболеваний, в частности с псориазом, гнойным гидраденитом и кожной красной волчанкой. Кроме того, имеется достоверная связь между курением и онкологическими заболеваниями, а именно плоскоклеточным раком и меланомой.

Различные исследования показали, что курение может играть роль в патогенезе акне и других дерматозов, а более высокая никотиновая зависимость усугубляет течение акне. В данной статье представлены результаты нашего исследования о связи курения и появления акне.

Ключевые слова: кожа, акне, курение, никотин.

Abstract

The role of nicotine in the pathogenesis of skin diseases. Acne and smoking

D.V. Prokhorov, M.Yu. Kuznetsova, M.B. Ispiryan, M.R. Abdulkairova

Nicotine is the main cause of addiction among smokers. Nicotine negatively affects many organs, as shown in human and animal studies. Its biological effects extend to all body systems, including the cardiovascular,

Прохоров Дмитрий Валерьевич – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: dvpro2022@mail.ru

Кузнецова Марина Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: kafedradvkkrim@mail.ru

Испирьян Михаил Борисович – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: kafedraavkkrim@mail.ru

Абдулкайрова Мелина Руслановна – студентка 5 курса «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского Института им.С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им.В.И. Вернадского», e-mail: kafedradvkkrim@mail.ru

respiratory, renal, and reproductive systems. Several studies have also found that nicotine is a carcinogen. It promotes oncogenesis by affecting cell proliferation, angiogenesis, and apoptotic pathways. Many studies have consistently demonstrated its carcinogenic potential. In terms of dermatology, tobacco use carries many dangers to the skin. Smoking is associated with premature aging, delayed wound healing and a tendency to infectious lesions, as well as a number of skin diseases, in particular psoriasis, purulent hidradenitis and cutaneous lupus erythematosus. In addition, there is a reliable link between smoking and cancer, namely squamous cell carcinoma and melanoma. Various studies have shown that smoking may play a role in the pathogenesis of acne. Convincing evidence shows that higher nicotine addiction exacerbates acne. There is still no reliable data on the effect of smoking on the course of acne. This article presents the results of our study on the relationship between smoking and acne.

Key words: skin, acne, smoking, nicotine.

Что такое акне?

Акне — это многофакторный дерматоз, который часто возникает в раннем взрослом возрасте с различной степенью тяжести. К факторам, способствующим образованию акне, относятся генетическая предрасположенность, гормоны, ятрогенные, психологические, экологические и профессиональные факторы.

Актуальность проблемы

Табак является одной из основных причин развития раковых заболеваний. По оценкам ВОЗ, во всем мире насчитывается около 1,27 миллиарда потребителей табака. Только на долю курящих приходится почти 5,4 миллиона смертей в год, и один миллиард человек может умереть в этом столетии, если глобальное потребление табака останется на нынешнем уровне. Международный договор, принятый на рассмотрение ВОЗ в 2003 г. и подписанный 170 странами, направлен на принятие политики правительств к сокращению производства, продаж, распространения, рекламы и продвижения табачных изделий. Несмотря на сильную оппозицию со стороны производств, договор добился устойчивого прогресса в достижении своей цели всеобъемлющей борьбы против табака во всем мире. По мере сокращения обращения табака, уменьшается и количество курящих людей. Фармакологическое лечение никотиновой зависимости остается активной областью исследований. Никотин, как известно, имеет серьезные системные побочные эффекты в дополнение к сильной зависимости. Он отрицательно влияет на сердце, репродуктивную систему, легкие, почки, кожу и т. д. Многие исследования неизменно демонстрируют его канцерогенный потенциал. С точки зрения дерматологии употребление табака несет в себе много опасностей для кожи. Курение связывают с преждевременным старением, замедленным заживлением ран и склонностью к инфекционным поражениям, а также с рядом кожных заболеваний, в частности с псориазом, гнойным гидраденитом и кожной красной волчанкой. Кроме того, имеется достоверная связь между курением и онкологическими заболеваниями, а именно плоскоклеточным раком и меланомой.

Исследование, проведенное в 2009 году, в котором приняли участие более 1000 человек, обнаружило чрезвычайно высокую корреляцию между курением и появлением акне у участников. Помимо этого, было выявлено увеличение секреции кожного сала и снижение уровня витамина Е. На основании полученных данных в *British Journal of Dermatology* был выделен особый невоспалительный вид акне (non-inflammatory acne, NIA), который также называют «акне курильщика» [1].

Влияние никотина на кожу

Ацетилхолин имеет два типа рецепторов: никотиновые (nAChR) и мускариновые (mAChR). Никотин является агонистом ацетилхолина. Его эффекты опосредованы никотиновыми рецепторами [2]. nAChR представляет собой белок с молекулярной массой 290 кДа, изначально описанный в нервно-мышечных синапсах, но также экспрессируемый во всей периферической и центральной нервной системе и в ненейронных клетках [3]. Он состоит из кольца из пяти подобных субъединиц ($\alpha\beta\gamma\delta\epsilon$), очерчивающих через мембрану центральный путь для ионов. Было идентифицировано семнадцать субъединиц nAChR, названных $\alpha 1$ - $\alpha 10$, $\beta 1$ - $\beta 4$, γ , δ и ϵ [4,5]. Различия в субъединичном составе nAChR определяют функциональные и фармакологические характеристики формируемых ионных каналов. Никотин действует как агонист на все типы nAChR, за исключением каналов, образуемых $\alpha 9$ [6]. Субъединица $\alpha 10$ не может продуцировать функциональные рецепторы сама по себе: она способствует сильным токам, вызванным ацетилхолином, при совместном введении с $\alpha 9$. Присутствие $\alpha 10$ изменяет физиологические и фармакологические свойства рецептор $\alpha 9$, указывая на то, что две субъединицы объединяются в единый функциональный рецептор [5]. Сообщалось о наличии в коже как mAChR, так и nAChR [7, 8]. Очевидно, электрофизиологические и иммуногистохимические данные указывают на функциональную экспрессию никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (состоящих из $\alpha 3$, $\alpha 5$ и $\beta 4$, но не $\alpha 4/\beta 2$ или $\alpha 7$ субъединиц) на аксональной мембране немиелинизированных С-волокон человека [9]. Но экспрессия nAChR не ограничивается

нервными окончаниями.

Фармакодинамика никотина

Активная форма никотина представляет собой катион, заряд которого расположен на атоме азота пиррольного цикла. Эта активная форма очень близка к ацетилхолину. Было продемонстрировано, что никотин взаимодействует с ацетилхолином, который является основным нейротрансммиттером мозга. Ацетилхолин может связываться с двумя различными типами рецепторов: никотиновыми рецепторами, которые активируются никотином, и мускариновыми рецепторами, которые активируются мускарином. Таким образом, никотин и мускарин являются специфическими агонистами одного вида холинергических рецепторов (агонист — это молекула, которая активирует рецептор, воспроизводя эффект нейротрансммиттера). Никотин конкурентно связывается с никотиновыми холинорецепторами. Связывание агониста с никотиновым рецептором вызывает изменение конформации архитектуры рецептора, которое открывает ионный канал в течение нескольких миллисекунд. Этот канал селективен для катионов (особенно натрия). Таким образом, его открытие приводит к кратковременной деполяризации. Затем канал закрывается, и рецептор временно становится невосприимчивым к агонистам. Это состояние десенсibilизации. Затем рецептор обычно возвращается в состояние покоя, что означает, что он закрыт и чувствителен к агонистам. При постоянном воздействии агонистов (даже в малых дозах) такое состояние десенсibilизации будет длиться долго (длительная инактивация) [6].

Фармакокинетика никотина

Никотин является токсическим алкалоидом пиридинового ряда, который содержится в растениях семейства паслёновых. Это двухосновное соединение, при этом его адсорбция в организме имеет прямую зависимость от pH раствора. Никотин хорошо проходит через все биологические мембраны, так как при увеличении pH раствора, происходит повышение концентрации незаряженного липофильного никотина. При попадании вещества в организм, происходит его быстрое распространение по крови. Никотин также способен проходить через гематоэнцефалический барьер. Метаболизм осуществляется в печени с помощью фермента [2].

Никотин и кератиноциты

Кератиноциты человека синтезируют, выделяют и расщепляют ацетилхолин [10]. Активность ацетилхолина опосредована mAChR и nAChR [7, 8]. На зрелых кератиноцитах, свежeweделенных из крайней плоти новорожденных человека, имеется приблизительно 35 400 сайтов связывания nAChR на клетку [7]. Эти рецепторы содержат субъединицы

$\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\alpha 10$, $\beta 2$ и $\beta 4$ [5, 7].

Никотин увеличивает клеточно-субстратную и межклеточную адгезию культивируемых кератиноцитов и стимулирует их латеральную миграцию. Таким образом, он выступает в качестве медиатора адгезии и подвижности кератиноцитов. Никотин оказывает ингибирующее действие на миграцию кератиноцитов, а Ca^{++} служит вторичным мессенджером в сигнальном пути. Это может объяснить пагубное влияние никотина на реэпителизацию ран и предположить, что курение может задерживать заживление ран посредством никотинового рецептор-опосредованного пути. Ацетилхолиновые рецепторы $\alpha 3$, $\alpha 9$ и M3 играют ключевую роль в регуляции клеточной адгезии в синергическом режиме адгезии кератиноцитов, скорее всего, путем модулирования уровней и активности кадгерина и катенина, и путем регуляции десмосомальной адгезии кератиноцитов путем изменения уровня экспрессии как десмоглеина (Dsg) 1 и Dsg 3, так и статуса фосфорилирования Dsg 3 [7].

Никотин также участвует в дифференцировке кератиноцитов, стимулируя приток кальция и увеличивая количество клеток, формирующих ороговевшую оболочку и экспрессирующих кератин 10, трансглутаминазу 1, инволюктин и филагрин. Передача сигналов ACh через каналы $\alpha 7$ nAChR контролирует поздние стадии развития кератиноцитов в эпидермисе, регулируя экспрессию генов прогрессии клеточного цикла, апоптоза и терминальной дифференцировки. Эти эффекты частично опосредованы изменениями трансмембранного притока Ca^{++} . Никотин в концентрациях до 100 мкг/мл не вызывает раздражения, но вызывает ороговение кожи. Он вызывает скваматизацию [6].

Устранение компонента $\alpha 7$ никотинергической передачи сигналов в кератиноцитах снижало относительное количество проапоптотических Bad и Bax как на уровне мРНК, так и на уровне белка, что позволяет предположить, что nAChR $\alpha 7$ связан со стимуляцией апоптоза кератиноцитов. Терминально дифференцированные кератиноциты вызывают апоптотическую секрецию при усиливающей секреции действия ацетилхолина. Для запуска апоптотической секреции требуется комбинация холинергического никотинового агониста и мускаринового антагониста. Анализ относительного количества холинергических ферментов и рецепторов, экспрессируемых кератиноцитами, способными к секреции, и фармакологических профилей регуляции секреции выявляет восходящий градиент концентрации свободного ацетилхолина в эпидермисе, что может обеспечивать его непротиворечивое стимулирующее действие через мускариновый m1 и $\alpha 7$ и $\alpha 9$ типы никотиновых рецепторов, экспрессируемых кератиноцитами на последней стадии их развития в эпидермисе [7].

Таким образом, никотин усиливает адгезию, дифференцировку и апоптоз кератиноцитов и ингибирует миграцию кератиноцитов.

Воздействие никотина на кератиноциты через nAChR не ограничивается кожей, но также наблюдается во рту. Таким образом, некоторые патобиологические эффекты табачных изделий в тканях полости рта могут быть связаны с никотин-индуцированными изменениями структуры и функции nAChR кератиноцитов, ответственных за физиологическую регуляцию клеточного цикла цитотрансмиттером ацетилхолином [11].

Преждевременное старение кожи

Курение имеет доказанную связь с преждевременным старением кожи. Данный феномен также называют «лицо курильщика», которое характеризуется выраженными морщинами, снижением плотности кожи, атрофией кожи, с особым сероватым оттенком на фоне полнокровия сосудов, возникающих за счет вазоконстрикторного действия никотина. При этом имеется четкая связь между количеством выкуриваемых сигарет и степенью внешних изменений, которые особенно выражены у женщин. Связь курения и преждевременного старения кожи осуществляется как за счет прямого воздействия никотина на кожу, так и опосредованно через кровоток. При прямом контакте сигаретного дыма и кожи, происходит высушивание рогового слоя эпидермиса, что приводит к усилению выраженности морщин, а также к формированию умеренной воспалительной реакции. Никотин подавляет воспаление посредством воздействия на центральную и периферическую нервную систему. Исследования *in vitro* показали, что никотин является хемоаттрактантом для нейтрофилов и в более низких концентрациях (как в плазме курильщиков) усиливает реакцию на хемотаксические пептиды. Никотин ингибирует высвобождение ферментов из нейтрофилов и продукцию супероксида, что имеет значение для защиты от инфекции, а также противоопухолевой активности.

Однако, не обязательно непосредственно курить для возникновения подобных реакций. В ходе экспериментов на мышах *in vivo*, было доказано, что и пассивное курение приводит к преждевременному старению кожи. Важным фактором ускорения процесса старения кожи является образование свободных радикалов под действием сигаретного дыма.

Также было доказано, что курение приводит к нарушению процессов репарации, что в свою очередь приводит к появлению мутаций, а также образованию дефектных белков.

Никотин также влияет на обновление межклеточного матрикса в коже, что проявляется в наличии дисбаланса между процессами синтеза и деградации белков соединительной ткани дермы. Курение влияет на снижение коллагенов типа I и III, является катализатором в процессах деградации коллагена, а также повышает содержание тропоэластина. В ходе экспериментов *in vitro* было доказано, что биосинтез коллагена в культуре фибробластов

значительно снижается после контакта с экстрактом табачного дыма. Никотин также увеличивает концентрацию металлопротеиназ матрикса, представляющие собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, которые способны разрушать почти все компоненты внеклеточного матрикса [12].

Рак кожи

Согласно исследованию, недавно опубликованному в *Journal of Clinical Oncology*, курильщики сигарет и трубок имеют повышенный риск развития плоскоклеточного рака кожи. Рак кожи подразделяется на три типа: злокачественная меланома, кожная плоскоклеточная карцинома и базально-клеточная карцинома. Кожный плоскоклеточный рак и базально-клеточный рак часто называют немеланомным раком кожи. Развитие индуцированного курением рака кожи объясняют следующими механизмами: ускоренное старение, мутагенез, стимуляция роста и инвазии опухолевых клеток, неоваскуляризация и ремоделирование стромы. Несмотря на то, что есть исследования, в которых не обнаружили никакой взаимосвязи с курением, большинство работ установили, что курение — независимый фактор риска развития плоскоклеточного рака (ПР), в частности, ПР пениса, вульвы, шейки матки и ануса. Прекращение табакокурения приводит к снижению этих рисков. Большинство исследований не нашли четкой ассоциации между курением и риском базально-клеточного рака (БКР), но данные противоречивы. Курение сигарет, возможно, связано с преобладанием больших по размеру БКР (>1 см в диаметре) и более агрессивных форм. Более поздние исследования, однако, показывают, что привычка курить никак не влияет на риск злокачественного течения меланомы. Многолетнее курение даже может снизить риск развития меланомы, особенно акральной меланомы. Защитный эффект курения относительно кожной меланомы может быть связан с участием никотина в синтезе меланина, его аффинитетом к меланин-содержащим тканям, необратимым связыванием с меланином и депонированием канцерогенов табака NNK и NNN в тканях, содержащих меланин [12].

Нарушение заживления ран

Связь между курением сигарет и замедленным заживлением ран хорошо известна. Табак изменяет восстановление и ремоделирование тканей, в основном за счет воздействия табака на структуру и функцию фибробластов. Было доказано, что никотин способен снижать миграцию фибробластов к раневому ложу, что приводит к их накоплению по периферии раны. Данные эффекты приводят к тому, что у курящих людей повышен риск инфицирования послеоперационной раны, а также к чрезмерному рубцеванию. Никотин является сосудосуживающим средством, которое уменьшает приток

питательной крови к коже, что приводит к ишемии тканей и нарушению заживления поврежденных тканей. Никотин также увеличивает адгезию тромбоцитов, повышая риск тромботической окклюзии микрососудов и ишемии тканей. Кроме того, никотин снижает пролиферацию эритроцитов, фибробластов и макрофагов. Никотин также участвует в заживлении ран, подавляя миграцию и дифференцировку кератиноцитов, то есть вторую фазу заживления ран: реэпителизацию. Как и в ситуации с преждевременным старением кожи, табак способен увеличивать экспрессию металлопротеиназ, что приводит к дегенерации внеклеточного матрикса [13, 14, 15].

Воздействие на кожные заболевания

Табак является фактором, усугубляющим такие заболевания, как псориаз, атопический дерматит, акне, лишай или волчанка. Иммуносупрессия, вызванная употреблением никотина, может способствовать патогенезу инфекций, вызванных вирусом папилломы человека, злокачественной меланомы и эпителиальных опухолей кожи и соседних слизистых оболочек. Была продемонстрирована индукция реактивации герпеса после системного воздействия никотина на кроликов. Напротив, распространенность рецидивирующего лабиального герпеса среди взрослого населения Швеции в течение 2 лет была значительно ниже среди курильщиков, особенно среди курильщиков трубки, по сравнению с людьми, не пристрастившимися к табаку. Значительные тератогенные эффекты никотина наблюдались гистологически на коже новорожденных крыс: повышенная митотическая активность в базальных клетках, индукция гипертрофированных эпителиальных клеток в эпидермисе [16].

Контактный дерматит

Табак и табачный дым тесно связаны с различными кожными заболеваниями, среди которых первостепенное значение имеет контактный дерматит. Этиологические и клинические аспекты варьируются в зависимости от различных этапов производства и обработки табака. Контактный дерматит часто встречается у сборщиков табака, курильщиков и производителей сигар, тогда как он редко поражает курильщиков и, лишь в исключительных случаях, рабочих, занимающихся упаковкой сигарет. Пораженные участки кожи также различаются в зависимости от того, является ли воздействие профессиональным или непрофессиональным. Помимо натуральных веществ, в табак при обработке и производстве добавляют несколько соединений, которые являются аллергенами: какао, ментол, лакрица, канифоль и формальдегид. Кроме того, было доказано, что никотиновые пластыри, также вызывают контактный дерматит при аппликации [12].

Экзема

В одном исследовании исследователи обнаружили, что воздействие сигаретного дыма было связано с более высокой распространенностью экземы у взрослых и детей. Исследователи полагают, что повреждение кожного барьера, вызванное токсичными веществами, содержащимися в никотине и угарном газе, нарушает кровоток и насыщение кожи кислородом. Это позволяет аллергенам проникать в кожу, что приводит к экземе.

Псориаз

Курение является фактором риска развития псориаза — у курящих людей риск развития псориаза в течение жизни выше, чем у некурящих. Приблизительно от 15 до 20 процентов случаев псориаза можно объяснить курением в прошлом или в настоящее время. Исследователи отмечают, что риск псориаза выше с увеличением количества выкуриваемых сигарет в день, но не с увеличением продолжительности курения. Другими словами, риск псориаза увеличивается, если вы выкуриваете большое количество сигарет в день. Курение также может изменить иммунную систему. По сравнению с некурящими, у курильщиков повышен уровень аутоантител (антител, атакующих ткани организма). Курение также увеличивает выработку свободных радикалов, которые могут повреждать клетки и мешать определенным биохимическим путям, участвующим в развитии псориаза. Вдобавок к этому, курение также уменьшает количество антиоксидантов в организме, которые обычно борются со свободными радикалами [12].

Ладонно-подошвенный пустулез

Обсуждается предполагаемая роль никотина в патогенезе ладонно-подошвенного пустулеза (ЛПП). Мишенью воспаления при ЛПП является акросирингиум. У здоровых контролей оба подтипа αChR $\alpha 3$ и $\alpha 7$ проявляют более сильную иммунореактивность в эккринных железах и протоках, чем в эпидермисе. Папиллярный эндотелий был положительным для обоих подтипов. Окрашивание эпидермиса $\alpha 3$ было сильнее, а окрашивание спирали и дермальных протоков слабее у здоровых курильщиков, чем у здоровых некурящих. В пораженной ЛПП коже гранулоциты проявляли сильную иммунореактивность $\alpha 3$. Нормальный паттерн эпидермального окрашивания $\alpha 7$ был устранен в коже ЛПП и заменен сильным сетчатым поверхностным окрашиванием, наиболее заметно прилегающим к акросирингию, который в контроле был интенсивно $\alpha 7$ положительным на этом уровне. Окрашивание эндотелия $\alpha 7$ было сильнее в коже ЛПП, чем в контроле. Измененный характер окрашивания αChR в коже при ЛПП может указывать на возможную роль никотина в патогенезе ЛПП [16].

Кожная красная волчанка

Исследования выявили статистически значимую связь между активным курением и развитием кожной красной волчанки. Также была показана связь между дискоидной красной волчанкой (ДКВ) и курением. Курильщики с ДКВ имеют более обширное поражение в начале заболевания. Кроме того, эффективность противомаларийной терапии снижается при курении [12].

Язвы на коже

Курение является фактором риска развития пролежней и язв, осложненных инфекциями, у больных сахарным диабетом. Более 90% пациентов с изъязвлением вследствие болезни Бюргера (облитерирующий тромбангиит) являются курильщиками. Длительные периоды затишья болезни связаны с отказом от курения, тогда как рецидивы связаны с возобновлением употребления табака [12].

Заболевания волос и волосяных фолликулов

Механизмы, с помощью которых курение вызывает выпадение волос, многофакторны и, вероятно, связаны с воздействием сигаретного дыма на микроциркуляторное русло волосяного сосочка дермы, генотоксикантами дыма, вызывающими повреждение ДНК волосяного фолликула, дисбалансом в фолликулярной протеазной/антипротеазной системе, вызванным курением. Контроль ремоделирования тканей во время цикла роста волос, прооксидантные эффекты курения, приводящие к высвобождению провоспалительных цитокинов, что приводит к фолликулярному микровоспалению и фиброзу и, наконец, к усилению гидроксирования эстрадиола, а также к ингибированию фермента ароматазы, создавая относительное гипоэстрогенное состояние. Ввиду психологического воздействия андрогенетической алопеции на больных мужчин и женщин, повышение осведомленности общественности о связи между курением и выпадением волос дает возможность для санитарного просвещения против курения, которое может быть более эффективным, чем связь между курением и морщинами на лице или седыми волосами, поскольку последнему можно эффективно противодействовать современными эстетическими дерматологическими процедурами, в то время как возможности лечения андрогенетической алопеции ограничены [12].

Акне

Акне – это хроническое и рецидивирующее заболевание волосяных фолликулов и сальных желез. Оно носит полиэтиологический характер и может приводить к значимым косметическим дефектам, локализующимся зачастую на открытых участках кожи: формированию рубцов и нарушению пигмен-

тации. Немаловажно и то, что длительное течение болезни отрицательно влияет на психоэмоциональное состояние пациента.

Исследователи из Дерматологического института Сан-Галликано в Италии были одними из первых, кто предположил, что курение вызывает специфический тип акне, известный как атипичное пост-подростковое акне (АППА). Состояние широко известно как «акне курильщика» из-за его тесной связи с сигаретами [17]. АППА — это невоспалительная форма акне, которая не вызывает покраснения, повышения температуры и припухлости, характерных для воспалительных форм, таких как кистозные, узловые и вульгарные угри [18]. АППА вызывает небольшие невоспаленные кожные бугорки, известные как комедоны. Комедоны образуются, когда кожное сало и омертвевшие клетки кожи блокируют сальные железы. Существует два типа комедонов, которые могут возникать при акне курильщика: закрытые комедоны, также известные как белые угри, они возникают, когда закупорка остается под поверхностью кожи, вызывая телесные или беловатые шишки; открытые комедоны также известные как угри, они возникают, когда закупорка подвергается воздействию воздуха и начинает темнеть из-за окисления (химическая реакция, запускаемая кислородом) [19].

Причины возникновения «акне курильщика»

Исследователи установили, что развитию АППА способствуют два взаимосвязанных фактора. Во-первых, это то, что называется перекисным окислением кожного сала. Это происходит, когда нестабильные молекулы, известные как свободные радикалы, атакуют жирные кислоты кожного сала, в результате чего сало расщепляется и становится более густым и липким. Это может привести к закупорке пор и появлению комедонов. Второй фактор – снижение выработки витамина Е. Витамин Е является антиоксидантом, который предотвращает перекисное окисление свободных радикалов. Сигаретный дым истощает запасы витамина Е в крови и, тем самым, увеличивает риск перекисного окисления кожного сала свободными радикалами [20]. Эти выводы подтверждаются исследованием, проведенным в 2015 году в Университете штата Огайо, в котором считалось, что углеводороды (тип свободных радикалов, обнаруженных в сигаретном дыме) являются виновниками АППА. Были проведены исследования, целью которых было найти корреляционную связь между курением и появлением акне [21]. В 2001 году в Британском журнале дерматологии была опубликована статья, которая описывала результаты проведенного исследования об оценке связи между акне и курением. В эксперименте принимало участие 896 жителей города Гамбург, в возрасте 1-87 лет. Были получены следующие данные: согласно клиническому обследованию, акне присутствова-

ло у 26,8% в целом и было более распространено у мужчин (29,9%), чем у женщин (23,7%) (отношение шансов, ОШ 1,37, 95% доверительный интервал, ДИ 1,01-1,87). Распространенность следовала значительной линейной тенденции в зависимости от возраста с пиком распространенности между 14 и 29 годами ($P < 0,001$). Сообщаемый возраст начала заболевания у женщин был значительно ниже, чем у мужчин ($P = 0,015$). По данным множественного логистического регрессионного анализа распространенность акне была значительно выше у активных курильщиков (40,8%, ОШ 2,04, 95% ДИ 1,40-2,99) по сравнению с некурящими (25,2%). Была получена значимая линейная зависимость между распространенностью акне и количеством ежедневно выкуриваемых сигарет (критерий тренда: $P < 0,0001$). Кроме того, с помощью линейного регрессионного

анализа была показана значительная дозозависимая связь между тяжестью акне и ежедневным потреблением сигарет ($P = 0,001$). В результате был сделан вывод, что курение является клинически важным фактором, влияющим на распространенность и тяжесть акне [22]. Хотя АППА тесно связан с курением сигарет, неясно, связано ли курение напрямую с вульгарными угрями и другими более распространенными формами акне. Утверждения о том, что это так, остаются спорными. В то время как более ранние исследования показали, что курение может усугубить акне, неясно, усугубляются ли акне или кожа у курильщиков просто ухудшается из-за долгосрочных последствий курения. Обзор исследований 2020 года обнаружил противоречивые данные о том, связаны ли курение и прыщи: некоторые исследования сообщают о прямой корреля-

Табл.1

Анкетирование

Курите ли вы?	Стаж курения?	Страдаете ли вы акне ?	Если да, то как бы вы оценили состояние вашей кожи ?
Нет	Не курю	Да	Множественные высыпания (до 25). локализирующиеся только на
Да	1-3 лет	Нет	Единичные высыпания (до 10), локализирующиеся на лице
Нет	1-3 лет	Нет	Высыпания не беспокоят
Нет	Не курю	Да	Единичные высыпания (до 10). локализирующиеся на лице
Нет	Не курю	Нет	Единичные высыпания (до 10), локализирующиеся на лице
Нет	Не курю	Нет	Высыпания не беспокоят
Нет	Не курю	Да	Единичные высыпания (до 10), локализирующиеся на лице
Нет	Не курю	Да	Множественные высыпания (более 25). затрагивающие лицо
Нет	Не курю	Да	Единичные высыпания (до 10), локализирующиеся на лице
Нет	Не курю	Да	Множественные высыпания (более 25). затрагивающие лицо
Нет	Не курю	Нет	Высыпания не беспокоят
Нет	Не курю	Нет	Высыпания не беспокоят

Табл.2

Анкетирование

Какие элементы акне есть у вас на лице ?	Как по вашему мнению курение влияет на течение акне?
Все перечисленное	Затрудняюсь ответить
Закрытый комедон	Не влияет
Высыпания не беспокоят	Негативно влияет в значительной степени
Закрытый комедон	Затрудняюсь ответить
Открытый комедон	Негативно влияет в значительной степени
Высыпания не беспокоят	Негативно влияет в легкой степени
Закрытый комедон	Негативно влияет в легкой степени
Пустула	Негативно влияет в значительной степени
Пустула	Негативно влияет в значительной степени
Закрытый комедон	Негативно влияет в значительной степени
Высыпания не беспокоят	Негативно влияет в легкой степени

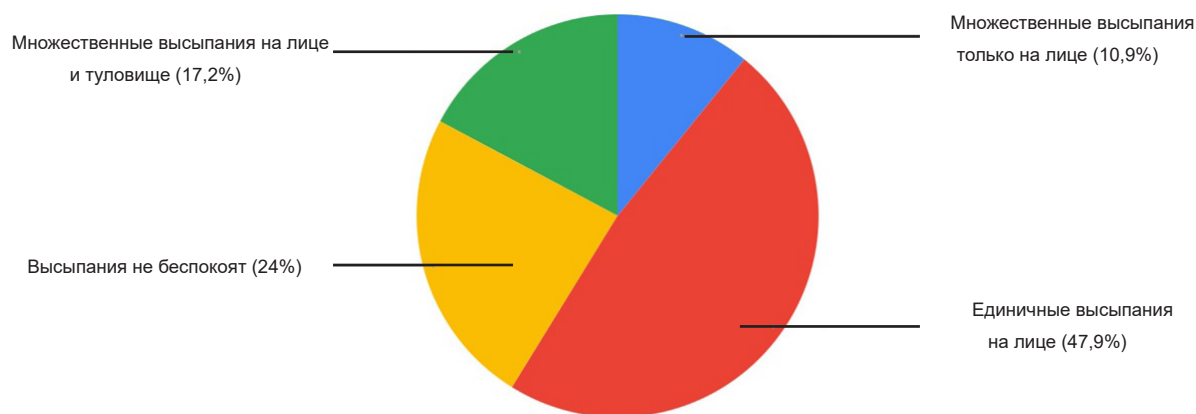


Рис. 1. Если да, то как бы вы оценили состояние вашей кожи? – количество высыпаний

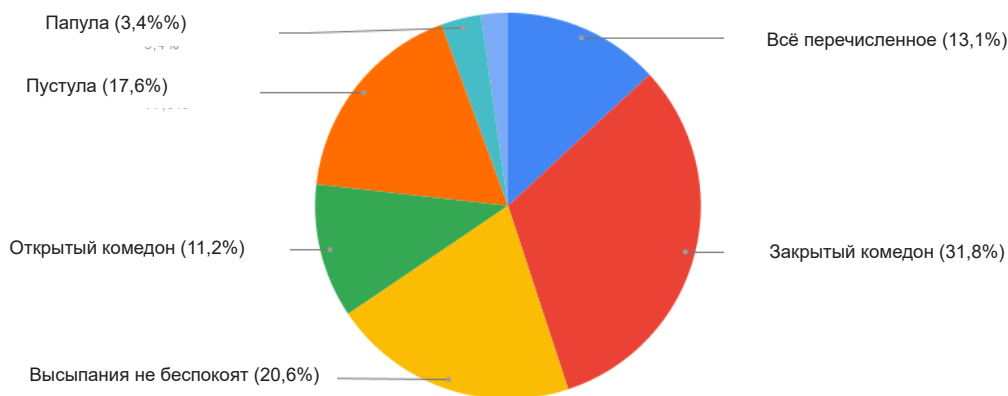


Рис. 2. Какие элементы акне у вас на лице? – количество

ции, а другие вообще не обнаруживают никакой связи [23] Необходимы дальнейшие исследования.

Исследование взаимосвязи курения и акне

Цель

Оценить корреляционную связь между курением и возникновением акне.

Задачи:

1. Проанализировать результаты анкеты и выявить процент курящих людей, страдающих акне.
2. Определить тяжесть течения угревой болезни у курящих, на основании субъективных данных о состоянии кожи опрашиваемых.
3. Дать оценку связи курения и акне на основании полученных данных.

Материал и методы

Было проведено социологическое исследование в феврале 2023 года, в котором приняли участие 267 человек. Возрастной диапазон от 14 до 46 лет. Подавляющее большинство опрошенных были женщины – 85,4%, количество мужчин – 14,6%. Основной контингент участников – студенты Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Опрос проводился анонимно и носил характер группового анкетирования по специально разработанной нами анкете «Акне и курение» (Табл. 1, Табл. 2).

Результаты исследований

- Оценка результатов первого вопроса «Курите ли вы?» утвердительно ответили 64 опрошенных, отрицательно 203, что приравнивается к 24% и 76%, соответственно.
- При этом среди курящих, имеется определенный разброс в стаже, а именно 39 человек (14,6%) от 1 до 3 лет, 16 (6%) от 3 до 5 лет, 11 (4,1%) более

5 лет.

- вопрос «Страдаете ли вы акне?» утвердительно ответили 169 (63,3%) человек, отрицательно – 98 (36,7%), при этом одновременно утвердительно на два вопроса «Курите ли вы?» и «Страдаете ли вы акне?» ответили 34 человек, а это соответствует 12,7% от изначального количества опрошенных.

- Далее мы решили изучить количество и характер высыпаний, чтобы оценить тяжесть угревой болезни у курящих. На вопрос «Как бы вы оценили состояние вашей кожи?», среди курящих с акне (34 человека), голоса распределились в следующем порядке (Рис. 1):

1. Множественные высыпания (более 25), затрагивающие лицо и туловище – 5 (14,7%).

2. Множественные высыпания (до 25), локализуемые только на лице – 4 (11,8%)

3. Единичные высыпания (до 10), локализуемые на лице – 25 (73,5%).

- Далее были предложены 8 иллюстраций, на которых изображены различные элементы угревой болезни. В результате субъективной оценки состояния кожи, были получены следующие данные (Рис. 2): Закрытые комедоны – 14 (41,2%), открытые комедоны – 4 (11,8%), пустулы – 8 (23,5%), папулы – 2 (5,9%), кисты и узлы – 1 (2,9%), все перечисленное – 5 (14,7%).

- конце анкетирования, мы решили узнать мнение опрашиваемых, о связи курения и акне, при этом большинство считают, что табакокурение в значительной степени влияет на тяжесть течения угревой болезни – 35,6%; вариант «в легкой степени» и «не влияет» выбрали 30,3% и 10,1% опрошенных, соответственно, и 24% – затруднились ответить.

Вывод

Акне – это распространенное хроническое воспалительное заболевание сально-волосных фолликулов. Было предложено несколько факторов, влияющих на акне, включая диету, менструацию, потоотделение, УФ-излучение и стресс. Курение является одной из основных причин болезней и смертей в мире. Потребление табака напрямую связано с сердечно-сосудистыми патологиями, хроническим бронхитом и многими злокачественными заболеваниями. Табак также в значительной степени влияет на кожу. Курение тесно связано с некоторыми дерматологическими заболеваниями, такими как псориаз, ладонно-подошвенный пустулез, гнойный гидроаденит, системная и дискоидная красная волчанка, а также раком губ, полости рта и аногенитальной области. Более спорная связь существует с меланомой, плоскоклеточным раком кожи, базально-клеточным раком и акне. В дополнение к влиянию курения на дерматологические заболевания потребление табака также непосредственно влияет на некоторые дерматозы, такие как никотиновый стоматит, черный волосатый язык, пародонтоз,

некоторые виды крапивницы и контактного дерматита. Кроме того, мы не должны забывать, что курение имеет косметические последствия, такие как пожелтение пальцев и ногтей, изменение цвета зубов, нарушение вкуса и обоняния, неприятный запах изо рта и гиперсаливация, а также раннее появление мимических морщин. Результаты нашего исследования подтверждают гипотезу о связи между курением и появлением акне. Однако для получения более точных данных необходимо провести анализ состава кожного сала. Мы считаем, что чрезвычайно важно заниматься изучением данного вопроса, так как при наличии основополагающих данных о воздействии табака на кожу, необходимо создание информационных программ у пациентов с заболеваниями кожи.

Литература

1. Бжеем, К. и Уильямс, ХК (2013). Эпидемиология вульгарных угрей. Британский журнал дерматологии, 168: 474-485. <https://doi.org/10.1111/bjd.12149>
2. Kelley A E. Nicotinic receptors: addiction's smokinggun? Nat Med 2002; 8: 447-449.
3. Unwin N. Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. Nature 1995; 373: 37-43.
4. MacGehee D S, Role L W. Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons. Annu Rev Physiol 1995; 57: 521-546.
5. Sgard F, Charpantier E, Bertrand S et al. A novel human nicotinic receptor subunit, alpha10, that confers functionality to the alpha9-subunit. Mol Pharmacol 2002; 61: 150-159.
6. Grando S A. Receptor-mediated action of nicotine in human skin. Int J Dermatol 2001; 40: 691-693.
7. Grando S A, Horton R M, Pereira E F et al. Anionic acetylcholine receptor regulating cell adhesion and motility is expressed on human keratinocytes. J Invest Dermatol 1995; 105: 774-781.
8. Grando S A, Zelikson B D, Kist D A et al. Keratinocyte muscarinic acetylcholine receptors: immunolocalization and partial characterization. J Invest Dermatol 1995; 104: 95-100.
9. Lang P M, Burgstahler R, Sippel W et al. Characterization of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the membrane of unmyelinated human C-fiber axons by in vitro studies. J Neurophysiol 2003; 90: 3295-3303
10. Grando S A, Kist D A, Qi M et al. Human keratinocytes synthesize, secrete and degrade acetylcholine. J Invest Dermatol 1993; 101: 32-36.
11. Arredondo J, Nguyen V T, Chernyavsky A I et al. A receptor-mediated mechanism of nicotine toxicity in oral keratinocytes. Lab Invest 2001; 81: 1653-1668.
12. Оптис А. и Грандо С.А. (2012 г.). Курение и кожа. Международный журнал дерматологии, 51: 250-262. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05205.x>
13. Wallstrom M, Sand L, Nilsson F, Hirsch J M. The long-term effect of nicotine on the oral mucosa. Addiction 1999; 94: 417-423.
14. Chung J H, Lee S H, Youn C S, et al. Cutaneous photodamage in Koreans: influence of sex, sun exposure, smoking, and skin color. Arch Dermatol 2001; 137: 1043-1051.
15. Knuutinen A, Kokkonen N, Risteli J, et al. Smoking affects collagen synthesis and extracellular matrix turnover in human skin. Br J Dermatol 2002; 146: 588-594.
16. Misery, L. (2004). Nicotine effects on skin: Are they positive or negative?. Experimental Dermatology, 13: 665-670. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00274.x>
17. Melibary Y T, Alkeray S, Alnutaifi K A, et al. Пилодакне; варуант акне. Clin Cosmet Invest Dermatol. 2019 10 amp; 12: 219-22. doi: 10.2147/CCID.S199991
18. Курокава И., Накаге К. Последние достижения в понимании и лечении акне. F1000рез. 2020; 9: F1000 Факультет Rev-792. doi: 10.12688/f1000research.25588.1
19. Митри А., Лин Г., Уолдман Р.А., Грант-Келс Дж.М. Воздействие табака и вейпинга на кожу. Клин Дерматол. 2021 сен-октябрь; 39(5): 762-71. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.05.004
20. Ян Ю.С., Лим Х.К., Хонг К.К. и другие. Индуцированный сигаретным дымом интерлейкин-1 альфа может быть вовлечен в патогенез

акне у взрослых. Энн Дерматол. 2014 фев; 26 (1): 11-16. doi: 10.5021/ad.2014.26.1.11

21. Паттерсон А.Т., Тиан Ф.Т., Элстон А.М., Каффенбергер Б.Х. Ожесточающее воздействие сигаретного дыма вызывает локализованные хлоракноподобные комедоны. Дерматология. 2015;231(4):322-5. doi: 10.1159/000439046

22. Британский журнал дерматологии, том 145, выпуск 1, 1 июля 2001 г., страницы 100-104, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04290.x>

23. Zhang JZ, Fang X, Yu SR, Luo D, Li TT, Kang XJ. Связь между акне и курением: систематический обзор и метаанализ наблюдательных исследований. Чин Мед Дж (англ.). 2021 5 августа; 134 (15): 1887-1888. doi: 10.1097/CM9.0000000000001286

Эффективность комбинированной терапии ИДПП-4 с метформином и АГПП-1 при сахарном диабете тип 2 в коррекции кардиометаболических факторов риска. Сравнительный анализ.

В.В. Смирнов, В.С. Иванов, С.Н. Иванов, А.Б. Шаповалова, Н.Н. Матвеева, А.А. Платонова, П.А. Мочалов, А.М. Абзалова

The effectiveness of combined therapy of IDPP-4 with metformin and AGPP-1 in type 2 diabetes mellitus in the correction of cardiometabolic risk factors. Comparative analysis.

V.V. Smirnov, V.S. Ivanov, S.N. Ivanov, A.B. Shapovalova, N.N. Matveeva, A.A. Platonova, P.A. Mochalov, A.M. Abzalova

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург

Ключевые слова: инкретины, агонисты ГПП-1, ИДПП-4, метформин, инсулинорезистентность, ожирение, НОМА-IR, кардиометаболические факторы риска, провоспалительные цитокины, гомоцистеин, интерлейкин-6, гликемический контроль, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

Резюме

Эффективность комбинированной терапии ИДПП-4 с метформином и АГПП-1 при сахарном диабете тип 2 в коррекции кардиометаболических факторов риска. Сравнительный анализ.

В.В. Смирнов, В.С. Иванов, С.Н. Иванов, А.Б. Шаповалова, Н.Н. Матвеева, А.А. Платонова, П.А. Мочалов, А.М. Абзалова.

В статье рассматриваются клинические подходы к терапии сахарного диабета 2 типа и профилактике ассоциированных с ним проявлений метаболического синдрома: ожирения, дислипидемии, атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний. В течение 6 месяцев в дина-

Виктор Владимирович Смирнов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Владимир Сергеевич Иванов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Сергей Николаевич Иванов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Анна Борисовна Шаповалова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Надежда Николаевна Матвеева – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Анастасия Александровна Платонова – студент 6 курса лечебного факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Павел Александрович Мочалов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Анастасия Маратовна Абзалова – ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

мике наблюдались 2 группы пациенток женского пола, страдающих сахарным диабетом 2 типа не более 5 лет, в перименопаузе с ожирением 1 ст., без анамнеза сердечно-сосудистых катастроф и не получавших гиполлипидемическую терапию. Первую группу (n-25) составили пациентки, получавшие терапию семаглутидом в дозировке 14 мг в сутки. Вторую группу (n-32) составили пациентки, получавшие комбинированную терапию ситаглиптином в комбинации с метформином в дозе 50/1000-2 раза в сутки. Оценивались следующие показатели: уровни базального инсулина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, гомоцистеина и интерлейкина-6, динамика изменений индекса массы тела и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR.

Цель исследования заключалась в сопоставлении воздействия терапии АГПП-1 в сравнении с комбинированной терапией метформина и ингибитора дипептидил пептидазы-4 (ИДПП-4) в отношении достижения целевых показателей гликемического контроля и оценке факторов кардиометаболического риска. Проведенное исследование показало, что терапия комбинированными препаратами ИДПП-4 и метформином демонстрирует сравнимую эффективность и более доступную с экономической точки зрения альтернативу по сравнению с терапией АГПП-1.

Ключевые слова: Инкретины, агонисты ГПП-1, ИДПП-4, метформин, инсулинорезистентность, ожирение, HOMA-IR, кардиометаболические факторы риска, провоспалительные цитокины, гомоцистеин, интерлейкин-6, гликемический контроль, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

Abstract

The effectiveness of combined therapy of IDPP-4 with metformin and AGPP-1 in type 2 diabetes mellitus in the correction of cardiometabolic risk factors. Comparative analysis.

V.V. Smirnov, V.S. Ivanov, S.N. Ivanov, A.B. Shapovalova, N.N. Matveeva, A.A. Platonova, P.A. Mochalov, A.M. Abzalova

The article discusses clinical approaches to the treatment of type 2 diabetes mellitus and the prevention of associated manifestations of metabolic syndrome: obesity, dyslipidemia, atherosclerosis-associated cardiovascular diseases. Within 6 months, 2 groups of perimenopausal female patients with obesity of 1 st., aged 45 to 60 years, with no more than 5 years of experience of type 2 diabetes mellitus and at the same time had no history of cardiovascular catastrophes, were observed in dynamics and those who did not receive antihyperlipidemic therapy. The first group (n-25) consisted of patients receiving semaglutide therapy at a dosage of 14 mg per day. The second group (n-32) consisted of patients receiving combination therapy with sitagliptin in combination with metformin at a dose of 50/1000-2 times a day. The following indicators were evaluated: basal insulin levels, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, homocysteine and interleukin – 6, dynamics of changes in body mass index and HOMA-IR insulin resistance index. The aim of the study was to compare the effects of AGPP-1 therapy with metformin therapy in combination with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (IDPP-4) with respect to achieving glycemic control targets and to assess the impact of such therapy on cardiometabolic risk factors on the example of the examined groups of patients. The study showed that therapy with combined drugs IDPP-4 and metformin demonstrates comparable efficacy and a more affordable alternative from an economic point of view compared to AGPP-1 therapy.

Keywords: Incretins, GPP-1 agonists, IDPP-4, metformin, insulin resistance, obesity, HOMA-IR cardiometabolic risk factors, proinflammatory cytokines, homocysteine, interleukin-6, glycemic control, atherosclerosis, cardiovascular diseases

Введение

Сахарный диабет и ассоциированные с ним атеросклероз-зависимые сердечно-сосудистые заболевания остаются на сегодняшний день одной из актуальных эндокринологических и кардиологических проблем. Развитие ишемической болезни сердца, гипертонической болезни имеет отчетливую взаимосвязь с сахарным диабетом 2 типа. Терапия этих состояний зачастую требует назначения достаточно объемного и дорогостоящего лечения. Коморбидность, закономерно, увеличивает лекарственную нагрузку и повышает риск осложнений

терапии, что снижает приверженность пациентов к лечению и нередко требует значительных экономических затрат. Назначение большого количества лекарственных средств, повышает и риск ятрогении, становится сложнее проводить контроль безопасности и эффективности терапии. Кроме того, необходимо учитывать фактор комедикации – прием пациентом каких-либо дополнительных лекарственных средств, без назначения лечащего врача. Что касается непосредственно пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих очень высокий сердечно-сосудистый риск, то рекомендации EASD и ADA

предписывают обязательное назначение препаратов из групп агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (АГПП-1) или ингибиторов натрий-зависимого котранспортера 2 типа, независимо от исходного и целевого уровней гликемического контроля [8, 9]. Эта необходимость диктуется данными многочисленных многоцентровых исследований, которые доказали протективность этих препаратов в профилактике сердечно-сосудистых исходов. Однако терапия этими группами препаратов бывает не всегда доступна пациентам, в том числе из-за высокой стоимости лечения и наличия определенного спектра противопоказаний. Рассматривая сердечно-сосудистые заболевания в контексте метаболического синдрома, основными патогенетическими механизмами и предпосылками их развития являются нарушения липидного обмена, гиперинсулинемия и связанная с ней инсулинорезистентность, которая приводит, в том числе к прогрессирующему течению ожирения [8]. Наиболее эффективной группой препаратов, способствующей снижению массы тела у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, являются агонисты глюкагоноподобного пептида-1 [13]. Многие международные рандомизированные исследования показали высокую эффективность представителей класса АГПП-1 в снижении массы тела, нормализации липидного профиля плазмы, влияния на системное воспаление, снижение биомаркеров сердечно-сосудистого риска и, в конечном итоге, на снижение количества неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и т.д. (исследования CAPTURE, CVOT, LEADER, REWIND, SCALE SUSTAIN и др) [14]. В отношении ингибитора дипептидил пептидазы-4 (ИДПП-4) и метформина, данные исследований были более противоречивы, демонстрируя более низкую эффективность в отношении конечных сердечно-сосудистых исходов, а некоторые исследования свидетельствовали скорее о сердечно-сосудистой безопасности этих препаратов (исследования EXAMINE, TECOS, UKPDS, Diabetes Prevention Program Outcomes Study и т.д.) [1, 6, 12, 14]. Метформин воздействует на сердечно-сосудистый риск в первую очередь за счет снижения инсулинорезистентности, снижения уровня холестерина низкой плотности и триглицеридов, что замедляет развитие атеросклероза и снижения продукции провоспалительных цитокинов [6]. Ранее в наших исследованиях мы проводили сравнительный анализ эффективности воздействия АГПП-1, метформина и ИДПП-4 на различные факторы риска развития атеросклероз-зависимых заболеваний. Проведенные нами ранее исследования показали, что и ИДПП-4, и метформин хоть и в меньшей степени, чем АГПП-1, но все же способствуют снижению массы тела, потенциально атерогенных фракций холестерина, снижению продукции провоспалительных цитокинов. Логично предположить, что комбинированное применение ингибиторов дипептидил пептидазы-4 в сочетании с метформином может эффективно усиливать кардиопротек-

тивные свойства терапии [5, 10]. Преимуществом комбинированных препаратов ИДПП-4 в сочетании с метформином является улучшение гликемического контроля по сравнению с монотерапией данными классами препаратов. Сочетание инкретиновых функций с эффектами метформина обеспечивает более эффективное снижение массы тела и потенциально атерогенных фракций липидограммы. Простота назначения и процесса титрования дозы повышает приверженность пациентов к лечению. Увеличение числа больных, ответивших на терапию за счет разнонаправленности гипогликемических эффектов комбинированного препарата [4, 5]. Уменьшение побочных эффектов за счет взаимной их нейтрализации в частности диареи, которая часто сопровождает терапию метформином в высоких дозировках, снижение стоимости лечения в целом. Современный фармакологический рынок в Российской Федерации изобилует разнообразием комбинаций ИДПП-4 и метформина, что предполагает доступность такой терапии широким слоям населения [3, 5].

Цель исследования

Изучение эффективности комбинированных препаратов ИДПП-4 с метформином в сравнении с АГПП-1, их воздействие на инсулинорезистентность, кардиометаболические факторы риска и возможности первичной профилактики ССЗ при сахарном диабете 2-го типа (СД 2).

Материал и методы

В течение 6 месяцев в динамике наблюдались 2 группы пациенток женского пола. Критерии включения: перименопауза, ожирение 1 ст. (ИМТ 30-35), возраст от 45 до 60 лет, имеющие стаж СД 2 типа не более 5 лет, без анамнеза сердечно-сосудистых катастроф (целевой показатель гликированного гемоглобина HbA1C < 7,0%) и не получающие гиполипидемическую терапию. Оценивались следующие показатели: уровни базального инсулина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, гомоцистеина и интерлейкина-6, динамика изменений индекса массы тела и индекса инсулинорезистентности НОМА-I.R. Исследование проходило на базе ряда медицинских центров города Санкт-Петербурга. За время проведения исследования все пациентки в обследуемых группах достигли целевых значений HbA1c. Из исследования исключались пациентки с ожирением вследствие гиперкортицизма, гипотиреоза, нарушением функции почек от уровня СЗ_a и ниже, злокачественными новообразованиями, хроническим гепатитом и циррозом печени, ревматоидным артритом и другими системными заболеваниями соединительной ткани, имеющими в анамнезе длительную терапию (более 3х месяцев) глюкокортикоидами, с синдромом мальабсорбции и страдающие хроническим ал-

Влияние терапии семаглутидом и комбинацией ситаглиптина с метформином на показатели плазмы крови.

Показатель	Семаглутид 1 исследование	Семаглутид 2 исследование	p
ХСЛПНП	4,51±0,2 ммоль/л	2,11±0,2 ммоль/л	< 0,01
ТГ	2,62±0,2 ммоль/л	1,13±0,2 ммоль/л	< 0,01
Гомоцистеин	14,53±0,8 мкмоль/л	7,06±0,5 мкмоль/л	< 0,01
ИЛ-6	3,21±0,2 мг/л	1,82±0,2 мг/л	< 0,01
	Ситаглиптин/Метформин 1 исследование	Ситаглиптин/Метформин 2 исследование	
ХСЛПНП	4,73±0,3 ммоль/л	2,61±0,3 ммоль/л	< 0,01
ТГ	2,75±0,2 ммоль/л	1,97±0,3 ммоль/л	< 0,05
Гомоцистеин	16,23±1,3 мкмоль/л	9,57±0,6 мкмоль/л	< 0,01
ИЛ-6	4,1±0,3 мг/л	2,54±0,3 мг/л	< 0,05

коголизмом.

Первую группу (n-25) составили пациентки, получавшие терапию семаглутидом в дозировке 14 мг сутки. Вторую группу (n-32) составили пациентки, получавшие комбинированную терапию ситаглиптином в сочетании с метформином в дозе 50/1000-2 раза в сутки. Обе группы были сопоставимы по исходному уровню гликозилированного гемоглобина 7,89±0,2% и 8,02±0,3%, среднему возрасту 54,3±4,3 и 52,6±5,1, распространенности вредных привычек (курение) 8 пациенток – 32,0% в первой группе и 11 пациенток во второй – 34,3%, среднему ИМТ. Полученные данные обработаны методом статистического анализа с использованием программы Excel 5.0. Достоверность показателей оценивалась по критерию χ^2 Пирсона. Также достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Средние уровни HbA1c были сопоставимы на старте исследования у пациенток обеих групп и составили 7,89±0,2% у пациенток 1 группы и 8,02±0,3% – второй. Через 6 месяцев у пациенток обеих групп произошло достоверное снижение этого показателя в первой группе до 6,44±0,1%, во второй до 5,97±0,3%, при этом терапия комбинированными препаратами продемонстрировала более высокую эффективность ($p < 0,05$). Стоит отметить, что все пациентки в обеих группах достигли целевых показателей гликемического контроля $< 7,0\%$. Средние уровни базального инсулина существенно снизились у пациенток обеих групп, но более выраженное снижение отмечено у пациенток на комбинированной терапии 15,63±2,66 МкЕД/л до 7,34±1,76 в первой группе и с 14,38±1,86 до 5,9±1,2 во второй при $p < 0,05$ (рис 2).

Исследование показало, что терапия семаглутидом и комбинированная терапия метформином и ИДПП-4 привели к одинаково высокой эффективно-

сти в снижении индекса массы тела ИМТ с 33,45±0,5 до 26,7±0,4 и 34,21±0,6 до 27,6±0,5, а также индекса инсулинорезистентности HOMA-IR с 3,89±0,2 до 1,99±0,2 и 4,11±0,3 до 2,15±0,2 у пациенток обеих групп, соответственно ($p < 0,01$) (рис 3). Влияние терапии семаглутидом и сочетанием ситаглиптина с метформином на кардиометаболические показатели плазмы крови, такие как потенциально атерогенные фракции липидограммы, уровни гомоцистеина и интерлейкина-6 показаны в таблице 1. У пациентов, получавших монотерапию семаглутидом, снижение уровней липопротеидов низкой плотности и триглицеридов было наиболее эффективным 4,51±0,2 ммоль/л до 2,11±0,2 ммоль/л и 2,62±0,2 ммоль/л 1,13±0,2 ммоль/л ($p < 0,01$). Влияние комбинации метформина и ситаглиптина на липопротеиды 4,73±0,3 ммоль/л и 2,61±0,3 ммоль/л; и 2,75±0,2 ммоль/л ($p < 0,01-0,05$). Влияние на снижение уровня гомоцистеина оказалось одинаковым у пациентов обеих групп 14,53±0,8 и 7,06±0,5 мкмоль/л в первой, и, соответственно, 16,23±1,3 и 9,57±0,6 мкмоль/л во второй ($p < 0,01$).

Продукция провоспалительных цитокинов на примере ИЛ-6 также значительно снижалась у пациентов обеих групп, но несколько более эффективно у пациентов, принимающих семаглутид, 3,21±0,2 до 1,82±0,2 мг/л ($p < 0,01$) по сравнению с комбинацией ситаглиптина и метформина 4,1±0,3 и 2,54±0,3 мг/л ($p < 0,05$).

Выводы

1) Терапия АГПП-1 и комбинированными препаратами метформина и ИДПП -4 показала одинаковую эффективность в достижении целевых показателей гликемического контроля, снижении массы тела и инсулинорезистентности.

2) Терапия как АГПП-1, так и комбинированными препаратами Метформина и ИДПП-4 приводит

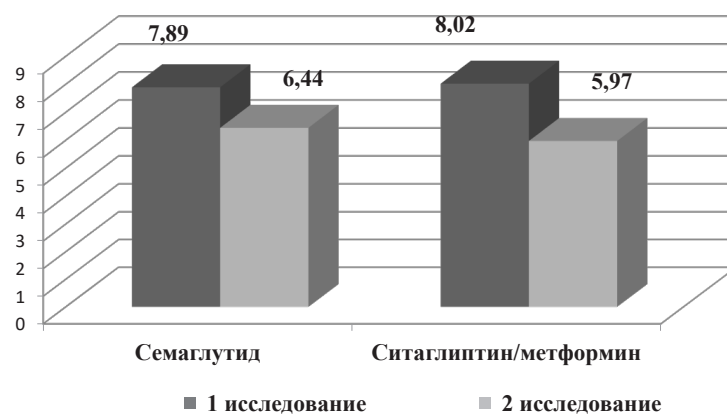


Рис. 1. Динамика снижения уровня гликозилированного гемоглобина у пациенток обеих групп.

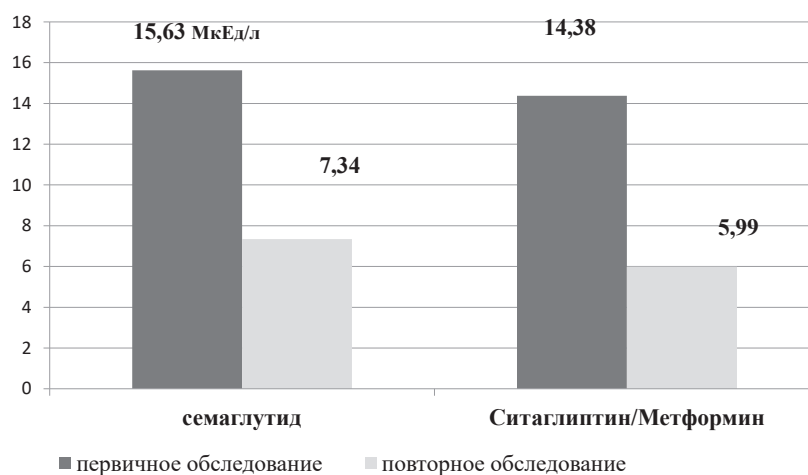


Рис. 3 Снижение индексов массы тела и HOMA-IR у пациенток обеих групп

Рис. 2. Динамика снижения уровня базального инсулина у пациенток обеих групп.

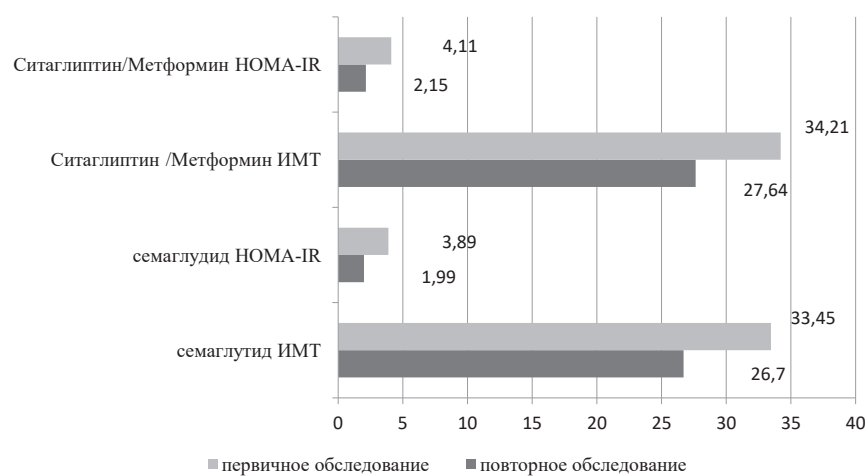


Рис. 3 Снижение индексов массы тела и HOMA-IR у пациенток обеих групп

к значительному снижению уровня потенциально атерогенных фракций липидного спектра, при этом семаглутид продемонстрировал чуть большую эффективность в отношении уровня триглицеридов. Стоит отметить, что у пациенток обеих групп в большинстве случаев не были достигнуты целевые уровни липидов плазмы, как индивидуально, так и усредненных показателей, что потребовало модификации липидоснижающей терапии.

Заключение

Исследования последних лет показали, что, АГПП 1 типа обладают доказанными кардиопротективными преимуществами, такими как снижение риска сердечно-сосудистых событий, улучшение функции эндотелия, снижение уровня воспалительных маркеров в организме и помогают эффективно осуществлять контроль над снижением массы тела, что позволяет рассматривать их как препараты первой линии рекомендаций у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ожирением, высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском [8, 10, 11, 13]. С другой стороны, несмотря на свои положительные качества, терапия АГПП-1 имеет отрицательные стороны: инъекционный путь введения (за исключением одной из форм семаглутида), возможные диспепсические явления. Высокая стоимость препаратов и ограниченные данные по долгосрочной безопасности могут также снизить приверженность пациентов к лечению. Назначение комбинированной формы ИДПП-4 в сочетании с метформином, по ряду показателей демонстрирует вполне сопоставимую эффективность с АГПП-1, но имеет более высокие возможности по вариативности выбора лекарственных форм, в том числе и с экономической точки зрения [1, 7]. Терапия СД 2 типа в сочетании с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями в любом случае, кроме назначения гипогликемической терапии, предполагает модификацию образа жизни и факторов сердечно-сосудистого риска, назначение гипотензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии по показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями [2, 13]. Не стоит переоценивать терапию АГПП-1 в качестве универсального метода достижения целевых показателей липидного обмена и снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Снижение массы тела также может способствовать улучшению функции эндотелия, снижению синтеза провоспалительных цитокинов, продуцируемых жировой тканью [11].

Проведенное исследование показало, что эффективность терапии агонистами глюкагон-подобного пептида-1 в отношении потенциально атерогенных уровней липидов плазмы, в снижении уровня провоспалительных цитокинов оказалась сопоставимой с комбинацией метформина и ИДПП-4. Результаты проведенного исследования показали, что препараты, относящиеся к классу АГПП-1, и

комбинированное назначение метформина с ИДПП-4 могут быть включены в комплексную терапию у пациентов с сахарным диабетом и сопутствующими кардио-метаболическими рисками с сопоставимой эффективностью [6, 8, 9].

Литература

1. Е. В. Бирюкова, «Клинические аспекты и перспективы применения ингибиторов ДПП-4» *Медицинский совет*. – 2019. – № 4. – С. 24-29.
2. Бухаров К. Г., Викулова О. К., Галстян Г. Р. [и др.] «Фармакоэкономические аспекты терапии фиксированными комбинациями ингибиторов дипептидилпептидазы-4 с метформином по сравнению с производными сульфонилмочевины с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: ретроспективный анализ данных: Федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2017» *Consilium Medicum*. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 18-26.
3. Вербовой А. Ф., Вербовой Н. П., Долгих Ю. А. «Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа» *Медицинский совет*. – 2022. – Т. 16, № 23. – С. 199-204
4. Демидов Н. А., Котешкова О. М., Балберова М. А., Анциферов М. Б. «Старт терапии сахарного диабета 2 типа с фиксированной комбинацией. Метформин с глитазлином или с глибенкламидом, есть ли разница?» *Фарматека*. – 2019. – Т. 26, № 14. – С. 47-53.
5. Куркин Д. В., Бакулин А. А., Морковин Е. П. [и др.] «Физиология, фармакология и перспективы применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4» *Фармация и фармакология*. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 19-47.
6. Морзунова, Т. Б., Глинкина П. В., Пешева Е. А. [и др.] «Место метформина в современных клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета 2-го типа» *Медицинский совет*. – 2023. – Т. 17, № 13. – С. 122-129.
7. Оздоев М. Б., Бакулин К. С., Огай М. А., [и др.] «Возможности использования метформина, таурина и ситаглиптина в твердых лекарственных формах антидиабетической направленности действия» *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2021. – № 2. С. –22-31
8. В.В. Смирнов, А.Б. Шаповалова, А.А. Платонова [и др.] «Протекторная роль инкретин в профилактике сердечно-сосудистого риска у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа в перименопаузе» *Медицина: теория и практика*. – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 31-39.
9. В.В. Смирнов, А.Б. Шаповалова, Ю.Б. Семенова [и др.] «Перспективы неинсулиновых антидиабетических препаратов в профилактике сердечно-сосудистого риска у пациенток с сахарным диабетом тип 2 в перименопаузе. Переход стратегии от глюкозоцентричности к органо-протекции» *International Journal of Medicine and Psychology*. – 2023. – Т. 6, № 4. – С. 27-38.
10. В.В. Смирнов, А.Б. Шаповалова, Е.Б. Карповская «Актуальные вопросы комплексной терапии инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена у спортсменок с синдромом поликистозных яичников» *Медицина: теория и практика*. – 2022. – Т. 7, № 2. – С. 23-28.
11. В.В. Смирнов, А.Б. Шаповалова, С.А. Бондарев «Некоторые особенности клинического течения и ведения сахарного диабета у спортсменок» *Медицина: теория и практика*. – 2020. – Т. 5, № 2. – С. 3-9.
12. Фадеев, В. В. «Результаты первого ретроспективного исследования алоглиптина по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в России ARRIVAL» *Эффективная фармакотерапия*. – 2023. – Т. 19, № 12. – С. 6-14.
13. Шабанова М. А. Фармакогенетический анализ взаимодействия агонистов с активным центром рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) *Медицинская наука XXI века – творчество молодых: Материалы региональной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Томск, 25-26 октября 2023 года / Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2023. – С. 34-35.*
14. Fioretto P. «Role of incretin based therapies in the treatment of diabetic kidney disease / P. Fioretto, A. Frascati» // *Diabetes Mellitus*. – 2018. – Vol. 21, No. 5. – P. 395-398.
15. А.П. Олесин, П.В. Константинова, Н.Н. Тютелева, В.С. Иванов *Клинико-прогностическое значение определения предикторов дисфункции левого желудочка у пациентов без структурных изменений сердца с вентрикулярной эктопией (клинико-экспериментальное исследование). Фундаментальная и клиническая медицина. 2023 г.; 8(3). С. 53-67.*

Долгосрочная вариабельность гемодинамических показателей у молодых мужчин в постковидном периоде

С.В. Танков, О.Н. Антропова, В.В. Дехарь, И.И. Курбатова

Long-term variability of hemodynamic parameters in young men in the post-COVID period

S.V. Tankov, O.N. Antropova, V.V. Dekhar, I.I. Kurbatova

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул; Частное учреждение здравоохранения «Отделенческая клиническая больница станции Барнаул» г. Барнаул.

Ключевые слова: Артериальное давление; вариабельность артериального давления; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; предрейсовый осмотр.

Резюме

Долгосрочная вариабельность гемодинамических показателей у молодых мужчин в постковидном периоде

С.В. Танков, О.Н. Антропова, В.В. Дехарь, И.И. Курбатова

Введение. Из открытых медицинских источников установлено, что наиболее частым сопутствующим заболеванием, осложняющим течение COVID-19, является артериальная гипертензия: среди пациентов с COVID-19 её распространённость составляет от 9 до 35%.

Цель исследования. Изучить долгосрочную вариабельность гемодинамических показателей у молодых мужчин в постковидном периоде на примере работников локомотивных бригад станции Барнаул, перенёсших COVID-19.

Материал и методы. В исследование включены 42 респондента в возрасте от 24 до 52 лет, перенёсших COVID-19 в 2021 году. Обследование проведено через 6 мес. после перенесённого заболевания. Все исследуемые лица не имели ранее выявленной АГ. Методы: методы медицинской статистики и программа «Microsoft Excel».

Результаты. В доковидном периоде у всех респондентов среднее САД – $119,21 \pm 4,19$ мм рт.ст., в постковидном периоде среднее САД – $119,62 \pm 4,38$ мм рт.ст. До заболевания COVID-19 среднее ДАД – $76,64 \pm 2,70$ мм рт.ст., после перенесённого коронавируса – $77,36 \pm 2,72$ мм рт.ст. Средняя ЧСС в до- и постковидном периодах отличалась следующим образом: $75,00 \pm 7,97$ уд./мин – до встречи

Танков Станислав Валерьевич – ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: Россия, 656062, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Шукшина, дом 1, кв. 339. Адрес электронной почты: tankov.stas@mail.ru; мобильный телефон: 8-903-073-07-92

Антропова Оксана Николаевна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес электронной почты: antropovaon@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6233-7202

Дехарь Василий Викторович – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес электронной почты: dechar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2787-9161

Курбатова Ирина Ивановна – заместитель главного врача ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Барнаул, врач высшей квалификационной категории.

с коронавирусом и $74,93 \pm 4,60$ уд/мин – после. В зависимости от стандартного отклонения (SD) в доковидном периоде 76,19% обследуемых лиц принадлежали к категории граждан с умеренной вариабельностью САД; при рассмотрении SD ДАД у этих же людей 64,29% участников попали в группу с низкой вариабельностью ДАД. В постковидном периоде точно так же большая часть исследуемой группы относилась к лицам с умеренной вариабельностью САД – 64,29% и к лицам с низкой вариабельностью ДАД – 76,19%.

Заключение. Перенесённая инфекция COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести не привела к изменениям средних показателей гемодинамики и их вариабельности в течение последующих 6 мес. периода наблюдения у лиц из обследованной группы.

Ключевые слова: Артериальное давление; вариабельность артериального давления; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; предрейсовый осмотр.

Abstract

Long-term variability of hemodynamic parameters in young men in the post-COVID period

S.V. Tankov, O.N. Antropova, V.V. Dekhar, I.I. Kurbatova

Introduction. From open medical sources, it has been established that the most common comorbid disease complicating the course of COVID-19 is arterial hypertension: among patients with COVID-19, its prevalence ranges from 9 to 35%.

Purpose of the study. To study the long-term variability of hemodynamic parameters in young men in the post-COVID period using the example of employees of the locomotive crews of the Barnaul station who underwent COVID-19.

Materials and methods. The study included 42 respondents aged 24 to 52 who had COVID-19 in 2021. The examination was carried out after 6 months after an illness. All the studied individuals did not have previously diagnosed hypertension. Methods: methods of medical statistics and Microsoft Excel program.

Results. In the pre-COVID period, all respondents had an average SBP of 119.21 ± 4.19 mm Hg; in the post-COVID period, the average SBP was 119.62 ± 4.38 mm Hg. Before the COVID-19 disease, the average DBP was 76.64 ± 2.70 mm Hg, after the coronavirus it was 77.36 ± 2.72 mm Hg. The average heart rate in the pre- and post-COVID periods differed as follows: 75.00 ± 7.97 beats/min before the encounter with coronavirus and 74.93 ± 4.60 beats/min after. Depending on the standard deviation (SD) in the pre-Covid period, 76.19% of the examined persons belonged to the category of citizens with moderate variability in SBP; when considering SD DBP in these same individuals, 64.29% of participants fell into the group with low DBP variability. In the post-COVID period, in the same way, most of the study group treated individuals with moderate SBP variability – 64.29% and individuals with low DBP variability – 76.19%.

Conclusion. The past infection with COVID-19 of mild and moderate severity did not lead to changes in the average hemodynamic parameters and their variability over the next 6 months' observation period in individuals from the surveyed group.

Key words: Blood pressure; blood pressure variability; new coronavirus infection; COVID-19; pre-trip inspection.

Актуальность

Известно, что частота будущих сердечно-сосудистых заболеваний значительно выше у лиц, перенёвших COVID-19, в том числе у тех, у кого ранее не было факторов риска и имелась лёгкая или средняя степень тяжести заболевания [1]. С учётом социального и медицинского значения проблемы в будущем растёт интерес к изучению влияния COVID-19 на сердечно-сосудистые заболевания у молодых людей [2]. В исследованиях сообщалось о большей жёсткости центральных артерий [3], нарушении периферической вазодилатации [4] и повышенной активности симпатического нерва в покое [5] у ранее здоровых молодых людей с COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести по сравнению с теми, кто никогда не болел COVID-19.

Более того, появляется всё больше данных о кли-

нических проявлениях пост-COVID-19, свидетельствующих о нарушении регуляции артериального давления (например, ортостатической гипотензии) [6], что позволяет предположить, что COVID-19 может также негативно влиять на вегетативную нервную систему. Большая часть этой информации получена от когорт пациентов с COVID-19 или тех, кто перенёс длительный COVID, с меньшим количеством исследований молодых, что делает актуальным изучение данного вопроса.

Цель исследования

Изучить динамику долгосрочной вариабельности гемодинамических показателей у молодых мужчин после перенесённой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

В исследование включено 42 мужчины (машинисты и помощники машинистов станции Барнаул) через 6 месяцев после перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19; критерием исключения являлось наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Средний возраст участников составил $38,76 \pm 7,25$ лет: лиц молодого возраста (18-44 лет) было 78,57%, среднего (45-59 лет) – 21,43%. Из них у 15 человек COVID-19 осложнился внебольничной пневмонией нетяжёлого течения (13 чел. – КТ-1 ст., 2 чел. – КТ-2 ст.), у 27 человек имелся анамнез заболевания лёгкой степени тяжести с острым ринофарингитом, пациентов с тяжёлым течением заболевания, потребовавшим госпитализации, не было.

Определение офисного АД и ЧСС проводилось при предрейсовом осмотре с использованием аппарата для автоматического измерения АД (тонометр Omron M2 Basic, модель NEM 7121-RU с обновлённой системой интеллектуального управления прибором Intellisense, индикатором аритмии и расширенным объёмом памяти до 30 последних измерений) в соответствии с правилами измерения АД. Учитывались 30 последовательных измерений АД на предрейсовых осмотрах у каждого респондента до заболевания COVID-19 и 30 последовательных измерений АД после заболевания.

Для оценки факторов риска производилась антропометрия, оценка уровня гликемии и общего холестерина, изучался анамнез курения и приёма алкоголя. Из всего обследованного контингента 38,1% (16 человек) имели нормальную массу тела, 28,6% (12 человек) избыточную массу тела, остальные 33,3% – ожирение. Среднее значение ИМТ в исследуемой группе составило $26,8 \pm 4,4$ кг. Курили 23,8% (10 человек), злоупотребление алкоголем респонденты отрицали. У 4,8% выявлена гликемия натощак, у 14,3% – гиперхолестеринемия.

Для статистической обработки полученных результатов применялись методы медицинской статистики и программное обеспечение – пакет «Microsoft Excel». Данные в статье представлены в виде средних значений и их среднеквадратичных отклонений.

Результаты

В доковидном периоде у всей исследуемой группы среднее САД составило $119,21 \pm 4,19$ мм рт.ст., а в постковидном периоде среднее САД было $119,62 \pm 4,38$ мм рт.ст. До заболевания COVID-19 среднее ДАД составило $76,64 \pm 2,70$ мм рт.ст., после перенесённого коронавируса – $77,36 \pm 2,72$ мм рт.ст. Средняя ЧСС в до- и постковидном периодах отличалась следующим образом: $75,00 \pm 7,97$ уд/мин – до встречи с коронавирусом, и $74,93 \pm 4,60$ уд/мин – после (см. табл.1).

Исследуемые показатели АД были проанализированы и распределены в соответствии с классификацией вариабельности АД в зависимости от стан-

дартного отклонения (SD) САД и ДАД (Muntner P. et al., 2011) (см. табл. 2).

В доковидном периоде при изучении SD САД 76,19% исследуемых лиц (32 человека) принадлежали к категории граждан с умеренной вариабельностью САД (SD САД = 4,8-8,34 мм рт.ст.), 19,05% (8 человек) – к категории с низкой вариабельностью САД (SD САД <4,8мм рт.ст.) и 4,76% (2 человека) – к категории с высокой вариабельностью САД (SD САД $\geq 8,35$ мм рт.ст.). При рассмотрении SD ДАД у этих же людей 64,29% участников (27 человек) попали в группу с низкой вариабельностью ДАД (SD ДАД <3,7 мм рт.ст.), 33,33% (14 человек) оказались в группе с умеренной вариабельностью ДАД (SD ДАД = 3,7-6,49 мм рт.ст.) и 2,38% (1 человек) относились к лицам с высокой вариабельностью ДАД (SD ДАД $\geq 6,5$ мм рт.ст.).

В постковидном периоде у этих же лиц ситуация в отношении вариабельности АД существенным образом не поменялась. Большая часть исследуемой группы относилась к лицам с умеренной вариабельностью САД – 64,29% (27 человек), 28,57% (12 человек) – к группе с низкой вариабельностью САД и 7,14% (3 человека) к лицам с высокой вариабельностью САД. В группу лиц с низкой вариабельностью ДАД вошло 76,19% респондентов (32 человека), в группу с умеренной вариабельностью ДАД – 21,43% (9 человек), в числе лиц с высокой вариабельностью ДАД по-прежнему осталось 2,38% респондентов (1 человек).

Обсуждение

На сегодняшний день получены данные об отсутствии различий амбулаторного АД между молодыми людьми, у которых был COVID-19, и контрольной группой, у которой не было COVID-19 [7]. Однако, амбулаторное дневное, ночное и 24-часовое АД обратно коррелировали со временем с момента постановки диагноза COVID-19, при этом более высокое АД проявлялось ближе к началу инфекции. Интересно, что аналогичная обратная зависимость наблюдалась между временем, прошедшим с момента постановки диагноза, и жёсткостью центральной артерии. Результаты исследования, проведённого Szeghy et al., показали улучшение каротидно-бедренной PWV и центрального систолического АД и среднего АД в течение первых 6 месяцев с момента постановки диагноза у молодых, в остальном здоровых взрослых, перенёвших COVID-19 [8].

Данные предыдущих исследований дают некоторое представление о факторах, которые могут способствовать преходящему повышению АД. Например, исследования показали, что на ранней стадии заболевания у молодых людей, перенёвших COVID-19, наблюдаются нарушение вазодилатации [9] и потенциальная повышенная вазоконстрикция с повышенной активностью симпатической нервной системы [10]. Недавнее исследование Stute et al. [10] продемонстрировало ранние вегета-

Вариабельность АД у всех обследованных респондентов

Гемодинамические показатели	Доковидный период	Постковидный период
Минимальное САД	106,07 ± 6,21	104,14 ± 6,22
Максимальное САД	133,21 ± 5,74	136,40 ± 7,43
Среднее САД	119,21 ± 4,19	119,62 ± 4,38
Минимальное ДАД	67,40 ± 5,63	66,45 ± 5,73
Максимальное ДАД	83,52 ± 2,65	85,36 ± 3,57
Среднее ДАД	76,64 ± 2,70	77,36 ± 2,72
Минимальная ЧСС	63,10 ± 4,58	60,83 ± 3,79
Максимальная ЧСС	91,45 ± 7,97	92,88 ± 6,58
Средняя ЧСС	75,00 ± 7,97	74,93 ± 4,60

Табл. 2

Классификация вариабельности АД в зависимости от стандартного отклонения (SD) САД и ДАД

Вариабельность АД	SD САД	SD ДАД
Низкая	<4,8 мм рт.ст.	<3,7 мм рт.ст.
Умеренная	4,8-8,34 мм рт.ст.	3,7-6,49 мм рт.ст.
Высокая	≥8,35 мм рт.ст.	≥6,5 мм рт.ст.

тивные изменения у молодых взрослых (в течение 8 недель после постановки диагноза), характеризующиеся повышенной активностью симпатического нерва в покое и вариабельностью сердечного ритма, что свидетельствует как об усилении центрального симпатического возбуждения, так и о вагусном контроле сердца. И наоборот, Фрейре и соавт. [11] продемонстрировали снижение контроля блуждающего нерва после COVID-19 у молодых людей. Хотя причины этих противоречивых результатов неясны, возможно, этому способствовало недостаточное внимание к симптоматике COVID-19 и времени, прошедшему с момента постановки диагноза. В недавних исследованиях было отмечено, что у всех пациентов через 3 мес. после перенесённой COVID-19 сохраняются существенные кардиогемодинамические нарушения, которые в дальнейшем к 6 и 12 мес. имеют тенденцию к нормализации показателей, характеризующих диастолическое наполнение ПЖ. У больных с КТ-3-4 к 12 мес. после заболевания отмечалась нормализация систолического давления в лёгочной артерии, уменьшение диаметра нижней полой и селезёночной вен, однако сохранялось снижение глобального стрейна ЛЖ [12].

Кроме того, перенесённый COVID-19 не оказывал неблагоприятного влияния на долгосрочную вариабельность АД у молодых людей в течение 6 месяцев после постановки диагноза COVID-19 [13].

Заключение

В совокупности наши данные и данные литературных источников свидетельствуют о том, что COVID-19 нетяжёлого течения не оказывает серьёзного влияния на АД у молодых людей; однако могут присутствовать преходящие эффекты COVID-19 для повышения АД и жёсткости центральной артерии. Тем не менее, необходимы всесторонние исследования АД у пожилых людей с более тяжёлым острым заболеванием и у пациентов с постоянными последствиями COVID-19.

Литература

1. Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, Suarez MD, Shelly S, Lamotte GJ, Sandroni P, Benarroch EE, Berini SE, Cutsforth-Gregory JK, Coon EA, Mauermann ML, Low PA, Singer W. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res* 31: 385-394, 2021. doi: 10.1007/s10286-021-00803-8.
2. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res* 69: 205-211, 2021. [Erratum in *Immunol Res* 2021]. doi: 10.1007/s12026-021-09185-5.
3. Skow RJ, Nandadeva D, Grotle AK, Stephens BY, Wright AN, Fadel PJ. Impact of breakthrough COVID-19 cases during the omicron wave on vascular health and cardiac autonomic function in young adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 323: H59-H64, 2022. doi: 10.1152/ajpheart.00189.2022.
4. Stute NL, Stickford JL, Province VM, Augenreich MA, Ratchford SM, Stickford ASL. COVID-19 is getting on our nerves: sympathetic neural activity and haemodynamics in young adults recovering from SARS-CoV-2. *J Physiol* 599: 4269-4285, 2021. doi: 10.1113/jp281888.
5. Freire APCF, Lira FS, Morano AEVA, Pereira T, Coelho-E-Silva MJ, Caseiro A, Christofaro DGD, Marchioto Júnior O, Dorneles GP, Minuzzi LG, Pinho RA, Silva BSA. Role of body mass and physical activity in autonomic function modulation on post-COVID-19 condition: an observational subanalysis of fit-COVID study. *Int J Environ Res Public Health* 19: 2457, 2022. doi: 10.3390/ijerph19042457.
6. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A,

- Wolf CR, Chu HY. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open* 4: e210830, 2021. [Erratum in *JAMA Netw Open* 4: e214572, 2021] doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830
7. Nandadeva D, Young BE, Stephens BY, Grotte AK, Skow RJ, Middleton AJ, Haseltine FP, Fadel PJ. Blunted peripheral but not cerebral vasodilator function in young otherwise healthy adults with persistent symptoms following COVID-19. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 321: H479–H484, 2021. doi: 10.1152/ajpheart.00368.2021.
8. Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, Suarez MD, Shelly S, Lamotte GJ, Sandroni P, Benarroch EE, Berini SE, Cutsforth-Gregory JK, Coon EA, Mauermann ML, Low PA, Singer W. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res* 31: 385–394, 2021. doi: 10.1007/s10286-021-00803-8.
9. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res* 69: 205–211, 2021. [Erratum in *Immunol Res* 2021]. doi: 10.1007/s12026-021-09185-5.
10. Dillon GA, Wolf ST, Alexander LM. Nitric oxide-mediated cutaneous microvascular function is not altered in young adults following mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 322: H319–H327, 2022. doi: 10.1152/ajpheart.00602.2021.
11. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, Stute N, Augenreich MA, Koontz LK, Bobo LK, Stickford ASL. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 320: H404–H410, 2021. doi: 10.1152/AJPHEART.00897.2020
12. Szeghy RE, Stute NL, Province VM, Augenreich MA, Stickford JL, Stickford ASL, Ratchford SM. Six-month longitudinal tracking of arterial stiffness and blood pressure in young adults following SARS-CoV-2 infection. *J Appl Physiol* (1985) 132: 1297–1309, 2022. doi: 10.1152/jappphysiol.00793.2021
13. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, Stute N, Augenreich MA, Koontz LK, Bobo LK, Stickford ASL. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 320: H404–H410, 2021. doi: 10.1152/AJPHEART.00897.2020.
14. Stute NL, Stickford JL, Province VM, Augenreich MA, Ratchford SM, Stickford ASL. COVID-19 is getting on our nerves: sympathetic neural activity and haemodynamics in young adults recovering from SARS-CoV-2. *J Physiol* 599: 4269–4285, 2021. doi: 10.1113/JP281888.
15. Freire APCF, Lira FS, Morano AEVA, Pereira T, Coelho-E-Silva MJ, Caseiro A, Christofaro DGD, Marchioto Júnior O, Dorneles GP, Minuzzi LG, Pinho RA, Silva BSA. Role of body mass and physical activity in autonomic function modulation on post-COVID-19 condition: an observational subanalysis of fit-COVID study. *Int J Environ Res Public Health* 19: 2457, 2022. doi: 10.3390/ijerph19042457.
16. Чистякова М.В., Говорин А.В., Мудров В.А., Калинкина Т.В., Медведева Н.А., Кудрявцева Я.В. Изменения кардиогемодинамических показателей в динамике у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5300. [Chistyakova M.V., Govorin A.V., Mudrov V.A., Kalinkina T.V., Medvedeva N.A., Kudryantseva Ya.V. Changes in cardiodynamic parameters in dynamics in patients after a new coronavirus infection (COVID-19). *Russian journal of cardiology*. 2023;28(6):5300. doi:10.15829/1560-4071-2023-5300. EDN LAKPUX].
17. Nandadeva Damsara, Rachel J. Skow, Ann-Katrin Grotte, Brandi Y. Stephens, Benjamin E Young, Paul J Fadel. Impact of COVID-19 on ambulatory blood pressure in young adults: a cross-sectional analysis investigating time since diagnosis. *Appl Physiol* (1985). 2022 Jul 1;133(1):183–190. doi: 10.1152/jappphysiol.00216.2022.

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