



18+

ISSN 1727-2378 (Print)
ISSN 2713-2994 (Online)
journaldoctor.ru

DOCTOR.RU
INTERNAL MEDICINE

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 4 (2021)

E.Z. GOLUKHOVA

For an interview with academician
of the Russian Academy of
Sciences, Director of A.N. Bakulev
National Medical Research
Center of Cardiovascular Surgery
at the Ministry of Health of Russia
see pages 4–6

**Голухова
Елена
Зеликовна**

Интервью с академиком РАН,
директором НМИЦ ССХ
им. А.Н. Бакулева
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 20, № 4 (2021)

65 лет

Национальному медицинскому исследовательскому центру сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева

В 2021 году отмечает юбилей один из крупнейших в мире научных центров в области кардиохирургии и кардиологии — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

ИЗ ИСТОРИИ

История Центра началась в 1956 году, когда по инициативе одного из выдающихся хирургов XX века академика Александра Николаевича Бакулева на базе 1-й Градской больницы был создан Институт грудной хирургии АМН СССР. В 1961 году он был переименован в Институт сердечно-сосудистой хирургии АМН СССР. Он стал первым специализированным институтом в мире для хирургического лечения заболеваний сердца и сосудов.

К 1980 году в нем ежегодно выполнялось более 2 000 операций на сердце и сосудах, из которых практически половина — в условиях искусственного кровообращения.

В 1992 году Институт был реорганизован в Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН, и в 1995 г. ему присвоено имя А.Н. Бакулева.

В 2014 году введен в эксплуатацию первый в мире Реабилитационный центр для детей с пороками сердца.

ЦЕНТР СЕЙЧАС

В условиях одной клиники осуществляются все виды кардиохирургической помощи больным различных возрастных групп, от новорожденных до пожилых пациентов.

В Центре проведено самое большое число в Европе операций на открытом сердце — более 205 000, из которых 120 000 выполнено в условиях искусственного кровообращения.

Ведется обширная научная работа в рамках целевых исследовательских программ, фундаментальных и прикладных научных тематик, грантов Правительства РФ, Президента РФ для государственной поддержки молодых ученых, Российского научного фонда. В среднем ежегодно разрабатываются 9–10 целевых исследовательских программ, 70–80 комплексных тем.

Ежегодно здесь проходят подготовку более 400 специалистов, около 200 человек оканчивают ординатуру, аспирантуру и докторантуру.

К 65-ЛЕТИЮ

В мае прошли торжественные мероприятия, посвященные 65-летию юбилею Центра. В чествовании принял участие министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко, который отметил, что Центр им. А.Н. Бакулева является авангардом российской кардиологии и кардиохирургии, мировым лидером по числу вмешательств на сердце и сосудах.

Директор Центра академик РАН Е.З. Голухова в докладе «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» — истоки, инновация, интеграция» особо отметила возможности использования телемедицины, мобильных технологий и искусственного интеллекта в современной практике.

Приветственные слова и поздравления в адрес Центра прозвучали в торжественной обстановке от руководителей государственных ведомств, представителей Правительства РФ и Российской академии наук, директоров и ведущих сотрудников медицинских центров Москвы и России, видных ученых, кардиологов и кардиохирургов.



Академик РАН Лео Бокерия — легенда современной кардиохирургии, он руководил Центром в течение 25 лет и сейчас остается его президентом. Лео Антонович, известный всему миру новатор и экспериментатор, и в 81 год продолжает проводить сложнейшие операции



Министр здравоохранения М.А. Мурашко и директор Центра им. А.Н. Бакулева академик РАН Е.З. Голухова высаживают именное дерево — вечнозеленую ель, символизирующую рост и развитие Центра



Внучка академика А.Н. Бакулева Наталья Петрова Бакулева (на фото слева) передает золотой скальпель академикам Л.А. Бокерия и Е.З. Голуховой

Важным символическим событием стала передача реликвии — золотого скальпеля хирурга, полученного академиком А.Н. Бакулевым от коллег в знак особых заслуг в области хирургии.

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Терапия.
Том 20, № 4 (2021)

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2019 — 0,426

Главный редактор
выпусков «Доктор.Ру» Терапия
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы и рецензенты

Авалуева Е.Б., д. м. н.
Бондаренко А.В., д. м. н., профессор
Винницкая Е.В., д. м. н.
Калягин А.Н., д. м. н., профессор, МВА
Комиссарова С.М., д. м. н., доцент
Компаниец О.Г., к. м. н.
Ручкина И.Н., д. м. н.
Цуканов В.В., д. м. н., профессор
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь
Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Медицинский советник
Чернова А.П., a.chernova@rmevent.ru

Литературные редакторы
Гагальчий О.П., Куртик Е.Г.

Реклама
sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото
на первой обложке, второй обложке,
с. 4 — © «Доктор.Ру»

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна

Контакты редакции
107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а.
Тел.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое
партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,
перерегистрировано Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия
(ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах,
правильность цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны
на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU.
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366.
Цена свободная

Дата выхода в свет: 28.06.2021
Отпечатано в ООО «Юнион Принт».
Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,
ул. Окский съезд, д. 2
Периодичность: 11 номеров в год.
Тираж Print-версии: 5 000 экз.
Digital-распространение: ~ 21 000 адр.

Доктор.Ру

ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 20, № 4 (2021)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 **Академик РАН Голухова Е.З.:** «Пандемия дала сильнейший стимул к быстрому развитию информационных технологий»

КАРДИОЛОГИЯ

- 7–14 **Использование метода главных компонент для совершенствования профилактической работы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний**
Ковригина И.В., Болотова Е.В., Концевая А.В.
- 15–20 **Клиническое течение и фенотипические проявления некомпактной кардиомиопатии у монозиготных близнецов**
Шуленин К.С., Черкашин Д.В., Макиев Р.Г., Горюцкий В.Н., Кутелев Г.Г.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 21–25 **Бремя цирроза печени в современном мире**
Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.
- 26–32 **Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, с наличием криоглобулинемии: особенности и проявления**
Лукашик С.П., Карпов И.А., Красько О.В.
- 33–39 **Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени**
Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.
- 40–45 **Заболевания, ассоциированные с нарушением состава микробиоты кишечника**
Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л.
- 46–54 **Фармакология спазмолитических средств, применяемых в терапии синдрома раздраженного кишечника**
Карева Е.Н.
- 55–60 **Активность дисахаридаз в норме и у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника**
Кондрашова Е.А., Парфёнов А.И.

ТЕРАПИЯ

- 61–66 **Современные методы коррекции гиперактивного мочевого пузыря у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой**
Амиров А.Р., Бодрова Р.А., Закамырдина А.Д.
- 67–70 **Механизмы действия нимесулида: фокус на гистамин**
Кнорринг Г.Ю.

Doctor.Ru

INTERNAL MEDICINE

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 4 (2021)

INTERVIEW

- 4–6 **E.Z. Golukhova, Academician of the Russian Academy of Sciences:** "The pandemic has been a strong impetus for fast IT development"

CARDIOLOGY

- 7–14 **Use of the Dominant Component Analysis for Improvement of Preventive Measures in Patients with Cardiovascular Risks**
I.V. Kovrigina, E.V. Bolotova, A.V. Kontsevaya
- 15–20 **Clinical Progression and Phenotypic Characteristics of Non-compaction Cardiomyopathy in Monozygotic Twins**
K.S. Shulenin, D.V. Cherkashin, R.G. Makiev, V.N. Goryutskiy, G.G. Kutelev

GASTROENTEROLOGY

- 21–25 **The Burden of Hepatic Cirrhosis in the Modern World**
V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh
- 26–32 **Hepatitis C Infections with Cryoglobulinemia: Features and Symptoms**
S.P. Lukashik, I.A. Karpov, O.V. Krasko
- 33–39 **New Aspects of Non-alcoholic Fatty Liver Disease**
V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh
- 40–45 **Diseases Associated with Disturbed Intestinal Microbiota**
V.O. Kaibysheva, M.E. Zharova, K.Yu. Filimendikova, E.L. Nikonov
- 46–54 **Pharmacology of Antispasmodic Drugs Used in Management of Irritable Bowel Syndrome**
E.N. Kareva
- 55–60 **Normal Disaccharidase Activity and Disaccharidase Activity in Patients with Functional Enteropathies**
E.A. Kondrashova, A.I. Parfenov

INTERNAL MEDICINE

- 61–66 **Modern Methods of Overactive Bladder Correction in Patients with Spine Traumas**
A.R. Amirov, R.A. Bodrova, A.D. Zakamyrdina
- 67–70 **Nimesulide Mechanism of Action: Focus on Histamine**
G.Yu. Knorring

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru Internal Medicine.
Vol. 20, No. 4 (2021)

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
2-year impact factor (2019): 0.426

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Internal Medicine

Yu.A. Karpov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors and Reviewers:

E.B. Avalueva, Doctor of Medical Sciences

A.V. Bondarenko, Professor, Doctor of Medical Sciences

E.V. Vinnitskaya, Doctor of Medical Sciences

A.N. Kalyagin, Professor, Doctor of Medical Sciences, MBA

S.M. Komissarova, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

O.G. Kompaniets, Candidate of Medical Sciences

I.N. Ruchkina, Doctor of Medical Sciences

V.V. Tsukanov, Professor, Doctor of Medical Sciences

P.L. Shcherbakov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Medical Counselor

A.P. Chernova, a.chernova@rmevent.ru

Editor-in-chief

Doctor.Ru

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Executive Editor

M.A. Vasinovich, m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editors

O.P. Gagalchiy, E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover, second cover and page 4: © Doctor.Ru

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

23 Novaya Basmanay St., Bld. 1a, Moscow, 107078

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription codes in the United Catalogue

"The Russian Press":

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 28.06.2021

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 21,000 emails

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Гепле Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дронов И.А., к. м. н., г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцевой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карлов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малыгин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартьянов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Associate Member of the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Dronov, I.A., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Evsegneevev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatкуллин, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppel, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduryina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malferteiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protsenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Savelieva, G.M., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Пандемия дала сильнейший стимул к быстрому развитию информационных технологий»

Голухова Елена Зеликовна — академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, главный внештатный специалист аритмолог Минздрава России.

Автор более 900 научных работ, в том числе 24 монографий и 10 патентов. Под ее руководством защищены 45 кандидатских и докторских диссертаций.

Председатель секции «Кардиология и визуализация в кардиохирургии» Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, член правления Российского кардиологического общества.

Лауреат ордена Пирогова, премии имени А.Н. Бакулева, награждена Золотой медалью имени А.Л. Мясникова РАН. Заслуженный деятель науки Российской Федерации.



— Уважаемая Елена Зеликовна, в этом году Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева празднует 65-летие. Какие достижения на сегодняшний день составляют его гордость и какие инновационные техники и технологии диагностики и лечения патологий сердечно-сосудистой системы наиболее востребованы?

— За прошедшие 65 лет у нас созданы уникальные условия для развития кардиохирургии. Благодаря этому были усовершенствованы и другие технологии, связанные с кардиохирургическими вмешательствами: методы визуализации и методы выхаживания больных, кардиореабилитации.

Ежегодно в наш Центр госпитализируют порядка 25 тысяч пациентов, выполняется около 12–12,5 тысяч операций и вмешательств на сердце, около 5 тысяч хирургических вмешательств проходят в условиях искусственного кровообращения.

В Центре также проводится много эндоваскулярных, минимально инвазивных и «закрытых» вмешательств. Мы выполняем наибольшее число операций в России у больных с врожденными пороками сердца, в том числе у новорожденных и детей до года.

Инновационные технологии связаны с развитием новых методов лечения осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), таких как аневризма левого желудочка, разрывы миокарда, дефекты межжелудочковой перегородки, митральная недостаточность, а также сердечной недостаточности, фатальных аритмий и сложных пороков сердца.

«Точная хирургия — это всегда точная диагностика»

У нас накоплен уникальный опыт лечения этих групп пациентов. Именно в нашем Центре решались проблемы хирургической и интервенционной аритмологии, проведены первые инновационные операции у больных с аритмиями. Раньше оперировали на открытом сердце, теперь такие операции выполняются в основном путем чрезвенозного доступа. В случае если у больного есть порок сердца или ИБС и нарушения ритма, то осуществляются сочетанные операции.

Точная хирургия — это всегда точная диагностика. Поэтому Центр оснащен по последнему слову техники. У нас стоит ангиографический аппарат с уни-

кальным для нашей страны набором функций, позволяющим одновременно получать изображение коронарного русла, оценивать функциональную значимость стеноза коронарных артерий и выполнять т. н. «виртуальное стентирование», т. е. определять, каким образом имплантация стентов в тот или иной пораженный сегмент изменит

состояние коронарной гемодинамики, а также проводить с его использованием телемедицинские конференции в сложных случаях прямо в операционной.

В прошлом году у нас появилось оборудование для искусственной вентиляции легких и мониторинга слежения за больным с возможностью постоянной инфузии препаратов при проведении магнитно-резонансной томографии; это важная опция, в том числе и для маленьких детей в условиях кардиохирургического стационара.

— В мае в рамках XXIV ежегодной Сессии состоялась очередная Всероссийская конференция молодых

ученых, где они представили результаты своих научных работ и приняли участие в Конкурсе на лучшую работу молодого ученого. А что в Центре делают еще для подготовки высококвалифицированных специалистов и расширения их знаний?

— Я считаю, что развитие научной школы и воспитание молодых ученых — важнейшая задача. Это люди, которые завтра придут тебе на помощь, а послезавтра — на смену. Мы традиционно уделяем этому очень серьезное внимание. У нас есть Институт подготовки кадров, в нем осуществляется подготовка по 11 медицинским специальностям. Лидируют, конечно, кардиохирургия, кардиология, лучевая диагностика.

«...развитие научной школы и воспитание молодых ученых — важнейшая задача. Это люди, которые завтра придут тебе на помощь, а послезавтра — на смену»

В этом году у нас в Центре впервые в России в рамках майской сессии прошел конкурс молодых врачей — сердечно-сосудистых хирургов. Он назывался «Влюбленные в сердце». В нем приняли участие несколько команд из различных учреждений. Конкурс состоял из нескольких этапов, на которых оценивались теоретическая подготовка, практические и мануальные навыки, а также умение решать сложные клинические задачи и работать в команде.

— Центр им. А.Н. Бакулева одним из первых был частично перепрофилирован для приема больных коронавирусом. Какие уроки удалось извлечь из столкновения с новой коронавирусной инфекцией?

— Был полностью перепрофилирован один из наших корпусов — Институт коронарной и сосудистой хирургии на Ленинском проспекте. Нам удалось буквально за 14–17 дней полностью организовать шлюзы, красную и зеленую зоны, четко отладить работу всего персонала: и врачебного, и сестринского. За все время мы пролечили 419 больных на 124 койках.

Важно, что в перепрофилировании участвовали наши анестезиологи и реаниматологи, и я им очень благодарна за это. Все сотрудники, прежде чем приступить к работе в красной или зеленой зоне, прошли курсы по перепрофилированию в дистанционном режиме. Вокруг красной зоны возник информационный контур, находящийся в ней персонал имел дистанционный доступ к истори-

ям болезни, к информации, получаемой при помощи различных исследований. Пандемия дала сильнейший стимул к быстрому развитию информационных технологий не только у нас в стране и в нашем Центре, но и по всему миру.

— Активное использование искусственного интеллекта открывает большие возможности в медицине. Расскажите, пожалуйста, подробнее о том, какие задачи могут решаться с его помощью в кардиологии и кардиохирургии.

— Тема искусственного интеллекта очень для меня интересна. Еще до пандемии мобильные технологии достаточно широко использовались для диагно-

тики нарушений ритма сердца. У нас есть мечта о создании системы, которая поддерживала бы принятие решений о ведении больного в кардиохирургии. В диагностике кардиохирургических больных мы применяем абсолютно все возможные обследования. Благодаря накопленному опыту и определенным математическим алгоритмам искусственный интеллект дает возможность ставить более точные диагнозы и подсказывать врачу возможную тактику лечения, однако решение всегда остается за врачом. Это очень перспективный путь развития интерпретации ЭКГ, данных УЗИ, МРТ, КТ, особенно, когда речь идет о лечении сложных врожденных и приобретенных пороков сердца или осложнений ИБС.

«...искусственный интеллект дает возможность ставить более точные диагнозы и подсказывать врачу возможную тактику лечения...»

Коммерческие производители, у которых мы можем купить какое-либо оборудование, использующее технологию машинного обучения, имеют очень ограниченный пул данных, не позволяющий принимать решения, поддерживающие тот или иной вариант хирургической или диагностической тактики. Накопление, интеграция и расширение таких данных возможно только при взаимодействии разных клиник. Весь мир активно занимается этими вопросами. У России в этом отношении очень хорошие перспективы — создание интегрированных систем, объеди-

няющих клинично-инструментальные, лабораторные данные больных разных медицинских учреждений, их маршрутизацию, медицинские дневники, информацию об особенностях разных вмешательств и их исходах, в итоге должно улучшить качество диагностики и лечения, в том числе с использованием методов машинного обучения и искусственного интеллекта. Как бы ни отличались больные друг от друга, должны быть некие обязательные алгоритмы — правила диагностики, лечения и выбора хирургических и интервенционных технологий; именно с их внедрением возможны улучшение демографической ситуации и снижение сердечно-сосудистой смертности. Нужно определить, кто находится в зоне риска, кто больше всего нуждается в помощи и в какой именно.

— Креативный подход в кардиохирургии и кардиологии предполагает участие многих специалистов из других областей медицины, а не только кардиологов и кардиохирургов, в диагностике и лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Как осуществляется это взаимодействие в Центре и за его пределами?

— В последние годы в лечении большинства сердечных заболеваний (в том числе высоко рискованных), имеющих сложный прогноз и вероятность различных исходов, участвует команда врачей — так называемая «heart-team», сердечная команда. В нее входят кардиохирурги, кардиологи, специалисты по визуализации, неврологи; при необходимости сюда может быть привлечен эндокринолог, невролог, пульмонолог.

За пациентом прежде всего закреплено право знать мнение команды и активно участвовать в выборе тактики лечения. Это пациент-ориентированный подход.

Очень повезло, что такая команда сложилась в нашем Центре исторически. У нас очень мощные кардиохирургическая и кардиологическая школы и сильная диагностическая база; представьте, насколько обширны медицинские данные о больных, которые в течение 65 лет приходили к нам лечиться: и маленькие дети, и взрослые, и очень пожилые люди, страдающие всеми возможными заболеваниями сердца

и сосудов, которые только можно себе представить. На этапе планирования операции у сложных больных специалисты обсуждают все данные пациента и различные тактики. Это делает наши действия более безопасными и эффективными.

— **Какими Вы видите основные векторы развития кардиомедицины в следующие 5–10 лет?**

— Будущее — это инновационные технологии кардиохирургии, помноженные на возможности диагностических методик и результаты фундаментальных исследований, и суммированные с социальной и медицинской привлекательностью всех наших клиник.

Мне хочется, чтобы у нас развивались абсолютно все новации, которые сегодня есть в мире. Если говорить о шунтировании при ИБС — это использование мини-торакальных доступов, эндоскопический забор кондуитов, из которых создаются шунты при патологии коронарных сосудов. Сегодня у нас в Центре выполняются все существующие для данного контингента больных виды эндоваскулярных вмешательств, они также широко используются у больных с атеросклерозом других локализаций, у взрослых и детей (в том числе новорожденных) с пороками сердца.

Быстро развиваются методы использования современных технологий коррекции сердечной недостаточности, которые позволяют больным с механическими осложнениями ИБС дожить до кардиохирургических вмешательств. Очевидна тенденция применения имплантируемых устройств физиологических систем стимуляции для улучшения качества жизни.

«...в Центре функционирует отдел, занимающийся научными и практическими разработками, в том числе созданием новых материалов, протезов клапанов и кондуитов для кардиохирургии»

Если говорить о лечении приобретенных пороков сердца, у нас должны проводиться все виды кардиохирургических вмешательств, в том числе пластических операций, в этом случае мы сможем избавить ряд больных (например, подростков и женщин детородного возраста) от искусственных протезов клапанов сердца. У нас в Центре функционирует отдел, занимающийся научными и практическими разработками, в том числе созданием новых матери-

лов, протезов клапанов и кондуитов для кардиохирургии. Преимущества очевидны — это возможность использования при хирургических вмешательствах собственных наработок с улучшенными свойствами разных размеров (в том числе для новорожденных) и моделей, соответствующих конкретным анатомическим требованиям пациента.

Что касается врожденных пороков сердца, то эта проблема чрезвычайно многогранна: от экстренных хирургических вмешательств и последующего выхаживания новорожденных с критическими пороками сердца, зачастую требующих назначения препаратов off-label, до врожденных пороков сердца у взрослых, а также ведение многочисленных пациентов, ранее уже перенесших хирургические вмешательства по поводу сложных врожденных пороков сердца.

Значительного прорыва можно ждать в области аритмологии. Одна из основных проблем — фибрилляция пред-

«...хотим видеть здесь и развитие трансляционной медицины, и полигон для совершенствования хирургических подходов и устройств»

сердий; 2–2,5 млн пациентов только в нашей стране имеют данный вид аритмии, и большинство подвержены риску ишемических инсультов. Непрерывно совершенствуются системы картирования, методы и режимы аблации — и при фибрилляции предсердий, и при желудочковых аритмиях. Больным, у которых нарушения ритма служат проявлением основного заболевания (ИБС или порока сердца), необходимы, как правило, симультанные хирургические вмешательства, устраняющие и основную патологию, и аритмию.

В развитии нарушений ритма в качестве универсальной причины часто выступает фиброз миокарда. Разработка методов его диагностики и воздействия на этот фундаментальный механизм с использованием современных достижений трансляционной медицины представляется весьма перспективной. Очень быстрыми темпами развиваются фундаментальные направления — и создание новых классов лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность

при наследственной гиперхолестеринемии, сердечной недостаточности и гипертрофической кардиопатии, и клеточные технологии, и 3D-принтинг (а в последние годы и биопринтинг). В нашем Центре есть экспериментальное отделение, имеющее отличную «родословную». Мы хотим, чтобы оно отвечало и за развитие трансляционной медицины, и стало полигоном для совершенствования хирургических подходов и устройств.

Наконец, методы машинного обучения и использование искусственного интеллекта, столь стремительно развивающиеся сегодня, в период активного внедрения дистанционных технологий, безусловно, должны привести к эволюции разнообразных диагностических технологий и различных лечебных подходов, удаленного послеоперационного мониторинга, телереабилитации, а также к повышению приверженности пациентов к соблюдению послеоперационного режима и здоровому образу жизни.

Мне удалось побывать в самых известных международных и российских клиниках. Ряд из них, например Cleveland Clinic Foundation, Lenox Hill Hospital и многие другие, — это не только медицинские центры с потрясающим качеством и широчайшим диапазоном средств оказания медицинской помощи, но и центры притяжения людей с ухоженной территорией, галереями, кафе и прочим. Сюда с удовольствием приходят родственники пациентов, студенты. Престиж и рейтинг этих учреждений очень высок. И у нас в стране также появляются подобные клиники. Вот почему мне представляется важным повышение социальной роли Центра. Сделать его более открытым для больных и их близких — одна из наших задач. Она совпадает и с основной социальной миссией российского здравоохранения — ориентированностью на пациента. Следует проводить дни здоровья и школы для оперированных больных, родителей и детей для того, чтобы улучшить приверженность наших пациентов к соблюдению тех принципов здорового образа жизни, которые мы стараемся им привить.

Специально для *Doctor.Ru*
Васинович М.А.

Использование метода главных компонент для совершенствования профилактической работы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

И.В. Ковригина¹, Е.В. Болотова², А.В. Концевая³

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, г. Краснодар

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Краснодар

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: повышение эффективности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов IIIa группы здоровья в территориальной поликлинике г. Краснодара на основе факторного анализа (метод главных компонент) результатов 1-го этапа диспансеризации в 2015 и 2018 г.

Материалы и методы. В исследование включены лица, прошедшие 1-й этап диспансеризации: в 2015 г. — 2461, а в 2018 г. — 2772 пациента. У больных с IIIa группой здоровья изучены модифицируемые факторы риска (ФР) ССЗ с использованием метода главных компонент.

Результаты. В 2015 г. IIIa группа здоровья определена у 29,9% пациентов; доля женщин — 68,5% (медиана возраста — 62 года), доля мужчин — 31,5% (медиана возраста — 60 лет). В 2018 г. IIIa группа здоровья зафиксирована у 41,5% пациентов; доля женщин — 64,3% (медиана возраста — 63 года), доля мужчин — 35,7% (медиана возраста — 62 года). По данным факторного анализа, у мужчин имеются следующие сочетания модифицируемых ФР ССЗ: фактор 1 — нерационально питание (НП) и низкая физическая активность (НФА); фактор 2 — гиперхолестеринемия (ГХС), курение табака и риск пагубного потребления алкоголя (РППА); фактор 3 — артериальная гипертензия (АГ) и НП; фактор 4 — АГ. У женщин найдены несколько другие сочетания ФР ССЗ: фактор 1 — НП и НФА; фактор 2 — АГ и ГХС; фактор 3 — индекс массы тела > 25 кг/м² и гипергликемия; фактор 4 — РППА.

Заключение. Выявленные с помощью метода главных компонент гендерные различия в сочетании модифицируемых ФР ССЗ у пациентов с IIIa группой здоровья позволяют проводить мероприятия по коррекции ФР с учетом сочетаний, оказывающих наиболее значимое влияние на наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: диспансеризация, фактор риска, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, поликлиника, факторный анализ.

Вклад авторов: Болотова Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Ковригина И.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста рукописи; Концевая А.В. — редактирование статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ковригина И.В., Болотова Е.В., Концевая А.В. Использование метода главных компонент для совершенствования профилактической работы с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-7-14

Use of the Dominant Component Analysis for Improvement of Preventive Measures in Patients with Cardiovascular Risks

I.V. Kovrigina¹, E.V. Bolotova², A.V. Kontsevaya³

¹ Scientific and Research Institute — Regional Clinical Hospital No.1 named after Professor S.V. Ochapovsky of Krasnodar Territorial Ministry of Health; 167 1-go Maya Str., Krasnodar, Russian Federation 350086

² Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation 350063

³ National Medical Research Centre of Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10 Petroverigsky per., Moscow, Russian Federation 101990

Ковригина Ирина Валерьевна (автор для переписки) — заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением для прикрепленного населения г. Краснодара ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края. 350086, Россия, г. Краснодар, ул. 1-го Мая, д. 167. <https://orcid.org/0000-0001-9966-8905>. E-mail: kovriginairina2010@mail.ru

Болотова Елена Валентиновна — д. м. н., профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4322-9985. <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>. E-mail: bolotowa_e@mail.ru

Концевая Анна Васильевна — д. м. н., заместитель директора по научной и аналитической работе ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 6787-2500. <https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>. E-mail: koncanna@yandex.ru



ABSTRACT

Study Objective: To improve efficiency of cardiovascular disease (CVD) prevention in patients with health category IIIa in Krasnodar Territorial Outpatient Clinic using a factorial analysis (dominant component analysis) of stage 1 health assessment results for 2015 and 2018. **Materials and Methods.** The study includes subjects who underwent stage 1 health assessment: 2015 — 2,461 people, 2018 — 2,772 people. Patients with health category IIIa were assessed for modifiable risk factors (RF) of CVDs using the dominant component analysis.

Study Results. In 2015, health category IIIa was assigned to 29.9% of patients; female patients accounted for 68.5% (median age: 62 years), males accounted for 31.5% (median age: 60 years). In 2018, health category IIIa was recorded for 41.5% of patients; female patients accounted for 64.3% (median age: 63 years), males accounted for 35.7% (median age: 62 years). Factorial analysis demonstrated that male patients have the following composition of modifiable CVD RFs: factor 1 — improper diet (ID) and physical inactivity (PIA); factor 2 — hypercholesterolemia (HCS), tobacco smoking and alcohol abuse (TSAA); factor 3 — arterial hypertension (AH) and ID; factor 4 — AH. Women demonstrated different compositions of CVD RFs: factor 1 — ID and PIA; factor 2 — AH and HCS; factor 3 — BMI > 25 kg/m² and hyperglycemia; factor 4 — TSAA.

Conclusion. Gender differences together with modifiable CVD RFs in patients with risk category IIIa revealed with the help of the dominant component analysis allow correcting RFs taking into account combinations, most contributing to unfavourable cardiovascular events.

Keywords: health assessment, risk factor, circulatory diseases, prevention, outpatient clinic, factorial analysis.

Contributions: Bolotova, E.V. — study concept and design; text of the article, approval of the manuscript for publication; Kovrigina, I.V. — data collection and processing; statistical processing; text of the article; Kontsevaya, A.V. — article editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kovrigina I.V., Bolotova E.V., Kontsevaya A.V. Use of the Dominant Component Analysis for Improvement of Preventive Measures in Patients with Cardiovascular Risks. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-7-14

ВВЕДЕНИЕ

В глобальном плане действий по профилактике хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и борьбе с ними прописана амбициозная цель — снижение преждевременной смертности от ХНИЗ на 25% к 2025 году. Для достижения этой цели подчеркивается особая важность уменьшения распространенности среди отдельных лиц и групп населения общих модифицируемых факторов риска (ФР) неинфекционных заболеваний, а также создания необходимого потенциала для ведения здорового образа жизни [1].

В России, несмотря на достижение определенных положительных результатов [2], смертность от болезней системы кровообращения остается одной из самых высоких в мире, чем обусловлен суммарный экономический ущерб около 2,7 трлн руб. в год (3,2% от ВВП) [3]. На фоне столь тяжелого бремени ССЗ становится очевидной необходимость совершенствования профилактики данной группы заболеваний. Традиционно в нашей стране упор делается на двухэтапную диспансеризацию, приоритетами которой являются раннее обнаружение и своевременная коррекция модифицируемых ФР и отдельных нозологических единиц сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4].

Раннее выявление и качественная коррекция таких модифицируемых ФР ССЗ, как повышенное АД, гиперхолестеринемия (ГХС), гипергликемия, курение табака, нерациональное питание (НП), избыточная масса тела (ИЗМТ) и ожирение, низкая физическая активность (НФА), риск пагубного потребления алкоголя (РППА), препятствуют прогрессированию ССЗ, развитию их осложнений и предупреждают обусловленную ими смертность [5]. Однако имеет место значительная вариабельность показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения по регионам РФ [2, 4, 6]. Существующие на прикрепленной к поликлинике территории местные особенности демографических процессов, состояние окружающей среды, экономики и другие факторы могут оказывать влияние на эффективность проводимых профилактических мероприятий. Особую остроту проблеме придает тот факт, что в ряде случаев сложно оценить эффективность профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов IIIa группы здоровья (традиционно упор делается на II группу здоровья), так как подсчет суммарного сердечно-сосудистого риска при помощи Европейской шкалы SCORE зачастую показывает очень высокий абсолютный сердечно-сосудистый риск [7].

Таким образом, чрезвычайно актуальной задачей становится поиск новых подходов к оптимизации профилактики ССЗ с учетом роли модифицируемых ФР и их сочетаний в ходе 1-го этапа диспансеризации у пациентов IIIa группы здоровья в отдельной поликлинике.

Цель исследования: повышение эффективности профилактики ССЗ у пациентов IIIa группы здоровья в территориальной поликлинике г. Краснодара на основе факторного анализа результатов 1-го этапа диспансеризации в 2015 и 2018 году.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использованы данные, полученные в ходе диспансеризации взрослого населения, прикрепленного по территориально-участковому принципу для оказания первичной медико-санитарной помощи к амбулаторно-поликлиническому отделению ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice)¹. При включении в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие. Протокол № 07-05/17 от 14.12.2017 г. одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Министерства здравоохранения России.

В качестве целевой группы отобраны пациенты IIIa группы здоровья, прошедшие 1-й этап диспансеризации в 2015 и в 2018 году. С учетом гендерных и возрастных особенностей в целевой группе изучена частота следующих модифицируемых ФР ССЗ: АГ, ГХС, гипергликемии, курения табака, НП (избыточного потребления пищи, жиров, углеводов, потребления поваренной соли более 5 г в сутки (досаливания приготовленной пищи, частого употребления солений, консервов, колбасных изделий), недостаточного потребления фруктов и овощей — менее 400 г или менее 4–6 порций в сутки), ИЗМТ и ожирения (ИМТ > 25 кг/м²), НФА,

¹ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». Национальный стандарт Российской Федерации. М.; 2006. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200041147> (дата обращения — 15.03.2021).

РППА (определяется по результатам анкетирования при прохождении диспансеризации).

Модифицируемые ФР ССЗ в ходе диспансеризации оценивали с учетом Приложения 2 Приказа Минздрава РФ от 03.02.2015 г. № 36н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» и Приказа Минздрава РФ от 26.10.2017 г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Анализ частоты модифицируемых ФР ССЗ проведен в трех возрастных группах (1-я группа — 18–38 лет, 2-я группа — 39–60 лет, 3-я группа — 61 год и более) в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 06.03.2015 г. № 87н «Об унифицированной форме медицинской документации и форме статистической отчетности, используемых при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения и профилактических медицинских осмотров, порядках по их заполнению».

Статистический анализ данных осуществлен с помощью программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). В связи с неоднородностью количественного состава пациентов, прошедших диспансеризацию, для описания их возраста использовали Me (Q1–Q3), где Me — медиана, Q1 — нижний, Q3 — верхний квартиль. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

С целью проверки нулевой гипотезы об отсутствии различий между частотами распространенности модифицируемых ФР использовали критерий χ^2 Пирсона, при $p \leq 0,05$ принимали альтернативную гипотезу о наличии различий [8].

Для характеристики модифицируемых ФР ССЗ, оказывающих наиболее значимое влияние на наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, применяли разновидность факторного анализа — метод главных ком-

понент [9]. Количество факторов определяли с помощью критерия Кайзера, учитывались факторы с собственным значением не менее 1 [9].

В связи с относительно низким количеством наблюдений в 1-й и 2-й возрастных группах IIIа группы здоровья, согласно «правилу 100», метод главных компонент использовали только с учетом пола пациентов [10].

Для построения интерпретируемой матрицы факторных нагрузок проводилось вращение факторов методом Varimax. В качестве значимых для интерпретации принимались факторные нагрузки более 0,5, а высоких — 0,7 и выше [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2015 г. 1-й этап диспансеризации прошел 2461 человек (38 (29–56) лет), среди них 66% женщин (38 (29–57) лет), 34% мужчин (36 (27–54) лет). По результатам 1-го этапа диспансеризации в 2015 г. IIIа группа здоровья определена у 737 (29,9%) больных (62 (53–72) года), среди них 68,5% женщин (62 (54–74) года), 31,5% мужчин (60 (53–67) лет) (табл. 1, 2).

В 2018 году 1-й этап диспансеризации прошли 2772 человека (47 (35–62) лет): 65,5% женщин (48 (35–62) лет), 34,5% мужчин (45 (33–61) лет). IIIа группа здоровья зафиксирована у 1150 (41,5%) пациентов (63 (56–71) года): 64,3% женщин (63 (56–71) года), 35,7% мужчин (62 (53–69) года).

Общее количество больных, повторно прошедших 1-й этап диспансеризации в 2018 г, составило 1170 (47,5%; 45 (33–62) лет): 69,2% женщин (47 (35–62) лет), 30,8% мужчин (44 (33–62) года).

Из 737 пациентов, получивших по результатам 1-го этапа диспансеризации в 2015 г. IIIа группу здоровья, в 2018 г. зарегистрирован только 371 человек (50,3%; 65 (59–73) лет): 68,2% женщин (66 (59–77) лет), 31,8% (64 (57–71) года).

Таблица 1 / Table 1

Гендерные и возрастные особенности пациентов по данным 1-го этапа диспансеризации в 2015 и 2018 годах

Gender and age-related differences between patients based on stage 1 health assessment results for 2015 and 2018

Возраст, годы / Age, years	2015 (2461)		2018 (2772)		из 2015 в 2018 / from 2015 to 2018 (1170)	
	мужчины / males	женщины / females	мужчины / males	женщины / females	мужчины / males	женщины / females
Всего / Total	834	1627	956	1816	360	810
18–38	468	825	351	595	138	285
39–60	234	490	364	728	125	301
61 и старше / 61+ years old	132	312	241	493	97	224

Таблица 2 / Table 2

Гендерные и возрастные особенности пациентов IIIа группы здоровья в 2015 и 2018 годах

Gender and age-related differences between patients with health category IIIa in 2015 and 2018

Возраст, годы / Age, years	2015 (737)		2018 (1150)		из 2015 в 2018 / from 2015 to 2018 (371)	
	мужчины / males	женщины / females	мужчины / males	женщины / females	мужчины / males	женщины / females
Всего / Total	232	505	411	739	118	253
18–38	10	17	23	25	2	1
39–60	109	216	166	278	41	78
61 и старше / 61+ years old	113	272	222	436	75	174

На фоне роста на 12,6% количества прошедших диспансеризацию в 2018 г. наблюдается повышение доли лиц с IIIа группой здоровья с 29,9% в 2015 г. до 41,5% в 2018 г., соотношение мужчин и женщин сохранялось близким к 1 : 2. За трехлетний период отмечался рост медианы возраста пациентов, прошедших 1-й этап диспансеризации, на 9 лет (с 38 до 47 лет): у женщин — на 10 лет (с 38 до 48 лет), у мужчин — на 9 лет (с 36 до 45 лет). Схожая тенденция сохранялась у пациентов из IIIа группы здоровья — медиана возраста выросла на 1 год (с 62 до 63 лет): у женщин — на 1 год (с 62 до 63 лет), у мужчин — на 2 года (с 60 до 62 лет).

При рассмотрении результатов факторного анализа у пациентов из IIIа группы здоровья по результатам 1-го этапа диспансеризации в 2015 и 2018 гг. прослеживаются выраженные гендерные различия во вкладе разных модифицируемых ФР ССЗ и их ассоциаций в долю общей дисперсии.

Число выделенных факторов у мужчин с IIIа группой здоровья в 2015 и 2018 г. равно 4, и они соответственно охватывали 59,3% и 64,1% общей дисперсии исходных признаков. У женщин с IIIа группой здоровья в 2015 г. число выделенных факторов равно 5, и они охватывали 72,1% общей дисперсии исходных признаков, а в 2018 г. число факторов снизилось до 4, а их вклад в общую дисперсию — до 60,2%. Для интерпретации выявленных изменений полезно их сопоставление с частотой модифицируемых ФР ССЗ в динамике за 2015–2018 гг.

У мужчин из IIIа группы здоровья с 2015 по 2018 г. произошли изменения в структуре фактора 1: комбинация АГ и ИМТ > 25 кг/м² сменилась на НП и НФА (ранее входили в фактор 2) (табл. 3, 4). Распространенность АГ у мужчин, прошедших диспансеризацию в 2018 г., возросла; вместе с тем в IIIа группе здоровья произошло ее снижение с 25,1%

Таблица 3 / Table 3

Факторные нагрузки модифицируемых факторов риска для мужчин из IIIа группы здоровья по результатам 1-го этапа диспансеризации в 2015 году
Factor weights of modifiable risk factors for male patients in health category IIIa following the results of stage 1 health assessment in 2015

Факторы риска / Risk factors	Фактор 1 / Factor 1	Фактор 2 / Factor 2	Фактор 3 / Factor 3	Фактор 4 / Factor 4
Курение / Smoking	0,009	0,071	0,068	-0,778**
Риск пагубного потребления алкоголя / Alcohol abuse	-0,087	-0,144	0,565*	-0,220
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	0,785**	-0,088	-0,158	-0,1168
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	0,0194	0,042	0,801**	0,036
Нерациональное питание / Improper diet	0,121	0,840**	-0,034	-0,152
Гипергликемия / Hyperglycemia	0,155	0,043	0,062	0,604*
Низкая физическая активность / Physical inactivity	-0,230	0,747**	0,044564	0,169
Избыточная масса тела и ожирение / Overweight and obesity	0,697*	0,078	0,225612	0,313
Общая дисперсия / Total variance	1,202	1,308	1,050	1,185
Доля общей дисперсии / Total variance share	0,150	0,163	0,131	0,148

Примечание. Здесь и в таблицах 4, 7, 8: (*) — факторные нагрузки более 0,5 были взяты как значимые для интерпретации; (**) — факторные нагрузки более 0,7 были взяты как более строгие для интерпретации.
 Note. Here and tables 4, 7, 8: (*) — factor weights > 0.5 were considered significant for interpretation purposes; (**) — factor weights > 0.7 were considered more strict for interpretation.

Таблица 4 / Table 4

Факторные нагрузки модифицируемых факторов риска для мужчин из IIIа группы здоровья по результатам 1-го этапа диспансеризации в 2018 году
Factor weights of modifiable risk factors for male patients in health category IIIa following the results of stage 1 health assessment in 2018

Факторы риска / Risk factors	Фактор 1 / Factor 1	Фактор 2 / Factor 2	Фактор 3 / Factor 3	Фактор 4 / Factor 4
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	-0,137	-0,376	0,603*	-0,538*
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	-0,300	-0,519*	0,321	0,188
Гипергликемия / Hyperglycemia	-0,450	0,180	0,284	0,492
Нерациональное питание / Improper diet	-0,617*	0,177	-0,567*	-0,056
Низкая физическая активность / Physical inactivity	-0,743**	0,064	-0,156	-0,444
Избыточная масса тела и ожирение / Overweight and obesity	-0,473	-0,180	0,235	0,417
Курение / Smoking	0,135	-0,642*	-0,456	0,233
Риск пагубного потребления алкоголя / Alcohol abuse	-0,048	-0,676*	-0,299	-0,103
Общая дисперсия / Total variance	1,491	1,382	1,247	1,008
Доля общей дисперсии / Total variance share	0,186	0,172	0,155	0,126

до 19,3% ($p = 0,0001$) (табл. 5, б). Обращает на себя внимание, что частота ИзМТ и ожирения у мужчин в 2018 г. возросла с 16,46% до 17,64%, в IIIа группе здоровья — с 22,80% до 24,43% ($p = 0,247$) (см. табл. 5, б).

Структура фактора 2 у мужчин также изменилась: комбинация НП и НФА (перешла в фактор 1) сменилась на сочетание ГХС, курения и РППА (см. табл. 3, 4). Распространенность НП и НФА у мужчин в 2018 г. уменьшилась,

Таблица 5 / Table 5

Гендерные особенности модифицируемых факторов риска по данным 1-го этапа диспансеризации в 2015 году, n (%)

Gender aspects of modifiable risk factors following the results of stage 1 health assessment in 2015, n (%)

Факторы риска / Risk factors	Всего за 2015 г. / Total for 2015 (n = 2461)		IIIа группа здоровья / Health category IIIa (n = 737)	
	муж / males	жен / females	муж / males	жен / females
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	643 (26,13)		562 (76,25)	
	218 (8,86)	425 (17,27)	185 (25,10)	377 (51,15)
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	793 (32,22)		413 (56,03)	
	252 (10,24)	541 (21,98)	141 (19,13)	272 (36,90)
Гипергликемия / Hyperglycemia	130 (5,28)		110 (14,93)	
	41 (1,66)	89 (3,62)	33 (4,48)	77 (10,45)
Нерациональное питание / Improper diet	1837 (74,64)		595 (80,73)	
	640 (26,00)	1197 (48,64)	195 (26,46)	400 (54,27)
Низкая физическая активность / Physical inactivity	1321 (53,68)		538 (72,99)	
	410 (16,66)	911 (37,02)	166 (22,52)	372 (50,47)
Избыточная масса тела и ожирение / Overweight and obesity	1096 (44,54)		554 (75,17)	
	405 (16,46)	691 (28,08)	168 (22,80)	386 (25,37)
Курение / Smoking	248 (10,08)		49 (6,65)	
	213 (8,66)	35 (1,42)	35 (4,75)	14 (1,90)
Риск пагубного потребления алкоголя / Alcohol abuse	16 (0,65)		8 (1,09)	
	6 (0,24)	10 (0,41)	3 (0,41)	5 (0,68)

Таблица 6 / Table 6

Гендерные особенности модифицируемых факторов риска по данным 1-го этапа диспансеризации в 2018 году, n (%)

Gender aspects of modifiable risk factors following the results of stage 1 health assessment in 2018, n (%)

Факторы риска / Risk factors	Всего за 2018 г. / Total for 2018 (n = 2772)		IIIа группа здоровья / Health category IIIa (n = 1150)	
	муж / males	жен / females	муж / males	жен / females
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	688 (24,82)*		611 (53,13)	
	261 (9,42)	427 (15,40)	222 (19,3)**	389 (33,83)**
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	883 (31,85)*		552 (48,00)	
	263 (9,49)	620 (22,36)	173 (15,04)**	379 (32,96)**
Гипергликемия / Hyperglycemia	216 (7,79)**		210 (18,26)	
	84 (3,03)	132 (4,76)	83 (7,22*)	127 (11,04)*
Нерациональное питание / Improper diet	1402 (50,58)**		674 (58,61)	
	484 (17,46)	918 (33,12)	229 (19,91)**	445 (38,70)**
Низкая физическая активность / Physical inactivity	851 (30,70)**		551 (47,91)	
	275 (9,92)	576 (20,78)	182 (15,82)**	369 (32,09)**
Избыточная масса тела и ожирение / Overweight and obesity	1317 (47,51)**		813 (70,69)	
	489 (17,64)	828 (29,87)	281 (24,43)*	532 (46,26)**
Курение / Smoking	135 (4,87)**		48 (4,17)	
	111 (4,00)	24 (0,87)	37 (3,22)**	11 (0,96)*
Риск пагубного потребления алкоголя / Alcohol abuse	9 (0,32)*		6 (0,52)	
	5 (0,18)	4 (0,14)	4 (0,35)*	2 (0,17)*

* При $p \geq 0,05$ принималась нулевая гипотеза об отсутствии различий по частоте признака между 2015 и 2018 гг.

** При $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии различий по частоте признака между 2015 и 2018 гг.

* $p \geq 0,05$ meant a null hypothesis of the lack of differences in the rate of parameter between 2015 and 2018.

** $p < 0,05$ meant an alternative hypothesis of the differences in the rate of parameter between 2015 and 2018.

в частности в IIIa группе здоровья — с 26,46% до 19,91% ($p = 0,0001$) и с 22,52% до 15,82% ($p = 0,0001$) соответственно (см. табл. 5, б).

В структуре фактора 3 РППА и ГХС (перешли в фактор 2) заменились на АГ и НП, что подчеркивает важность этой ассоциации, несмотря на снижение их частоты у мужчин, прошедших диспансеризацию, и изолированно в IIIa группе здоровья. Распространенность ГХС у мужчин, прошедших диспансеризацию в 2018 г, уменьшилась, в том числе в IIIa группе здоровья (с 19,1% до 15,04%; $p = 0,014$).

Переход комбинации ГХС и РППА из фактора 3 в фактор 2, а также курения из фактора 4 в фактор 2 свидетельствует о растущем вкладе их ассоциации в формирование ССЗ, несмотря на снижение частоты регистрации данных модифицируемых ФР как изолированно в IIIa группе здоровья, так и в целом у мужчин, прошедших диспансеризацию в 2018 г.

С 2015 по 2018 г. в структуре фактора 4 произошла замена курения (переход в фактор 2) и гипергликемии (снижение факторной нагрузки до 0,492) на АГ (см. табл. 3, 4),

что, несмотря на уменьшение ее распространенности с 2015 по 2018 г., подчеркивает важность АГ в качестве изолированного модифицируемого ФР ССЗ.

Частота гипергликемии у мужчин, прошедших диспансеризацию в 2018 г., увеличилась с 1,67% до 3,03%, наблюдался ее рост и в IIIa группе здоровья — с 4,48% до 7,22% ($p = 0,058$) (см. табл. 5, б). Некоторое снижение факторной нагрузки гипергликемии (см. табл. 3, 4), невзирая на возрастание ее частоты как в целом, так и в IIIa группе здоровья, может свидетельствовать о росте ее распространенности преимущественно за счет повышения качества выявления.

Присутствие таких модифицируемых ФР, как курение и РППА, в составе 2-го фактора у мужчин в 2018 г. (см. табл. 4) говорит о достаточно сильном их воздействии на течение ССЗ.

У женщин из IIIa группы здоровья за период с 2015 по 2018 г. в структуре фактора 1 комбинация НП, НФА и ИМТ > 25 кг/м² (переместился в фактор 3) сменилась на НП и НФА (табл. 7, 8).

Таблица 7 / Table 7

Факторные нагрузки модифицируемых факторов риска для женщин из IIIa группы здоровья по результатам 1-го этапа диспансеризации в 2015 году
Factor weights of modifiable risk factors for female patients in health category IIIa following the results of stage 1 health assessment in 2015

Факторы риска / Risk factors	Фактор 1 / Factor 1	Фактор 2 / Factor 2	Фактор 3 / Factor 3	Фактор 4 / Factor 4	Фактор 5 / Factor 5
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	-0,164	-0,403	0,494	-0,096	0,602*
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	-0,250	0,062	0,037	-0,827**	0,013
Гипергликемия / Hyperglycemia	-0,060	0,271	0,604*	0,012	-0,642*
Нерациональное питание / Improper diet	-0,647*	0,167	-0,517*	-0,012	0,001
Низкая физическая активность / Physical inactivity	-0,771**	0,107	-0,036	0,219	-0,020
Курение / Smoking	0,144	-0,684*	-0,291	0,223	-0,285
Риск пагубного потребления алкоголя / Alcohol abuse	-0,268	-0,594*	-0,007	-0,355	-0,383
Избыточная масса тела и ожирение / Overweight and obesity	-0,507*	-0,189	0,377	0,372	0,024
Общая дисперсия / Total variance	1,458	1,137	1,108	1,057	1,005
Доля общей дисперсии / Total variance share	0,182	0,142	0,138	0,132	0,125

Таблица 8 / Table 8

Факторные нагрузки модифицируемых факторов риска для женщин из IIIa группы здоровья по результатам 1-го этапа диспансеризации в 2018 году
Factor weights of modifiable risk factors for female patients in health category IIIa following the results of stage 1 health assessment in 2018

Факторы риска / Risk factors	Фактор 1 / Factor 1	Фактор 2 / Factor 2	Фактор 3 / Factor 3	Фактор 4 / Factor 4
Риск пагубного потребления алкоголя / Alcohol abuse	-0,006	-0,022	-0,014	0,960**
Курение / Smoking	-0,026	0,217	0,269	0,035
Избыточная масса тела и ожирение / Overweight and obesity	0,018	0,248	0,663*	0,194
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	-0,175	0,769**	-0,005	-0,085
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	0,215	0,645*	-0,054	0,064
Гипергликемия / Hyperglycemia	0,056	-0,187	0,772**	-0,147
Нерациональное питание / Improper diet	0,850**	-0,194	0,013	0,098
Низкая физическая активность / Physical inactivity	0,811**	0,171	0,050	-0,128
Общая дисперсия / Total variance	1,462	1,221	1,116	1,021
Доля общей дисперсии / Total variance share	0,182	0,125	0,139	0,127

Частота НП и НФА у женщин в 2018 г. уменьшилась как в целом, так и в IIIa группе здоровья — с 54,27% до 38,70% и с 50,47% до 32,09% (в обоих случаях $p = 0,0001$) (см. табл. 5, 6). Обращает на себя внимание, что доля пациентов с ИзМТ и ожирением среди женщин в целом возросла, а в IIIa группе здоровья снизилась с 52,37% до 46,26% ($p = 0,015$). За период с 2015 по 2018 г. у женщин в структуре фактора 2 также произошли изменения: комбинация курения (уменьшение факторной нагрузки) и РППА (переместилась в фактор 4) сменилась на АГ и ГХС (см. табл. 7, 8).

Гораздо более низкая распространенность курения и РППА у мужчин и женщин, прошедших диспансеризацию в 2015 и 2018 г. (см. табл. 5, 6), по сравнению с таковой по результатам ЭССЕ-РФ [11] свидетельствует о необходимости повышения качества их выявления. Присутствие модифицируемого ФР (РППА) в составе 4-го фактора у женщин в 2018 г. (см. табл. 8) предположительно указывает на достаточно сильное его влияние на течение ССЗ у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

За период с 2015 по 2018 г. в структуре фактора 3 комбинация гипергликемии и НП сменилась на сочетание ИзМТ и ожирения и гипергликемии (см. табл. 7, 8), что подчеркивает важность указанной ассоциации, несмотря на некоторое снижение их частоты у женщин IIIa группы здоровья. Распространенность гипергликемии в 2018 г. возросла у женщин в целом и в IIIa группе здоровья — с 10,45% до 11,04% ($p = 0,36$) (см. табл. 5, 6).

В структуре фактора 4 у женщин произошла смена ГХС (переместилась в фактор 2) на РППА (см. табл. 7, 8). Частота ГХС у женщин в 2018 г. в целом увеличилась, а в IIIa группе здоровья, напротив, уменьшилась с 39,62% до 32,96% ($p = 0,023$).

В 2015 г. в состав фактора 5 у женщин входили АГ (переместилась в фактор 2) и гипергликемия (в факторе 3 ее факторная нагрузка возросла с 0,604 до 0,772), но в 2018 г. произошла его ликвидация за счет перераспределения входивших в него модифицируемых ФР ССЗ по факторам 2 и 3 (см. табл. 7, 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что вероятность развития ССЗ определяется наследственной предрасположенностью и комбинацией модифицируемых ФР [12, 13]. Поэтому при поиске новых подходов к оптимизации профилактики ССЗ актуально выявление структуры сочетаний и скрытых взаимосвязей между модифицируемыми ФР с помощью метода главных компонент. Согласно данным литературы, этот подход широко применяется для разработки мер профилактики ССЗ, преимущественно за счет поиска и оценки взаимосвязей компонентов метаболического синдрома и отдельных модифицируемых ФР [14]. Если рассматривать дифференцированный подход к профилактике ССЗ с учетом групп здоро-

вья, то в IIIa группе здоровья фокус при разработке мер профилактики ССЗ смещается на предотвращение дальнейшего прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистого континуума, в том числе острых сосудистых катастроф и вызванных ими летальных исходов и инвалидизации.

Согласно полученным нами данным, общая дисперсия, обусловленная факторами, объединяющими в себе модифицируемые ФР, варьирует от 59,3% до 72,1%. При сопоставлении с данными литературы можно найти аналогичные цифры (около 50%), что позволяет сделать заключение об их значимости для развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов из IIIa группы здоровья [15].

При анализе данных 1-го этапа диспансеризации с помощью метода главных компонент у пациентов обоих полов с IIIa группой здоровья прежде всего обращают на себя внимание изменения в структуре 1-го фактора. Так с 2015 по 2018 г. как у мужчин (АГ и ИМТ > 25 кг/м²), так и у женщин (НП, НФА и ИМТ > 25 кг/м²) в составе фактора 1 произошла замена на комбинацию НП и НФА. При этом НП и НФА потенцируют повышение массы тела и развитие ожирения, дислипидемии, АГ и нарушений углеводного обмена. Перечисленные состояния тесно связаны с формированием и прогрессированием ССЗ и обусловленной ими преждевременной смертностью [16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастные и гендерные особенности результатов 1-го этапа диспансеризации в 2015 и 2018 г. свидетельствуют о необходимости увеличения охвата населения диспансеризацией с акцентом на повышение привлечения мужчин.

При проведении 1-го этапа диспансеризации следует уделить особое внимание эффективному и своевременному выявлению IIIa группы здоровья в целевой группе населения: у женщин в возрасте 56–71 год, а у мужчин — в возрасте 53–69 лет.

Результаты факторного анализа модифицируемых факторов риска (ФР) болезней системы кровообращения у пациентов с IIIa группой здоровья позволяют проводить мероприятия по коррекции ФР с учетом сочетаний, оказывающих наиболее значимое влияние на наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. У мужчин фактор 1 — нерациональное питание (НП) и низкая физическая активность (НФА); фактор 2 — гиперхолестеринемия (ГХС), курение табака и риск пагубного потребления алкоголя (РППА); фактор 3 — АГ и НП; фактор 4 — АГ; у женщин фактор 1 — НП и НФА; фактор 2 — АГ и ГХС; фактор 3 — избыточная масса тела и ожирение и гипергликемия; фактор 4 — РППА.


С учетом крайне низкой частоты выявления курения табака и злоупотребления алкоголем у пациентов с IIIa группой здоровья необходимо акцентировать внимание на повышении эффективности мероприятий по их обнаружению и коррекции с позиции «политики нулевой терпимости».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э. и др. Потенциал профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации взрослого населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(4): 69–73. [Kalinina A.M., Kushunina D.V., Gornyi B.E. et al. The potential of cardiovascular diseases' prevention according to the results of dispensary examinations of the adult population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18(4): 69–76. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-4-69-76
2. Драккина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Сравнение российских регионов по уровню стандартизован-

ных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(4): 4–12. [Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Starinskaya M.A. et al. Comparison of Russian regions by standardized mortality rates from all causes and circulatory system diseases in 2006–2016. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018; 21(4): 4–12. (in Russian)]. DOI: 10.17116/profmed20182144

3. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Профилактическая*

- медицина. 2018; 21(1): 4–10. [Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P. et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018; 21(1): 4–10. (in Russian)]. DOI: 10.17116/profmed20182114-10
4. Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э. Повышение качества диспансеризации взрослого населения как важный инструмент профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(5): 22–7. [Kalinina A.M., Kushunina D.V., Gornyi B.E. The tasks of improving the quality of medical examination of the adult population as an important tool to prevent cardiovascular diseases in primary health care. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018; 21(5): 22–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/profmed20182105122
 5. Coker L.A., Himmelstam C.D. Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: let's get it into practice! *J. Cardiovasc. Nurs.* 2019; 34(4): 285–8. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
 6. Самородская И.В., Ларина В.Н., Бойцов С.А. Вклад четырех групп неинфекционных заболеваний в смертность населения регионов Российской Федерации в 2015 г. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(1): 32–8. [Samorodskaya I.V., Larina V.N., Boitsov S.A. Contribution of four groups of noncommunicable diseases to mortality in the Russian Federation in 2015. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018; 21(1): 32–8. (in Russian)]. doi.org/10.17116/profmed201821132-38
 7. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017; 6(146): 7–85. [Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; 6(146): 7–85. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85
 8. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения). *Экология человека*. 2008; 6: 58–68. [Grzybowski A.M. Analysis of nominal data (independent observations). *Human Ecology*. 2008; 6: 58–68. (in Russian)]
 9. Hair J.F., Black W.C., Babin B.J. et al. *Multivariate data analysis*. 7th ed. Edinburgh: Pearson Education Limited; 2014. 816 p.
 10. O'Rourke N., Hatcher L. *A step-by-step approach to using SAS® for factor analysis and structural equation modeling*. 2nd ed. Cary, NC: SAS Institute Inc.; 2013. 408 p.
 11. Остроумова О.Д., Извеков А.А., Воеводина Н.Ю. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 1. Распространенность курения и влияние на прогноз. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017; 13(6): 871–9. [Ostroumova O.D., Izvekov A.A., Voevodina N.Yu. Smoking as a risk factor of cardiovascular and cerebrovascular diseases: prevalence, impact on prognosis, possible smoking cessation strategies and their effectiveness. Part 1. Smoking prevalence and impact on prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017; 13(6): 871–9. (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879
 12. Калинина А.М., Горный Б.Э., Кушунина Д.В. и др. Интегральная оценка потенциала медицинской профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации и ее прогностическая значимость. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(3): 2547. [Kalinina A.M., Gornyi B.E., Kushunina D.V. et al. Integrated assessment of the potential for cardiovascular prevention according to the screening results and its prognostic significance. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(3): 2547. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2547
 13. Tikkanen E., Gustafsson S., Ingelsson E. Associations of fitness, physical activity, strength, and genetic risk with cardiovascular disease: longitudinal analyses in the UK Biobank Study. *Circulation*. 2018; 137(24): 2583–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032432
 14. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Выбор оптимальных подходов к профилактике неинфекционных заболеваний в рамках международного сотрудничества. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17(1): 4–9. [Maslennikova G.Ya., Oganov R.G. Selection of optimal approaches to prevention of non-communicable diseases in international partnership circumstances. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018; 17(1): 4–9. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-4-9
 15. Tang W., Miller M.B., Rich S.S. et al. Linkage analysis of a composite factor for the multiple metabolic syndrome: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Diabetes*. 2003; 52(11): 2840–7. DOI: 10.2337/diabetes.52.11.2840
 16. Hillier T.A., Rousseau A., Lange C. et al. Practical way to assess metabolic syndrome using a continuous score obtained from principal components analysis. *Diabetologia*. 2006; 49(7): 1528–35. DOI: 10.1007/s00125-006-0266-8
 17. Atkins J.L., Whincup P.H., Morris R.W. et al. Dietary patterns and the risk of CVD and all-cause mortality in older British men. *Br. J. Nutr.* 2016; 116(7): 1246–55. DOI: 10.1017/S0007114516003147 

Поступила / Received: 16.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 06.04.2021

Клиническое течение и фенотипические проявления некомпактной кардиомиопатии у монозиготных близнецов

К.С. Шуленин¹, Д.В. Черкашин¹, Р.Г. Макиев¹, В.Н. Горюцкий², Г.Г. Кутелев¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: показать особенности клинического течения и фенотипических проявлений некомпактной кардиомиопатии (НКМП) у монозиготных близнецов.

Основные положения. Приведен клинический случай заболевания у двух пациенток — монозиготных близнецов с описанием особенностей клинического течения и результатов клинко-инструментального обследования.

В клинической картине у обеих пациенток преобладали проявления аритмического синдрома, в меньшей степени был выражен синдром сердечной недостаточности. Тромбозмблического синдрома, входящего в классическую клиническую триаду НКМП, не наблюдалось.

Заключение. Выраженная генетическая и фенотипическая гетерогенность НКМП, а также спорные вопросы, касающиеся патогенеза ее клинических проявлений и прогноза, делают крайне актуальным проведение генетического тестирования, особенно при семейной форме заболевания.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, монозиготные близнецы, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий.

Вклад авторов: Шуленин К.С., Кутелев Г.Г. — обзор публикаций по теме статьи, отбор, обследование и лечение пациентов, написание текста; Черкашин Д.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Макиев Р.Г., Горюцкий В.Н. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Шуленин К.С., Черкашин Д.В., Макиев Р.Г., Горюцкий В.Н., Кутелев Г.Г. Клиническое течение и фенотипические проявления некомпактной кардиомиопатии у монозиготных близнецов. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-15-20

Clinical Progression and Phenotypic Characteristics of Non-compaction Cardiomyopathy in Monozygotic Twins

K.S. Shulenin¹, D.V. Cherkashin¹, R.G. Makiev¹, V.N. Goryutskiy², G.G. Kutelev¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy (a Federal Government-funded Military Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Defense; 6 Academician Lebedev St., St. Petersburg, Russian Federation 194044

² Chief Army Medical Directorate at the Ministry of Defence of the Russian Federation; 14/1 Znamenka Str., Moscow, Russian Federation 119160

ABSTRACT

Objective of the Paper: To demonstrate the clinical features and phenotypic characteristics of non-compaction cardiomyopathy (NCCM) in monozygotic twins.

Key Points. We describe a clinical case of two patients who are monozygotic twins, as well as clinical progression and results of clinical and instrumental tests.

Шуленин Константин Сергеевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 8476-1052. <https://orcid.org/0000-0002-3141-7111>. E-mail: shulenink@mail.ru

Черкашин Дмитрий Викторович — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, начальник кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 2781-9507. <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>. E-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru

Макиев Руслан Гайозович — д. м. н., заместитель начальника филиала по учебной и научной работе ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 107392, Россия, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7. eLIBRARY.RU SPIN: 4703-5573. <https://orcid.org/0000-0002-2180-6885>. E-mail: moro5555@yandex.ru

Горюцкий Виталий Николаевич — к. м. н., начальник группы 3-го отдела 3-го управления Главного военно-медицинского управления Минобороны России. 119160, г. Москва, ул. Знаменка, д. 14/1. eLIBRARY.RU SPIN: 6401-6116. <https://orcid.org/0000-0001-5119-2397>. E-mail: gorvis@mail.ru

Кутелев Геннадий Геннадьевич (автор для переписки) — к. м. н., докторант кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 5139-8511. <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>. E-mail: gena08@yandex.ru



Both patients had signs of arrhythmia syndrome and less pronounced cardiac failure syndrome. Thromboembolic syndrome, a part of the traditional NCCM triad, was not observed.

Conclusion. Marked genetic and phenotypic NCCM heterogeneity, as well as issues associated with clinical symptoms and prognosis make genetic tests extremely essential, especially in family disease.

Keywords: non-compaction cardiomyopathy, sudden cardiac death, monozygotic twins, cardiac failure, atrial fibrillation.

Contributions: Shulenin, K.S. and Kutelev, G.G. — thematic publications reviewing; selection, examination and management of patients; text of the article; Cherkashin, D.V. — thematic publications reviewing; text of the article; approval of the manuscript for publication; Makiev, R.G. and Goryutskiy, V.N. — thematic publications reviewing; text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Shulenin K.S., Cherkashin D.V., Makiev R.G., Goryutskiy V.N., Kutelev G.G. Clinical Progression and Phenotypic Characteristics of Non-compaction Cardiomyopathy in Monozygotic Twins. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 15–20. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-15-20

ВВЕДЕНИЕ

Необычная губчатая структура миокарда с большим количеством трабекул впервые была описана R. Grant еще в 1926 г. [1]. В 1984 г. R. Engberding и F. Bender представили случай с наличием в миокарде синусоид, характерных для эмбрионального периода развития сердца [2]. В нашей стране первое описание заболевания было сделано в 1998 г. [3].

Данную патологию считали «верхушечной формой» гипертрофической кардиомиопатии (КМП), пока в 1990 г. T. Chin не предложил термин «изолированная некомпактность миокарда» [1, 4, 5]. В 1995 г. Всемирной организацией здравоохранения (англ. World Health Organization) и Международным обществом и федерацией кардиологов (англ. International Society and Federation of Cardiology) некомпактный миокард был включен в группу неклассифицируемых КМП. В последующем, в 2006 г., Американская кардиологическая ассоциация (англ. American Heart Association) отнесла его к генетически детерминированным первичным КМП, а в классификации Европейского общества кардиологов (англ. European Society of Cardiology), опубликованной в 2008 г., некомпактный миокард вновь был причислен к группе неклассифицируемых КМП [6–8].

В настоящее время под некомпактным миокардом, или некомпактной кардиомиопатией (НКМП), понимают наличие выраженной трабекулярности и глубоких межтрабекулярных полостей (лакун или синусоидов) в толще миокарда левого (ЛЖ) и/или правого желудочка (ПЖ), часто в сочетании со вторым тонким компактным слоем миокарда, соседствующим с эпикардом [5, 7]¹. В качестве механизма развития НКМП рассматривается нарушение формирования нормального миокарда из эмбрионального (губчатого) миокарда, который в отсутствие коронарных сосудов кровоснабжается из полостей сердца [1, 5, 9]. Процесс уплотнения протекает в направлении от основания сердца к верхушке и от эпикарда к эндокарду. В результате в сердце остаются зоны некомпактного миокарда с повышенной трабекулярностью и глубокими межтрабекулярными пространствами [4]².

Выделяют следующие морфологические типы НКМП: 1) лакунарный, при котором некомпактный миокард представлен сетью хорошо визуализирующихся трабекул с широкими,

глубокими лакунами, 2) губчатый, при котором некомпактный миокард представлен чередованием множества мельчайших лакун (менее 1 мм) и трабекул, трудно отличимых друг от друга, и 3) смешанный, когда визуализируются трабекулы и лакунарные пространства, но менее выраженные, чем при лакунарном типе³. В детской популяции распространенность НКМП составляет 1,26%, или 9,2% всех случаев КМП; по распространенности заболевание занимает третье место после гипертрофической и дилатационной КМП. Во взрослой популяции НКМП выявляется у 0,014% населения, однако истинные цифры могут быть существенно выше. Заболевание чаще встречается у мужчин — в 56–82% случаев [4]⁴.

Этиологические факторы некомпактного миокарда еще недостаточно изучены, но очевидным является наследственный характер этого заболевания [1, 5, 9]. Описаны как спорадические, так и семейные случаи НКМП, причем на долю последних приходится от 26% до 64%. В настоящее время выявлено свыше 60 генов, связанных с развитием семейных случаев НКМП [1, 5, 10]. Установлены множественные мутации в генах саркомерных белков, белков — переносчиков кальция и в других генах, включая *LMNA*, *LDB3* и ген тафазина [11]. Выделяют два типа наследования: аутосомно-доминантный тип и наследование, сцепленное с X-хромосомой (около 44% случаев) [4, 5]⁵. В то же время при генетическом тестировании семейных форм патогенные мутации в уже известных генах выявляются не более чем в половине случаев, что свидетельствует о наличии других, еще не изученных генетических маркеров [10].

В большинстве случаев некомпактность миокарда ассоциируется с дилатацией или гипертрофией желудочков сердца, снижением их глобальной сократимости, а также с нарушением диастолической функции по рестриктивному типу [10, 11, 12]⁶. У некоторых пациентов в патологический процесс может вовлекаться миокард обоих желудочков [1, 10]⁷. НКМП может присутствовать как в изолированной форме, так и в сочетании с другой патологией, прежде всего с врожденными пороками сердца и нейромышечными заболеваниями [1, 4, 7]⁸.

Клиническая картина НКМП может быть разной [5, 7, 9]. Встречаются как бессимптомные формы, так и варианты с прогрессирующим течением, осложняющимся развитием

¹ Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кардиомиопатиями. М.; 2014. 22 с.

² Там же.

³ Там же.

⁴ Там же.

⁵ Там же.

⁶ Там же.

⁷ Там же.

⁸ Там же.

сердечной недостаточности, тромбоэмболиями и желудочковыми аритмиями [11, 12]. В некоторых случаях заболевание дебютирует внезапной сердечной смертью [1, 5, 9].

Цель публикации: показать особенности клинического течения и фенотипических проявлений НКМП у монозиготных близнецов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В Клинике военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА им. С.М. Кирова) в период с ноября 2017 г. по февраль 2018 г. было проведено клинико-инструментальное обследование двух сестер с НКМП. Сестры являются монозиготными близнецами, во время обследования им было 34 года. Обе женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Обследование включало в себя рутинные клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ в покое, рентгенографию органов грудной клетки, суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальную ЭхоКГ, МРТ сердца и забор крови для генетического анализа.

Диагноз НКМП устанавливался на основании выявления двухслойной структуры миокарда утолщенной стенки желудочка — некомпактного и компактного слоев в соотношении более чем 2:1, повышенной трабекулярности в желудочках в направлении от верхушки к папиллярным мышцам и визуализации кровотока в межтрабекулярных пространствах [1, 5, 10]⁹. У матери, старшей сестры и детей пациенток по результатам амбулаторного обследования (ЭхоКГ) данных, указывающих на наличие некомпактного миокарда, не получено.

Из *анамнеза жизни* известно, что сестры родились в г. Ленинграде. В умственном и физическом развитии от сверстников не отставали. От занятий по физической подготовке в период обучения в школе и вузе не освобождались. *В.* замужем, имеет двоих здоровых детей; *Л.* воспитывает одного здорового ребенка, не замужем. В период обследования обе сестры не работали. Гинекологический, аллергологический и эпидемиологический анамнез без особенностей. Сестры не курят, алкоголь не употребляют. Наследственность отягощена по линии отца, который умер в возрасте 49 лет (со слов пациенток, от острого инфаркта миокарда).

Анамнез заболевания пациентки В. До 2013 г., несмотря на постепенно усиливавшуюся в течение нескольких лет общую слабость и утомляемость, считала себя здоровым человеком, не обследовалась.

Заболевание дебютировало остро — с развития 09.01.2013 пароксизма фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП) с частотой 150 уд/мин. По этому поводу обследовалась в Городской Покровской больнице (г. Санкт-Петербург). При ЭхоКГ выявлено увеличение объема обоих предсердий, в большей степени левого (ЛП), при сохраненных размерах ЛЖ, а также обнаружены признаки выраженной диастолической дисфункции по рестриктивному типу и повышенная трабекулярность ЛЖ. Сократительная функция ЛЖ была снижена (ФВ — 49% по Симпсону), среднее расчетное давление в легочной артерии составило 54 мм рт. ст.

Далее наблюдалась в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ) с диагнозом «рестриктивная кардиомиопатия».

При суточном мониторировании ЭКГ 27.02.2013 на фоне персистирующей ФП/ТП были зарегистрированы неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии. Регулярно получала варфарин, бисопролол, спиронолактон, рамиприл и амиодарон.

18.02.2014 выполнена МРТ сердца с контрастным усилением. Фиброзных изменений в миокарде очагового или диффузного характера не выявлено. Имели место выраженная дилатация ЛП (длина — 57 мм, ширина — 68 мм), снижение систолической функции ЛЖ (до 50%) и ПЖ (до 37%), повышенная трабекулярность ЛЖ и некомпактность миокарда обоих желудочков (толщина некомпактного слоя в ЛЖ составила 30 мм, в ПЖ — 16 мм) (*рис. 1*). Установлен диагноз «некомпактный миокард, рестриктивная кардиомиопатия».

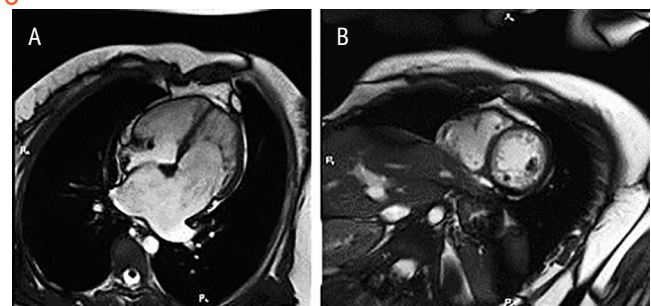
03.04.2014 при плановой регистрации ЭКГ зафиксировано восстановление синусового ритма, после чего прием амиодарона был прекращен.

С мая 2014 г. вновь начали беспокоить сердцебиения и перебои в работе сердца, появились одышка при физических нагрузках, отеки стоп и лодыжек. В феврале 2015 г. стационарно лечилась в НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ по поводу длительно персистирующей ФП. При повторной госпитализации с целью планового восстановления синусового ритма 05.05.2015 внезапно развился устойчивый пароксизм желудочковой тахикардии с частотой 200 уд/мин, потребовавший перевода в ОРИТ, где он был купирован амиодароном. Продолжено консервативное лечение, на фоне которого 08.05.2015 произошло восстановление синусового ритма. Принято решение об имплантации антиаритмического устройства. 12.08.2015 *В.* был установлен имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) Protecta D364TRG (Medtronic, США) с режимом стимуляции AAI-DDD, после чего пациентку выписали на амбулаторное лечение.

В дальнейшем чувствовала себя удовлетворительно, рекомендации выполняла. Однако 27.11.2017 внезапно появились учащенное сердцебиение, резкая общая слабость, головокружение, одышка при незначительной физической нагрузке — бригадой скорой помощи *В.* была доставлена в Клинику военно-морской терапии ВМедА им. С.М. Кирова.

Результаты обследования пациентки В. При поступлении на ЭКГ регистрировались ФП со средней частотой

Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма сердца пациентки *В.* от 18 февраля 2014 г. Проекция по длинной оси (А) и по короткой оси на уровне папиллярных мышц (В). *Иллюстрация авторов*
Fig. 1. MR-scan of patient *B.*'s heart dated 18th February 2014. Long axis view (A) and short axis view at papillary muscle level (B). *Image courtesy of the authors*



⁹ Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кардиомиопатиями. М.; 2014. 22 с.

130 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево, неполная блокада правой ножки пучка Гиса и неспецифические изменения процессов реполяризации в области верхушки ЛЖ. Рутинные клинические и биохимические анализы, включая липидный профиль и маркеры поврежденной миокарда, были в норме, структурно-функциональное состояние щитовидной железы — без особенностей.

В легочной ткани очаговых и инфильтративных изменений не наблюдалось, корни легких были четкими и структурными, синусы свободными, тень сердца была расширена за счет ЛП. Визуализировался ИКД с двумя электродами, установленными в правых камерах сердца (рис. 2).

При ЭхоКГ (28.11.2017) отмечалась резко выраженная дилатация ЛП и в меньшей степени — правого предсердия. Желудочки нормальных размеров. Нарушений локальной сократимости ЛЖ не обнаружено. Наблюдались повышенная трабекулярность ЛЖ, преимущественно в области верхушки, признаки некомпактного миокарда. Глобальная сократительная функция ЛЖ была несколько снижена (ФВ — 49% по Симпсону). Имелась аневризма межпредсердной перегородки. В правых камерах сердца визуализировались электроды ИКД, среднерасчетное давление в легочной артерии — 45 мм рт. ст. Трикуспидальная регургитация 2-й степени. Митральная регургитация 1-й степени. Оценка диастолической функции ЛЖ на фоне ФП была затруднена (рис. 3).

Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной полости пациентки В. от 27 ноября 2017 г. Иллюстрация авторов

Fig. 2. Chest X-ray of patient B. dated 27th November 2017. Image courtesy of the authors

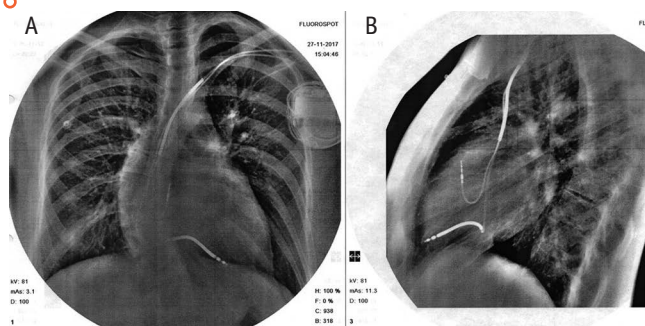
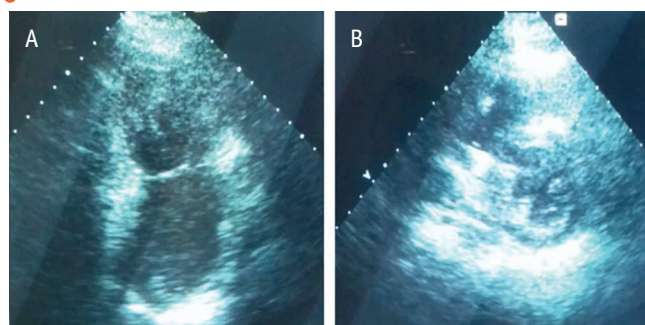


Рис. 3. Эхокардиограмма пациентки В. от 28 ноября 2017 г. Двухкамерная верхушечная проекция (А) и проекция по короткой оси на уровне папиллярных мышц (В). Иллюстрация авторов

Fig. 3. Echocardiogram of patient B. dated 28th November 2017. Two-chambered apical view (A) and short axis view at papillary muscle level (B). Image courtesy of the authors



При суточном мониторинге ЭКГ (29–30.11.2017) в течение всего периода наблюдения регистрировались ФП/ТП со средней частотой 104 уд/мин, эпизоды эффективной работы ИКД по требованию в режиме желудочковой стимуляции с частотой 50 уд/мин. На фоне редкой одиночной и парной монотормфной желудочковой экстрасистолии отмечено 17 пробежек неустойчивой желудочковой тахикардии (до пяти комплексов) с частотой до 225 уд/мин. Нагрузки не выполнялись (рис. 4).

Анамнез заболевания пациентки Л. С 2015 г. стала ощущать перебои в работе сердца, кратковременные эпизоды сердцебиения, одышку при физических нагрузках и повышенную утомляемость.

В январе 2017 г. в Санкт-Петербургской городской поликлинике № 38 были выполнены ЭхоКГ и суточное мониторирование ЭКГ. Выявлены значительное увеличение объема ЛП, признаки некомпактного миокарда и повышенная трабекулярность апикального отдела ЛЖ с сохранением глобальной систолической и диастолической функции. Митральная регургитация 1–2-й степени. Среднерасчетное давление в легочной артерии — 23 мм рт. ст. Обнаружены частые одиночные желудочковые экстрасистолы, одиночные, парные и групповые наджелудочковые экстрасистолы, а также три неустойчивых пароксизма наджелудочковой тахикардии с максимальной частотой 123 уд/мин.

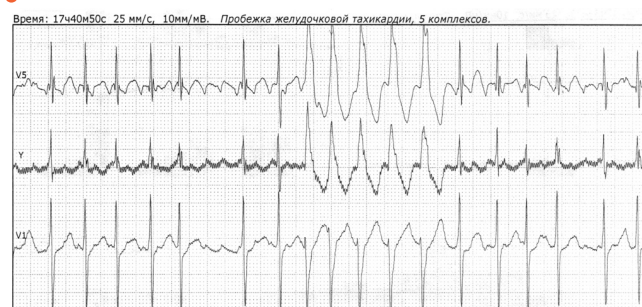
С августа 2017 г. амбулаторно наблюдается в НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ. В феврале 2018 г. в плановом порядке поступила в Клинику военно-морской терапии ВМедА им. С.М. Кирова для углубленного обследования.

Результаты обследования пациентки Л. На ЭКГ (07.02.2018) регистрировался синусовый ритм с частотой 62 уд/мин, имели место единичные предсердные экстрасистолы, отмечалось нормальное положение электрической оси сердца. Зубец Р был расширен до 0,16 сек. и деформирован (Р-mitrale). Достоверные нарушения процессов реполяризации отсутствовали. Результаты рутинных анализов крови соответствовали норме. В легочной ткани очаговых и инфильтративных изменений не наблюдалось, корни легких были четкими и структурными, синусы свободными, тень сердца была расширена за счет ЛП.

07.02.2018 выполнена МРТ сердца с контрастным усилением. Отмечены выраженная дилатация ЛП (длина — 71 мм, ширина — 73 мм), нормальная систолическая функция ЛЖ (68%), повышенная трабекулярность миокарда, наиболее выраженная в апикальных отделах, и признаки некомпакт-

Рис. 4. Суточное мониторирование электрокардиограммы у пациентки В. (29–30 ноября 2017 г.). Иллюстрация авторов

Fig. 4. 24-hour ECG monitoring in patient B. (29–30th November 2017). Image courtesy of the authors



ности миокарда обоих желудочков (соотношение некомпактной и компактной частей составило 3:1 и более). Фиброзных изменений в миокарде очагового или диффузного характера не определялось (рис. 5).

При ЭхоКГ (12.02.2018) отмечалась резко выраженная дилатация ЛП. Правые камеры сердца и ЛЖ не были увеличены. Наблюдались повышенная трабекулярность ЛЖ и признаки некомпактного миокарда, преимущественно в области верхушки ЛЖ. Глобальная сократительная функция ЛЖ была в норме (ФВ — 66% по Симпсону), регистрировалась диастолическая дисфункция по рестриктивному типу. Среднерасчетное давление в легочной артерии — 44 мм рт. ст. Митральная регургитация 2-й степени. Трикуспидальная регургитация 1-й степени. Межпредсердная перегородка аневризматически выбухала в полость правого предсердия на всем протяжении (рис. 6).

При суточном мониторинге ЭКГ (13–14.02.2018) на фоне синусового ритма регистрировались четыре неустойчивых пароксизма ФП и 11 неустойчивых пароксизмов наджелудочковой тахикардии, а также частая одиночная

и парная желудочковая экстрасистолия (264 в час) и частая одиночная, парная и групповая наджелудочковая экстрасистолия (381 в час).

Молекулярно-генетическое обследование. На момент окончания описываемого обследования материал находился на изучении в Институте молекулярной биологии и генетики НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ.

Обсуждение

Диагноз НКМП совсем недавно вошел в клиническую практику, и сведения о нем только накапливаются. Ввиду высокой смертности и серьезных осложнений некомпактный миокард представляет большую проблему в кардиологии [10, 11]. Установлено, что это генетически гетерогенная первичная КМП, которая встречается как у детей, так и у взрослых и отличается выраженным клиническим полиморфизмом [5, 9, 10]. Ключевым звеном в прогрессировании заболевания считают субэндокардиальную ишемию, вызванную нарушением микроциркуляции непосредственно под некомпактным слоем миокарда, которая является основным механизмом развития аритмий и сердечной недостаточности. В качестве других причин рассматриваются наличие «аритмогенного» гена натриевых каналов *SCN5A*, воспалительные изменения в миокарде и нарушение вегетативной иннервации сердца [5, 9].

В представленном клиническом случае ввиду отсутствия результатов молекулярно-генетического исследования не имелось убедительных данных, подтверждающих семейный вариант НКМП, — можно было говорить о спорадическом развитии изолированной НКМП у монозиготных близнецов. С учетом этого обоим пациентам установлен диагноз «некомпактная кардиомиопатия левого и правого желудочков, смешанный морфологический вариант, рестриктивная форма».

Признаков нейромышечных заболеваний, а также врожденных пороков сердца, за исключением аневризмы межпредсердной перегородки, в обоих случаях выявлено не было. В ходе МРТ участков фиброза в миокарде не определялось. Однако если структурные изменения со стороны сердца и признаки некомпактности миокарда у сестер были практически идентичными, то по скорости развития и степени выраженности клинических проявлений заболевания пациентки существенно различались.

Прогноз при НКМП зависит от объема пораженных сегментов ЛЖ, сократительной способности миокарда, времени возникновения и скорости нарастания симптомов сердечной недостаточности. Он наиболее неблагоприятен при ФВ ЛЖ менее 35% и дилатации ЛЖ [1, 9, 11]¹⁰. В этом случае спасти пациента может только трансплантация сердца [3, 12]. Помимо декомпенсации кровообращения, пациенты погибают от рефрактерных к лечению нарушений сердечного ритма и тромбоэмболий [3, 10, 11]. Факторами риска летального исхода при НКМП также являются постоянная или персистирующая ФП, блокада ножек пучка Гиса и сопутствующие нервно-мышечные заболевания [1, 5, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической картине у обеих пациенток преобладали проявления аритмического синдрома, в меньшей степени был выражен синдром сердечной недостаточности. Входящего в классическую клиническую триаду некомпактной кардиомиопатии (НКМП) тромбоэмболического синдрома не наблюдалось.

Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма сердца пациентки Л. от 7 февраля 2018 г. Проекция по длинной оси (А) и по короткой оси на уровне папиллярных мышц (В). *Иллюстрация авторов*
Fig. 5. MR-scan of patient L's heart dated 7th February 2018. Long axis view (A) and short axis view at papillary muscle level (B). *Image courtesy of the authors*

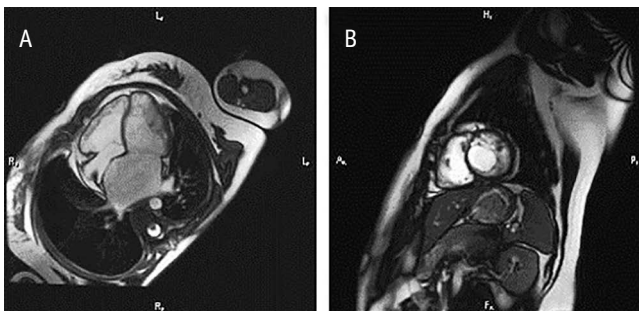
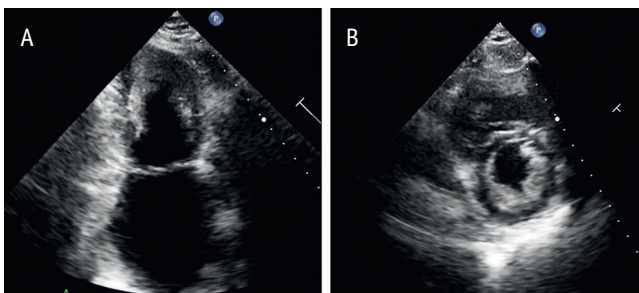


Рис. 6. Эхокардиограмма пациентки Л. от 12 февраля 2018 г. Двухкамерная верхушечная проекция (А) и проекция по короткой оси на уровне папиллярных мышц (В). *Иллюстрация авторов*
Fig. 6. Echocardiogram of patient L. dated 12th February 2018. Two-chambered apical view (A) and short axis view at papillary muscle level (B). *Image courtesy of the authors*



¹⁰ Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с кардиомиопатиями. М.; 2014. 22 с.

У В. НКМП дебютировала на 4 года раньше с появления персистирующей фибрилляции предсердий, к которой достаточно быстро присоединилась пароксизмальная желудочковая тахикардия, в том числе гемодинамически значимая, потребовавшая имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Поражение миокарда характеризовалось стойким снижением сократительной функции обоих желудочков с клиническими проявлениями сердечной недостаточности 2–3-го функционального класса.

У Л. заболевание развивалось медленнее и протекало более «доброкачественно». По данным проведенного обследования, глобальная сократимость левого и правого желудочков была в норме и, несмотря на наличие неустойчивых пароксизмов фибрилляции предсердий и наджелудочковой тахикардии, желудочковые нарушения ритма высоких градаций и парок-

сизмальная желудочковая тахикардия отсутствовали. Вместе с тем в обоих случаях имелись предпосылки для неуклонного прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза.

Молекулярно-генетические исследования последних лет произвели революционный переворот в понимании этиопатогенеза кардиомиопатии. Клинические и фенотипические проявления кардиомиопатии могут широко варьировать вследствие влияния специфических генов-модификаторов и внешних причин. Большинство модифицирующих факторов остаются неизвестными. Выраженная генетическая и фенотипическая гетерогенность НКМП, а также спорные вопросы, касающиеся патогенеза клинических проявлений и прогноза у пациентов с некомпактным миокардом, делают крайне актуальным проведение генетического тестирования, особенно при семейной форме заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hussein A., Karimianpour A., Collier P., Krasuski R.A. Isolated noncompaction of the left ventricle in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(5): 578–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.017
- Engberding R., Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am. J. Cardiol.* 1984; 53(11): 1733–4. DOI: 10.1016/0002-9149(84)90618-0
- Митрофанова И.С., Митрофанова И.С., Борисейко Г.Р., Майланова Л.Х., Маслова Н.В., Быкова С.С. Некомпактный миокард (клинический случай). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016; 3 (часть 4): 581–3. [Mitrofanova I.S., Mitrofanova I.S., Boriseyko G.R., Maylanova L.H., Maslova N.V., Bykova S.S. Non-compaction myocardium (clinical case). *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2016; 3 (part 4): 581–3. (in Russian)]
- Голухова Е.З., Шомахов Р.А. Некомпактный миокард левого желудочка. *Креативная кардиология.* 2013; 1: 35–45. [Golukhova E.Z., Shomakhov R.A. Non-compaction myocardium in left ventricle. *Creative Cardiology.* 2013; 1: 35–45. (in Russian)]
- Finsterer J., Stöllberger C., Towbin J.A. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017; 14(4): 224–37. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.207
- Вайханская Т.Г. Новая система MOGE(S) классификации кардиомиопатий. *Медицинские новости.* 2014; 11: 13–8. [Vaykhanskaya T.G. New system MOGE(S) for classification of cardiomyopathy. *Meditsinskie novosti.* 2014; 11: 13–8. (in Russian)]
- Шляхто Е.В., ред. *Кардиология. Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 800 с. [Shlyakhto E.V., eds. *Cardiology. National guidance.* М.: GEOTAR-Media; 2015. 800 p. (in Russian)]
- Arbustini E., Narula N., Tavazzi L., Serio A., Grasso M., Favalli V. et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64(3): 304–18. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.027
- Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Газарина Н.В., Коган Е.А., Сулимов В.А. и др. Некомпактный миокард как первичный феномен или следствие дисфункции миокарда: клинические маски синдрома. *Кардиология.* 2012; 11(52): 17–26. [Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., Gagarina N.V., Kogan E.A., Sulimov V.A. et al. Non-compaction myocardium as a primary phenomenon or a consequence of myocardial dysfunction: clinical simulation. *Kardiologiya.* 2012; 11(52): 17–26. (in Russian)]
- Мясников Р.П., Щербаклова Н.В., Куликова О.В., Мешков А.Н., Харлап М.С., Киселева А.В. и др. Мутация гена DES в семье пробанда с миофибриллярной миопатией и развитием некомпактной кардиомиопатии, приведшей к трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 10(150): 9–16. [Myasnikov R.P., Shcherbakova N.V., Kulikova O.V., Meshkov A.N., Kharlap M.S., Kiseleva A.V. et al. DES gene mutation in a family of proband with myofibrillary myopathy and non-compaction cardiomyopathy, resulted in cardiac transplantation. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; 10(150): 9–16. (in Russian)]
- Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2015; 36(41): 2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2016; 37(27): 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128

Поступила / Received: 01.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 15.04.2021



Бремя цирроза печени в современном мире

В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ современных данных о причинах цирроза печени (ЦП) и смертности от него в различных регионах мира.
Основные положения. ЦП — основная причина смерти, ассоциированной с гепатологическими заболеваниями, в современном мире. Распространенность и этиологические факторы ЦП имеют выраженные географические различия. Так, в Северной Америке и регионах Европы доля злоупотребления алкоголем среди причин смерти от ЦП значительно выше, чем в странах Азии, где доминирующую роль играют хронические вирусные гепатиты (ХВГ). Повышение эффективности профилактики и лечения ХВГ В и С, рост распространенности ожирения и метаболических нарушений у населения планеты приведут к тому, что в ближайшей перспективе ведущим этиологическим фактором ЦП станет неалкогольная жировая болезнь печени.
Заключение. Во всем мире отмечается чрезвычайно высокая активность исследований заболеваний печени, в частности ЦП. На этом фоне требуется интенсификация изучения вопросов этиологии гепатологических заболеваний и смертности от них в России.
Ключевые слова: цирроз печени, вирусный гепатит, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, эпидемиология.

Вклад авторов: Цуканов В.В. — разработка дизайна обзора, анализ литературы, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Васютин А.В. — написание текста; Тонких Ю.Л. — поиск литературы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Бремя цирроза печени в современном мире. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 21–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25

The Burden of Hepatic Cirrhosis in the Modern World

V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse available information on hepatic cirrhosis (HC) causes and mortality in various locations.
Key Points. Currently, HC is the primary cause of deaths from hepatic diseases. The incidence and causative factors of HC demonstrate marked geographical differences. In North America and Europe, the proportion of alcohol abuse in HC death causes is significantly higher than in Asia, where chronic viral hepatitis (CVH) is the primary cause. Improved prevention and therapy of CVH B and C, improved awareness of obesity and metabolic disorders will result in the situation when nonalcoholic fatty liver disease will soon be the leading causative factor of HC.
Conclusion. Hepatic diseases (especially HC) have been studied very actively all over the world. Therefore, studies of causative factors of hepatic disorders and deaths should be intensified in Russia as well.
Keywords: hepatic cirrhosis, viral hepatitis, alcoholic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, epidemiology.

Contributions: Tsukanov, V.V. — review design; literature review; text editing; approval of the manuscript for publication; Vasyutin, A.V. — text of the article; Tonkikh, Yu.L. — search for references.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. The Burden of Hepatic Cirrhosis in the Modern World. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 21–25. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25

Цирроз является ведущей причиной смерти, ассоциированной с заболеваниями печени [1]. Диагностика компенсированного цирроза печени (ЦП) сложна, так как при этом состоянии пациенты нередко не имеют существенных жалоб и не обращаются к врачу [2]. Декомпенсированный ЦП обычно манифестирует асцитом, появлением варикозных вен в пищеводе, печеночной энцефалопатией, часто — повышением содержания билирубина в крови [3]. С выра-

женными осложнениями пациенты вынуждены обращаться за медицинской помощью, поэтому статистический учет таких больных является более достоверным [4].

В настоящее время, в связи со значительной смертностью от ЦП, в мире активно исследуются эпидемиологические аспекты этой патологии [5]. В России смертность, ассоциированная с гепатологическими заболеваниями, занимает ведущие позиции в структуре гастроэнтерологической

Цуканов Владислав Владимирович (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@imprn.ru

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru



смертности [6]. Ввиду этого актуален обзор современных данных, посвященных изучению глобальной заболеваемости и смертности от ЦП.

Целью обзора стал анализ современных данных о причинах ЦП и смертности от него в различных регионах мира.

ЦП является следствием длительного активного течения гепатита различной этиологии, поэтому представляет интерес частота заболеваний печени в разных странах. В США выполнено масштабное исследование, в рамках которого были изучены 1 016 743 случая госпитализации лиц с хроническими заболеваниями печени, произошедших с 2012 по 2016 год. За этот период частота госпитализаций на 100 тысяч человек выросла с 3 056 до 3 757, финансовые затраты на лечение больных увеличились с 14,9 млрд долларов США до 18,8 млрд. Средний возраст пациентов в 2012 году составил 56,8 года, в 2016 году — 57,8 года [7].

В Европе регистрируются выраженные различия по частоте заболеваний печени между разными регионами. В ряде стран Южной и Западной Европы (Франция, Германия, Италия, Испания и др.) определяется тенденция к ее снижению, в некоторых государствах Восточной Европы (Болгария, Румыния, страны Прибалтики и др.) частота гепатологических заболеваний возрастает, в третьей группе стран (Нидерланды, Польша, Скандинавские страны и др.) индикаторы стабильны [8].

В 2020 году в журнале *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* вышла фундаментальная работа, посвященная изучению эпидемиологических показателей ЦП в 195 странах мира с 1990 по 2017 год. В ней также отмечены выраженные географические колебания частоты патологии. Заболеваемость компенсированным ЦП у жителей Азиатско-Тихоокеанского региона, Центральной Латинской Америки, Центральной и Восточной Европы в 5–6 раз превосходи-

ла показатели Северной Америки, Юго-Восточной Азии и Австралии. Заболеваемость декомпенсированным ЦП была максимальной в этих же регионах. В подавляющем большинстве регионов заболеваемость как компенсированным, так и декомпенсированным ЦП у мужчин была выше, чем у женщин (*рис. 1*) [1].

В 2017 году ЦП стал причиной смерти у 1,32 млн человек в мире (у 440 тысяч женщин и 883 тысяч мужчин), тогда как в 1990 году от ЦП умерло 899 тысяч человек на планете. Таким образом, с 1990 по 2017 год количество смертей от ЦП выросло в 1,5 раза. Тем не менее стандартизованный по возрасту показатель смертности от ЦП за указанный период снизился во всех регионах мира, за исключением Восточной Европы и Центральной Азии [1].

Как и данные по заболеваемости, показатели смертности от ЦП испытывали значительные географические колебания. Наиболее высокая смертность от ЦП регистрировалась в Центральной и Юго-Восточной Азии, ряде регионов Африки, в Восточной Европе и Центральной Латинской Америке. Необходимо заметить, что в части регионов отсутствовала корреляция между показателями заболеваемости и смертности от ЦП. Например, в Азиатско-Тихоокеанском регионе высокий уровень заболеваемости ЦП не сопровождался значительной смертностью от этой патологии. У смертности от ЦП имелись более выраженные гендерные различия, чем у заболеваемости (см. *рис. 1, рис. 2*) [1].

Ведущими этиологическими факторами заболеваний печени являются злоупотребление алкоголем, хронические вирусные гепатиты (ХВГ) В и С и метаболические расстройства [9]. Среди причин смерти от ЦП наблюдаются очевидные географические различия. Показано, что в странах Азии в этиологической структуре смертельных исходов

Рис. 1. Заболеваемость циррозом печени (ЦП) в различных регионах мира [1]

Fig. 1. Incidence of hepatic cirrhosis (HC) in countries of the world [1]

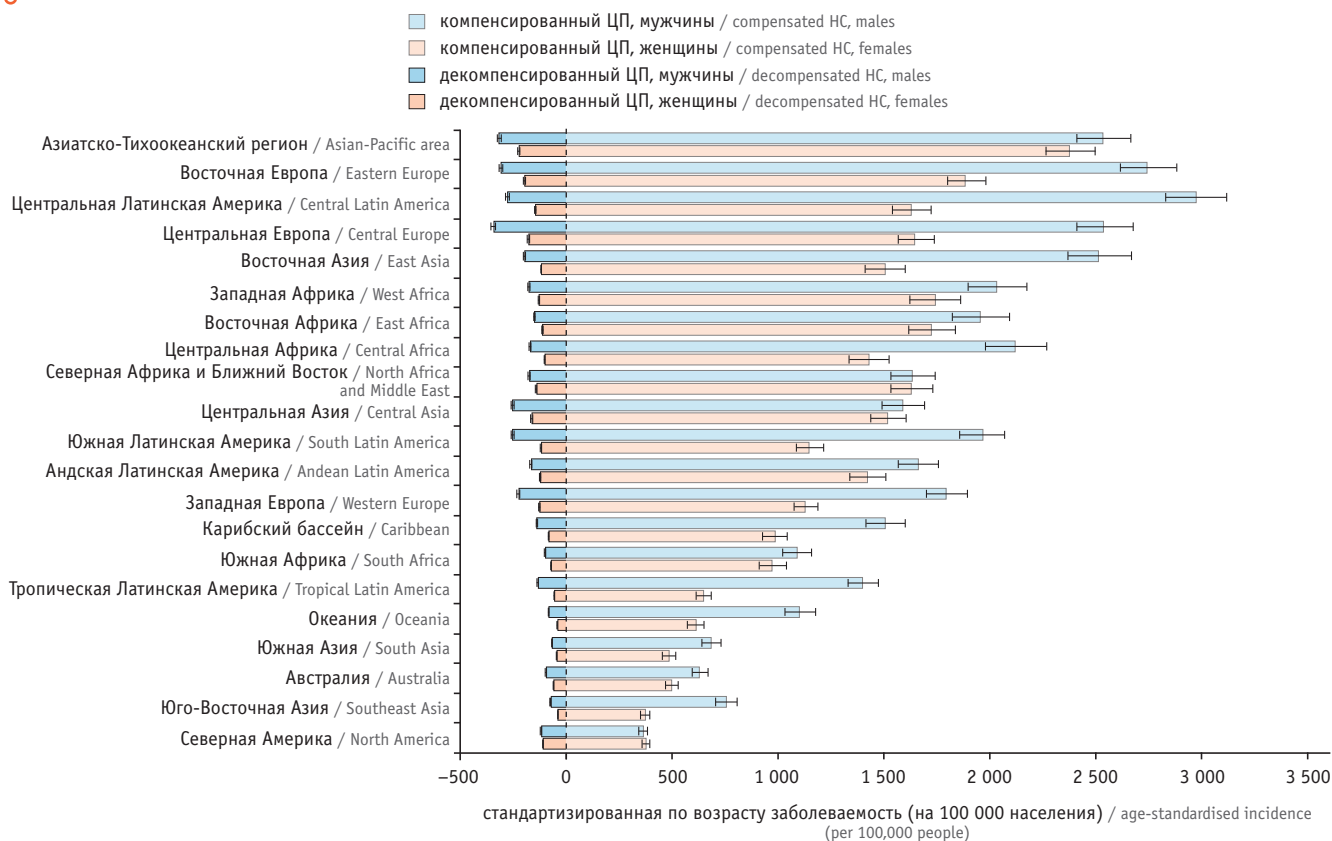
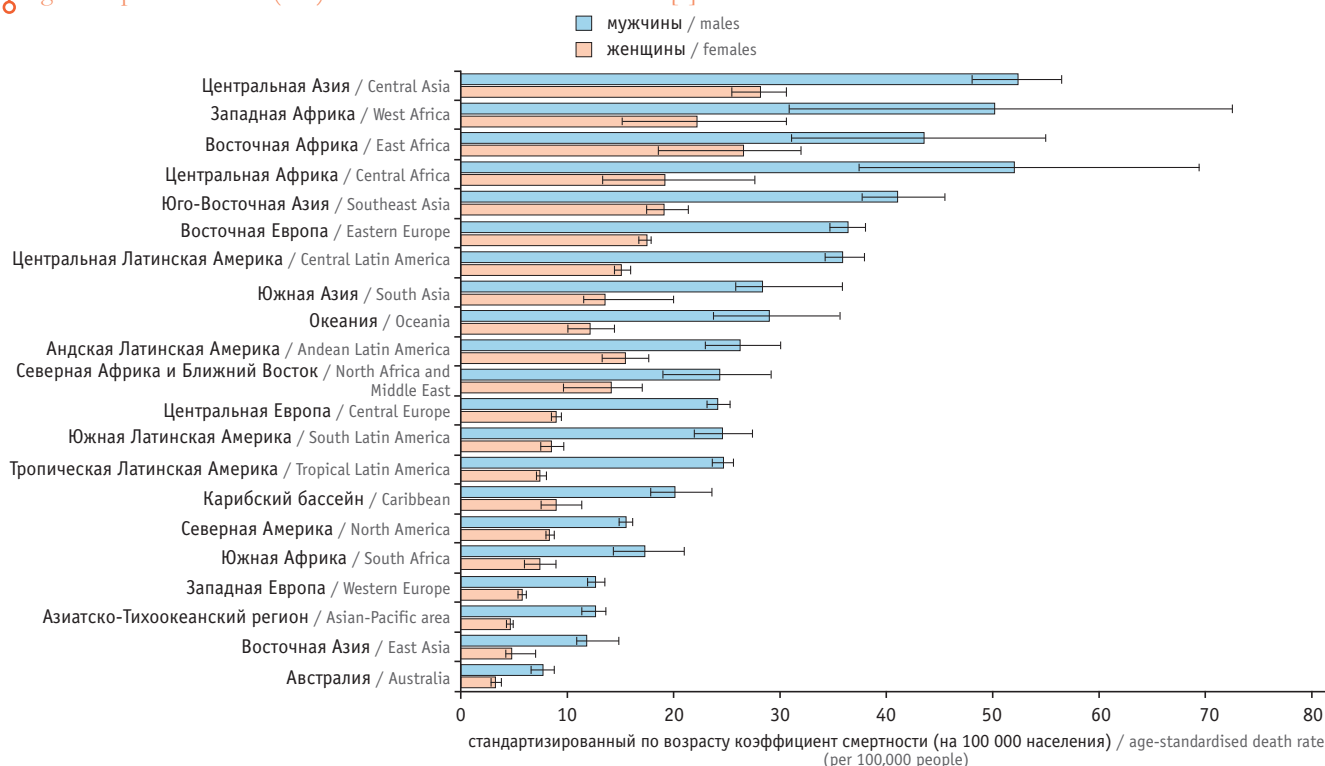


Рис. 2. Смертность от цирроза печени (ЦП) в различных регионах мира [1]

Fig. 2. Hepatic cirrhosis (HC) deaths in countries of the world [1]



доминируют ХВГ В и ХВГ С, тогда как в Северной Америке и различных регионах Европы доля алкогольной этиологии среди причин смерти от ЦП значительно выше, чем в Азии (табл. 1) [1].

При ранее упомянутом наблюдении 1 016 743 случаев госпитализации лиц с хроническими заболеваниями печени, проводившемся в США, в период с 2012 по 2016 год доля госпитализаций больных ХВГ С не менялась и составляла около 31%, тогда как частота ЦП алкогольной этиологии и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) увеличилась. При этом среди лиц, имевших патологию разной этиологии, самая высокая смертность была у пациентов с алкогольным ЦП [7].

Следует заметить, что среди регионов мира Европа и Америка характеризуются наиболее значительным потреблением алкоголя на душу населения и наибольшим числом лиц с алкогольной зависимостью (табл. 2) [5]. Алкоголь-

ная интоксикация является хорошо документированным фактором, влияющим на смертность от болезней печени (рис. 3) [8]. В России злоупотребление алкоголем занимает ведущее место в структуре причин ЦП [10].

В связи с вышеизложенным в настоящее время велико внимание к алкогольной болезни печени (АБП). В 2018 и 2020 годах были опубликованы новые рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов (англ. American College of Gastroenterology) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (англ. American Association for the Study of Liver Diseases) по ведению пациентов с АБП [11, 12]. В 2017 году аналогичные рекомендации выпустило Российское общество по изучению печени [13].

Особенный интерес представляет ситуация в Азии, где проживает более половины населения планеты. На этот регион приходится 62,6% случаев смерти от болезней печени в мире. Следует обратить внимание, что этиологическая структура

Таблица 1 / Table 1

Структура причин смерти от цирроза печени у мужчин в различных регионах мира, % [1]

Structure of causes of hepatic cirrhosis deaths in male in regions of the world, % [1]

Регион / Region	Гепатит В / Hepatitis B	Гепатит С / Hepatitis C	АБП / ALD	НАСГ / NASH	Другие / Other
Восточная Азия / East Asia	50,0	21,5	18,6	7,9	1,9
Юго-Восточная Азия / Southeast Asia	36,6	35,1	16,3	5,9	6,1
Северная Америка / North America	6,6	37,2	32,0	9,0	15,2
Восточная Европа / Eastern Europe	19,3	24,6	40,3	9,7	6,1
Западная Европа / Western Europe	8,7	21,2	47,9	7,8	14,4
Центральная Европа / Central Europe	24,5	20,9	43,6	6,5	4,5
В мире / Globally	31,5	25,5	27,3	7,7	8,0

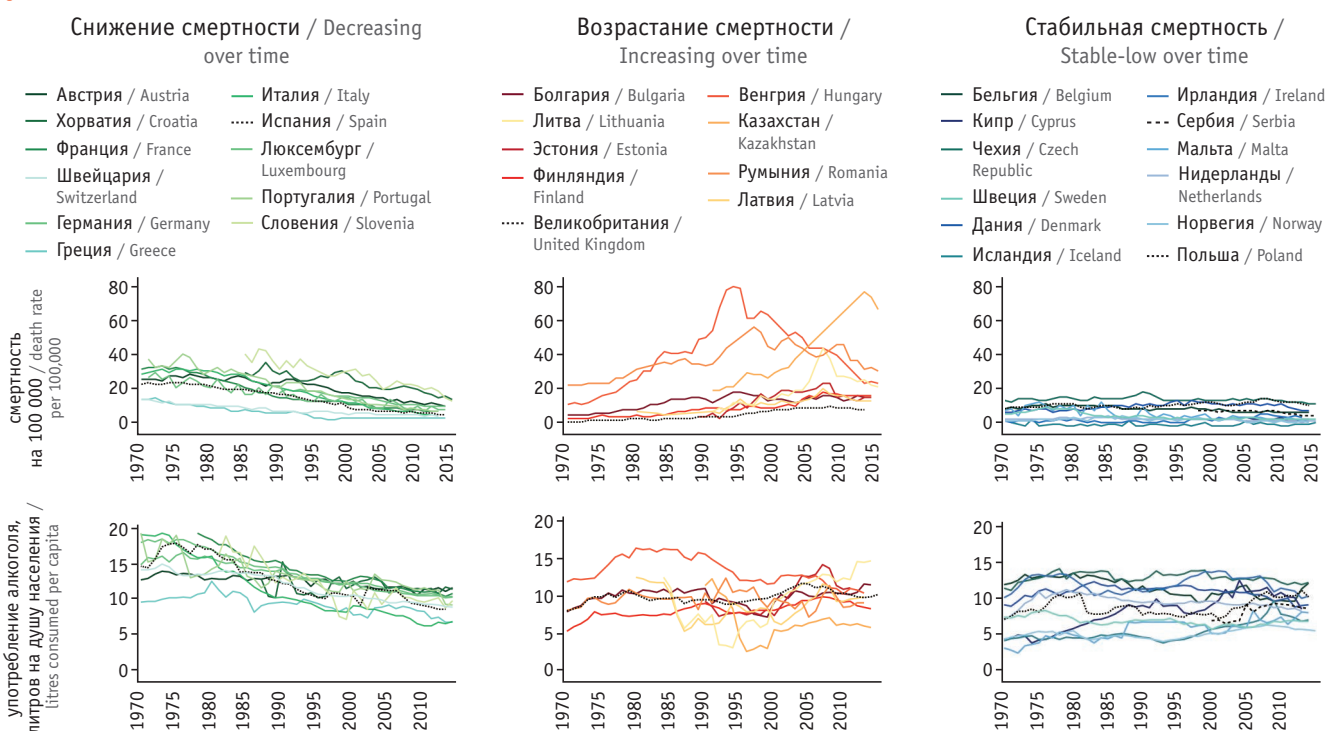
Примечание: АБП — алкогольная болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

Note. ALD: alcoholic liver disease; NASH: nonalcoholic steatohepatitis.

Употребление алкоголя в мире (2010 год) [5]
Global alcohol consumption (2010) [5]

Регион / Region	Употребление на душу населения, л / Per capita consumption, litres	Распространенность алкогольной зависимости / Alcohol addiction, %
Африка / Africa	6,0	1,4
Америка / America	8,4	3,4
Юго-Восточная Азия / Southeast Asia	3,5	1,7
Европа / Europe	10,9	4,0
Восточное Средиземноморье / Eastern Mediterranean	0,7	0,2
Западная часть Тихоокеанского региона / Western Pacific	6,8	2,3
Глобально (ВОЗ) / Globally (WHO)	6,2	2,9

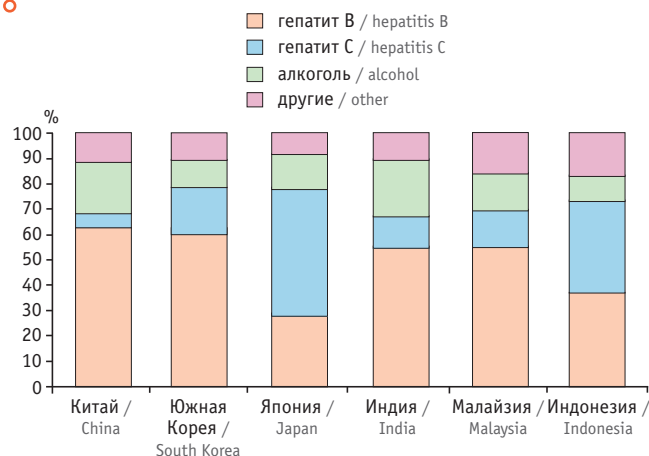
Рис. 3. Динамика смертности от цирроза печени и употребления алкоголя в Европе [8]
Fig. 3. Hepatic cirrhosis deaths and consumption in Europe [8]



ЦП со смертельным исходом в странах Азии существенно различается. Доля вирусного гепатита В в этиологии такого ЦП в Китае была в 2 раза выше, чем в Японии, в свою очередь, вирусный гепатит С чаще детерминировал патологию в Японии, чем в других крупных странах региона (рис. 4) [14].

Эпидемия ожирения, охватившая весь мир, и рост частоты сахарного диабета 2 типа привели к тому, что распространенность НАЖБП колеблется в разных регионах мира в пределах 20–25% [15]. Распространенность ожирения варьирует в странах Европы от 15% до 20%, а сахарного диабета — от 2% до 7% [8]. К сожалению, на основании существующих в настоящее время трендов можно предполагать дальнейшее возрастание частоты ожирения и сахарного диабета 2 типа, а следовательно, и частоты НАЖБП [16]. Высокая эффективность вакцинации против вирусного гепатита В, революционный прорыв в лечении вирусного гепатита С позволяют прогнозировать, что в ближайшее время НАЖБП станет главной причиной ЦП на планете [1]. В этой связи чрезвычайно активно ведутся ее исследования. Продолжают изучаться

Рис. 4. Этиологическая структура цирроза печени со смертельным исходом в странах Азии [14]
Fig. 4. Fatal hepatic cirrhosis aetiology in Asia [14]



эпидемиологические аспекты НАЖБП [17], выявляются метаболические расстройства, ассоциированные с этой патологией [18], уточняются методы ее лечения [19], определяется протокол скрининга гепатоцеллюлярной карциномы у больных с НАЖБП [20].

В 2020 году две группы международных экспертов опубликовали заключения в *Journal of Hepatology* (официальный журнал Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени) и *Gastroenterology* (официальный журнал Американской гастроэнтерологической ассоциации), где предложили применять термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП) вместо НАЖБП. По их мнению, МАЗБП больше соответствует сущности заболевания. Корректировка терминологии связана с тем, что эта болезнь сопровождается мультисистемными расстройствами и является гетерогенной патологией с различными причинами, проявлениями и течением [18, 21]. Следует ожидать, что предложенное изменение позволит получить новые данные о заболевании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C., Ikuta K.S., Merat S., Saberifirooz M. et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(3): 245–66. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
2. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J. Hepatol.* 2006; 44(1): 217–31. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013
3. Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Angeli P., Cordoba J. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013; 144(7): 1426–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042
4. Fleming K.M., Aithal G.P., Card T.R., West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32(11–12): 1343–50. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04473.x
5. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019; 70(1): 151–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
6. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Онучина Е.В., Петрунько И.Л., Ржавичева О.С. и др. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе. *Доктор.Ру.* 2019; 3(158): 6–10. [Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Onuchina E.V., Petrunko I.L., Rzhavicheva O.S. et al. The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District. *Doctor.Ru.* 2019; 3(158): 6–10. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10
7. Hirode G., Saab S., Wong R.J. Trends in the Burden of Chronic Liver Disease Among Hospitalized US Adults. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3(4): e201997. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.1997
8. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E., Lazarus J.V., Webber L. et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol.* 2018; 69(3): 718–35. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.011
9. Fleming K.M., Aithal G.P., Card T.R., West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver Int.* 2012; 32(1): 79–84. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02517.x
10. Цуканов В.В., Краснова М.В., Амелчугова О.С. Клинико-морфологическая характеристика портальной гастропатии у больных циррозом печени. *Терапевтический архив.* 2010; 82(2): 34–7. [Tsukanov V.V., Krasnova M.V., Amelchugova O.S. Clinical and morphological characteristics of portal gastropathy in patients with liver cirrhosis. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2010; 82(2): 34–7. (in Russian)]

Поступила / Received: 05.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 25.02.2021

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цирроз является основной причиной смерти от заболеваний печени в современном мире. В России смертность, ассоциированная с патологией печени, занимает ведущее место в структуре гастроэнтерологической смертности. В Северной Америке и различных регионах Европы доля злоупотребления алкоголем среди причин смерти от цирроза печени (ЦП) значительно превышает аналогичные показатели в странах Азии, тогда как в Азии в этиологической структуре смертельных исходов доминируют хронический вирусный гепатит (ХВГ) В и С. Значительное повышение эффективности лечения и профилактики ХВГ В и С, рост распространенности ожирения и метаболических нарушений приведут к тому, что в ближайшей перспективе ведущим этиологическим фактором ЦП в мире станет неалкогольная жировая болезнь печени.

Во всем мире регистрируется огромное количество новых исследований по проблеме заболеваний печени, в частности ЦП. Это требует значительного повышения активности изучения причин, распространенности ЦП и смертности от него в России.

11. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., Kamath P.S., Shah V.H. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 113(2): 175–94. DOI: 10.1038/ajg.2017.469
12. Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G., Mellinger J.L., Lucey M.R. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020; 71(1): 306–33. DOI: 10.1002/hep.30866
13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27(6): 20–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Y.P., Lunikov V.D., Zharkova M.S. et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol.* 2017; 27(6): 20–40. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
14. Sarin S.K., Kumar M., Eslam M., George J., Al Mahtab M., Akbar S.M.F. et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(2): 167–228. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30342-5
15. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B., Mostafa I., Bugianesi E. et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2019; 69(6): 2672–82. DOI: 10.1002/hep.30251
16. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — A global public health perspective. *J. Hepatol.* 2019; 70(3): 531–44. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033
17. Zhou J., Zhou F., Wang W., Zhang X.J., Ji Y.X., Zhang P. et al. Epidemiological feature of NAFLD from 1999 to 2018 in China. *Hepatology.* 2020; 71(5): 1851–64. DOI: 10.1002/hep.31150
18. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol.* 2020; 73(1): 202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
19. Muthiah M.D., Sanyal A.J. Current management of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2020; 40(Suppl. 1): S89–95. DOI: 10.1111/liv.14355
20. Loomba R., Lim J.K., Patton H., El-Serag H.B. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology.* 2020; 158(6): 1822–30. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.053
21. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020; 158(7): 1999–2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312



Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, с наличием криоглобулинемии: особенности и проявления

С.П. Лукашик¹, И.А. Карпов¹, О.В. Красько²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»; Беларусь, г. Минск

² ГНУ «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»; Беларусь, г. Минск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить частоту встречаемости криоглобулинемии (КГЕ) при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), и проанализировать особенности хронической ВГС-инфекции с наличием КГЕ в исследуемой популяции белорусских пациентов.

Дизайн: открытое нерандомизированное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 773 пациента с хронической ВГС-инфекцией (г. Минск). У пациентов определяли наличие антител к ВГС, уровень РНК ВГС и генотип вируса; устанавливали наличие в крови криоглобулинов; собирали демографические и эпидемиологические данные и изучали параметры общего и биохимического анализа крови.

Результаты. У 282 (36,5%) участников исследования тест на наличие криоглобулинов в крови был положительным, у 491 (63,5%) — отрицательным. Группы с КГЕ и без КГЕ были сопоставимы по полу, ИМТ и длительности инфицирования.

У пациентов с КГЕ статистически значимо чаще отмечались медицинские операции в анамнезе ($p < 0,001$), клинические синдромы (в том числе астеновегетативный, артралгический и диспепсический, во всех случаях $p < 0,001$), фиброз F3 ($p < 0,05$), цирроз печени ($p < 0,001$), а также внепеченочные заболевания (ВПЗ); чаще выявлялись 3-й генотип ВГС ($p < 0,05$) и низкая репликативная активность вируса ($p < 0,05$).

Заключение. Частота встречаемости КГЕ в исследуемой выборке составила 36,5%. Пациенты с КГЕ характеризовались более выраженной хронизацией печеночного процесса, более частыми ВПЗ, большей частотой 3-го генотипа ВГС и более низкой репликативной активностью вируса.

Ключевые слова: гепатит С, цирроз печени, криоглобулинемия, внепеченочные заболевания.

Вклад авторов: Лукашик С.П. — разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных, интерпретация и обобщение полученных результатов, написание текста; Карпов И.А. — разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного содержания, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Красько О.В. — статистическая обработка данных, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Лукашик С.П., Карпов И.А., Красько О.В. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, с наличием криоглобулинемии: особенности и проявления. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 26–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-26-32



Hepatitis C Infections with Cryoglobulinemia: Features and Symptoms

S.P. Lukashik¹, I.A. Karpov¹, O.V. Krasko²

¹ Belarusian State Medical University; 83 Dzerzhinsky Prosp., Minsk, Belarus 220116

² Joint Institute of Information Science at the National Academy of Science of Belarus; 6 Surganov Str., Minsk, Belarus 220012

ABSTRACT

Study Objective: To study the incidence of cryoglobulinemia (CGE) in chronic hepatitis C infection (hepatitis C infection) and to analyse the characteristics of chronic hepatitis C infection with CGE in Belarusian patients.

Study Design: Open non-randomised observational study.

Materials and Methods. The study included 773 patients with chronic hepatitis C infection (in Minsk). The patients had their anti-hepatitis C antibodies, chronic hepatitis C RNA and virus genotype measured; blood cryoglobulins identified; demographic and epidemiological data collected; and complete blood assay and biochemical blood assay performed.

Study Results. 282 (36.5%) subjects had positive blood cryoglobulins test, while 491 (63.5%) patients had negative result. CGE and non-CGE groups had comparable sex, BMI and infection duration parameters.

CGE patients had statistically more surgeries ($p < 0.001$), clinical syndromes (including asthenovegetative, arthralgic and dyspeptic syndromes, $p < 0.001$ in all cases), hepatic fibrosis F3 ($p < 0.05$), hepatic cirrhosis ($p < 0.001$), and extrahepatic diseases (EHDs); more often they had genotype 3 of hepatitis C infection ($p < 0.05$) and low replicative activity of the virus ($p < 0.05$).

Лукашик Светлана Петровна (**автор для переписки**) — доцент кафедры инфекционных болезней УО БГМУ, к. м. н., доцент. 220116, Беларусь, г. Минск, пр-т Дзержинского, д. 83. eLIBRARY.RU SPIN: 8612-7654. <https://orcid.org/0000-0002-3641-3777>. E-mail: svetlanalukashik@mail.ru

Карпов Игорь Александрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней УО БГМУ. 220116, Беларусь, г. Минск, пр-т Дзержинского, д. 83. eLIBRARY.RU SPIN: 6594-8929. <https://orcid.org/0000-0001-5816-2166>. E-mail: vip.kia1957@mail.ru

Красько Ольга Владимировна — к. т. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биоинформатики ГНУ «ОИПИ НАН Беларуси». 220012, Беларусь, г. Минск, ул. Сурганова, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7464-8750. <https://orcid.org/0000-0002-4150-282X>. E-mail: olga.krasko.ok@gmail.com

Conclusion. The incidence of CGE in the study population made 36.5%. CGE patients had more pronounced hepatic process chronization, frequenter EHDs, more genotype 3 cases, and lower replicative activity of the virus.

Keywords: hepatitis C, hepatic cirrhosis, cryoglobulinemia, extrahepatic diseases.

Contributions: Lukashik, S.P. — study design; statistical data processing; interpretation and generalisation of results; text of the article; Karpov, I.A. — study concept and design; review of critically important material; approval of the manuscript for publication; Krasko, O.V. — statistical data processing; approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Lukashik S.P., Karpov I.A., Krasko O.V. Hepatitis C Infections with Cryoglobulinemia: Features and Symptoms. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 26–32. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-26-32

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), широко распространена в мире, что наряду с прогрессирующим течением заболевания и разнообразием иммунных реакций, включая смешанную криоглобулинемию (КГЕ), делает ее одной из наиболее важных не только в инфектологии, но и во внутренней медицине в целом [1].

В настоящее время установлено, что ВГС может проявлять как гепатотропные, так и лимфотропные свойства с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов является поли-, олиго- или моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов (КГ), создающих субстрат иммунопатологических реакций [2, 3]. У части (8–10%) пациентов длительная активация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций ведет к трансформации В-лимфоцитарной пролиферации в злокачественную В-клеточную лимфому [4]. Сообщается о многочисленных внепеченочных проявлениях и синдромах, связанных с ВГС и КГЕ, протекающих с вовлечением одного или нескольких органов и систем [5].

Несмотря на большой интерес к проблеме КГЕ при хронической ВГС-инфекции, некоторые ее аспекты, включая демографические, клинические, лабораторные, эпидемиологические, у белорусских пациентов описаны во многом спорадически и остаются недостаточно изученными. В частности, до конца не ясна частота встречаемости КГЕ при хронической ВГС-инфекции, неоднозначны результаты исследований спектра внепеченочных заболеваний (ВПЗ) и синдромов.

Цель исследования: изучить частоту встречаемости КГЕ при хронической ВГС-инфекции и проанализировать особенности хронической ВГС-инфекции с наличием КГЕ в исследуемой популяции белорусских пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное исследование в выборке из 773 пациентов с хронической ВГС-инфекцией.

Набор пациентов в исследование проводился на базе Городской инфекционной клинической больницы и Городского центра инфекционной гепатологии г. Минска с 01.11.2015 (дата включения первого пациента) по 30.07.2020 (дата включения последнего пациента).

В исследование включались обратившиеся за медицинской помощью лица обоих полов в возрасте от 19 до 88 лет с хроническим гепатитом С и циррозом печени, в крови у которых имелись антитела к ВГС (анти-ВГС) и РНК ВГС (независимо от генотипа вируса). Все пациенты должны были пройти тестирование крови на наличие в ней КГ.

Критерии не включения: сопутствующие ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В и аутоиммунный гепатит; транспланта-

ция печени и почек в анамнезе; отказ от тестирования на наличие КГ, а также получение противовирусного лечения.

Все включенные в исследование пациенты прошли полный объем запланированных процедур.

Наличие анти-ВГС определялось с использованием комплекта 3 набора «Бест анти-ВГС» («Вектор Бест», Россия), для определения уровня РНК ВГС проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени с использованием набора «РеалБест РНК ВГС» чувствительностью 15 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия). Генотип ВГС устанавливался посредством ПЦР с генотипспецифическими праймерами с применением набора «РеалБест РНК ВГС-1/2/3» чувствительностью не менее 400 МЕ/мл («Вектор Бест», Россия).

Собирались демографические и эпидемиологические данные: сведения о возрасте, поле, предполагаемой продолжительности инфекции (< 20 лет или ≥ 20 лет), способе заражения. Продолжительность ВГС-инфекции оценивалась только у пациентов с установленным эпидемиологическим анамнезом и исчислялась с даты переливания крови или даты первоначального контакта с другими парентеральными источниками.

Диагностические тесты включали в себя биохимический анализ крови с определением уровней общего билирубина, АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, ГГТП, ревматоидного фактора, общий анализ крови и мочи. Для исследования КГ забирали натощак кровь в объеме 10 мл в вакутайнеры без антикоагулянтов.

Полученный материал доставлялся в лабораторию при температуре 37 °С. Для исключения температурных погрешностей на преаналитическом этапе пробирку с кровью помещали в термостат на 1 час, затем центрифугировали при 2000 об/мин 15 минут. После центрифугирования в отдельные градуированные пробирки отбирали сыворотку в объеме 2 мл и помещали их в холодильник на 5 суток при температуре 2–8 °С. Спустя 5 дней сыворотку центрифугировали повторно в аналогичном режиме и определяли наличие КГ, а также процент криокрита, используя градуировку пробирки. В случае выпадения КГ для контроля исследования пробирки с криопреципитатом помещали повторно в термостат (37 °С) с часовой экспозицией (КГ растворялись).

У всех пациентов проводились рентгенография органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости и почек.

Стадию фиброза печени определяли с помощью ультразвуковой эластографии. Диагноз цирроза устанавливали на основании результатов комплексного клинического, лабораторного и инструментального исследования, рассчитывали баллы по шкале MELD-Na (англ. Model for End-stage Liver Disease — Модель терминальной стадии заболевания печени) [6], шкале Чайлда — Пью [7, 8].

Наличие заболеваний, классифицируемых в литературе как внепеченочные, устанавливалось в ходе анализа амбулаторных карт [9]. Если при осмотре пациентов внепеченочные

проявления выявлялись впервые, проводили консультации и дополнительные обследования у профильных узких специалистов с целью установления окончательного клинического диагноза. Все внепеченочные проявления классифицировались согласно МКБ-10 и в последующем именовались ВПЗ.

Описательные статистики исследуемой популяции для количественных переменных представлены медианой (Me) и квартилями (Q_{25} ; Q_{75}), для качественных переменных — частотой и долей в процентах. Сравнение групп по количественным переменным выполнялось с помощью критерия Манна — Уитни, по категориям — с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) или точного критерия Фишера в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия χ^2 . Результаты анализа считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчеты проводили в статистическом пакете R (версия 3.6).

Исследование одобрено комиссией по этике научных исследований у человека Городской инфекционной клинической больницы г. Минска и проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также с принципами

Надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человека.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 773 пациентов с хронической ВГС-инфекцией положительный тест на наличие в крови КГ был у 36,5% ($n = 282$), отрицательный — у 63,5% ($n = 491$).

Группы с наличием и отсутствием КГЕ были сопоставимы по полу ($p > 0,05$), ИМТ ($p > 0,05$) и длительности инфицирования ($p > 0,05$). В группе с КГЕ чаще встречались пациенты в возрасте старше 60 лет ($p = 0,049$). Данные представлены в *таблице 1*.

Анализ факторов риска заражения (*табл. 2*) показал, что в группе с наличием КГЕ статистически значимо чаще встречались пациенты, в анамнезе которых были указания на проведенные ранее хирургические вмешательства ($p < 0,001$).

При изучении клинических данных в группе ВГС-инфекции с наличием КГЕ в сравнении с группой без КГЕ обнаружена статистически значимо бóльшая частота встречаемости пациентов с уже развившимся циррозом печени ($p < 0,001$),

Таблица 1 / Table 1

Демографические данные и длительность инфицирования пациентов с хронической ВГС-инфекцией (n = 773)
Demographics and duration of hepatitis C infection in patients (n = 773)

Показатели / Parameter	КГ не выявлены / No CG (n = 491)	КГ выявлены / CG (n = 282)	P
Возраст, лет / Age, years, Me (Q_{25} ; Q_{75})	52 (41; 62)	55 (44; 64)	0,021
Пол / Gender, n (%): • женщины / females • мужчины / males	285 (58,0) 206 (42,0)	146 (51,8) 136 (48,2)	0,106
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , Me (Q_{25} ; Q_{75})	27,6 (23,8; 32,0)	27,2 (23,5; 32,5)	0,916
Длительность заболевания ≥ 20 лет (у пациентов с установленным эпиданамнезом) / Duration of disease ≥ 20 years (patients with known epidemiological anamnesis), n (%)	160/225 (71,1)	158/212 (74,5)	0,487

Примечание. Здесь и в последующих таблицах КГ — криоглобулины.
 Note. CG = cryoglobulins.

Таблица 2 / Table 2

Возможные факторы риска инфицирования пациентов с ВГС-инфекцией согласно опросу (n = 773)

Possible risk factors of infection of patients with hepatitis C infection (based on questionnaire) (n = 773)

Факторы риска инфицирования / Risk factors of infection	КГ не выявлены / No CG (n = 491)		КГ выявлены / CG (n = 282)		P
	n	%	n	%	
Парентеральное введение психотропных веществ / Parenteral administration of psychotropic substances	13	2,6	11	3,9	0,452
Хирургические вмешательства / Surgeries	229	46,6	194	68,8	< 0,001
Гемотрансфузии / Blood transfusions	95	19,3	65	23,0	0,258
Диализ / Dialysis	10	2,0	1	0,4	0,113
Татуировки, пирсинг / Tattoo, piercing	28	5,7	14	5,0	0,786
Посещение стоматолога / Visiting a dentist	28	5,7	17	6,0	0,979
Медицинская деятельность, сопряженная с риском профессионального инфицирования / Medical care associated with the risk of professional infection	14	2,9	7	2,5	0,941

что косвенно может указывать на существующую взаимосвязь между КГЕ, и циррозом печени. Кроме того, в группе с КГЕ чаще встречались пациенты с синдромами спленомегалии ($p = 0,001$), гепатомегалии ($p < 0,001$), асцита ($p < 0,05$), а также отмечались более низкие показатели тромбоцитов ($p < 0,001$) и более высокие показатели СОЭ ($p = 0,001$), АсАТ ($p < 0,01$), ГГТП ($p < 0,01$), билирубина ($p < 0,05$) и ревматоидного фактора ($p < 0,001$), что свидетельствует о тяжести заболевания. Данные представлены в *таблице 3*.

Анализ жалоб пациентов при поступлении в стационар или в ходе амбулаторных консультаций позволил объединить их в три основных синдрома. Более 50% пациентов предъявляли жалобы, характерные для астеновегетативного и диспепсического синдромов, менее 50% имели проявления артралгического синдрома. При изучении частоты встречаемости синдромов в группах исследования установлено, что при хронической ВГС-инфекции с наличием КГЕ каждый из них встречался статистически значимо чаще ($p < 0,001$) (*табл. 4*).

Наряду с обнаруженными изменениями клинических и лабораторных показателей, которые характеризуют вовлечение в патологический процесс печени, обращало на себя внимание наличие у пациентов с ВГС-инфекцией различных ВПЗ, классифицируемых в литературе как внепеченочные проявления вирусного гепатита С [10–12]. Данные представлены в *таблице 5*.

Анализ ВПЗ (см. *табл. 5*) показал, что при ВГС-инфекции с различной частотой встречались болезни следующих групп: 1) болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм; 2) болезни эндокринной системы (аутоиммунный тиреодит); 3) болезни кожи и подкожной клетчатки и саркоидоз кожи; 4) злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, — это характеризовало системность проявления заболевания. В ходе сравнительного анализа (*табл. 6*) выявлено, что при ВГС-инфекции с наличием КГЕ доля пациентов с ВПЗ первой,

Таблица 3 / Table 3

Клинические и лабораторные данные пациентов с хронической ВГС-инфекцией (n = 773)
Clinical and laboratory information of patients with chronic hepatitis C infection (n = 773)

Клинические и лабораторные данные / Clinical and laboratory information	КГ не выявлены / No CG (n = 491)	КГ выявлены / CG (n = 282)	P
Клинический диагноз / Clinical diagnosis, n (%): • хронический гепатит С / chronic hepatitis C • цирроз печени / hepatic cirrhosis	291 (59,3) 200 (40,7)	127 (45,0) 155 (55,0)	< 0,001
MELD-Na, баллы, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) (для пациентов с циррозом печени) / MELD-Na, points, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅) (for patients with hepatic cirrhosis)	9 (7; 11)	10 (7; 12)	0,084
Гепатомегалия / Hepatomegalia, n (%)	80/470 (17,0)	136/266 (51,1)	< 0,001
Спленомегалия / Megalosplenia, n (%)	190 (38,7)	144 (51,1)	0,001
Асцит / Abdominal dropsy, n (%)	89 (18,1)	69 (24,5)	0,044
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л / Platelets, × 10 ⁹ /L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	168 (121; 216)	139 (94; 187)	< 0,001
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л / WBC, × 10 ⁹ /L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	5,3 (4,1; 6,6)	5,0 (4,0; 6,2)	0,080
СОЭ, мм/ч / ESD, mm/h, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	10 (5; 17)	12 (5; 20)	0,001
Билирубин, мкмоль/л / Bilirubin, μmol/L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	16,1 (11,5; 23,0)	17,6 (13,0; 25,4)	0,030
АлАТ, ЕД/л / ALT, U/L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	64,1 (38,7; 116,0)	67,5 (41,3; 116,0)	0,443
АсАТ, ЕД/л / AST, U/L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	60,6 (35,7; 100,3)	71,0 (40,5; 123,1)	0,003
Щелочная фосфатаза, ЕД/л / Alkaline phosphatase, U/L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	101 (73; 154)	102 (75; 155)	0,736
ГГТП, ЕД/л / GGT, U/L, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	48,4 (28,2; 92,5)	58,3 (31,3; 114,0)	0,008
Ревматоидный фактор, МЕ/мл / Rheumatoid factor, IU/mL, Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	33,4 (23,9; 50,9)	61,4 (35,6; 106,4)	< 0,001

Примечание. MELD-Na — Model for End-stage Liver Disease (Модель конечной стадии заболевания печени).
 Note. MELD-Na = Model for End-stage Liver Disease.

Таблица 4 / Table 4

Частота встречаемости основных клинических синдромов у пациентов с ВГС-инфекцией (n = 773)
Incidence of key clinical syndromes in patients with hepatitis C infection (n = 773)

Клинические синдромы / Clinical syndromes	КГ не выявлены / No CG (n = 491)		КГ выявлены / CG (n = 282)		P
	n	%	n	%	
Астеновегетативный синдром / Asthenovegetative syndrome	370	75,4	253	89,7	< 0,001
Артралгический синдром / Arthralgic syndrome	100	20,4	134	47,5	< 0,001
Диспепсический синдром / Dyspeptic syndrome	269	54,8	211	74,8	< 0,001

Частота встречаемости внепеченочных заболеваний у пациентов с хронической ВГС-инфекцией (n = 773)
Incidence of extrahepatic diseases in patients with chronic hepatitis C infection (n = 773)

Внепеченочные заболевания и синдромы / Extrahepatic diseases and syndromes	Частота встречаемости / Incidence	
	n	%
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue and specific disorders involving the immune mechanism	101	13,1
Криоглобулинемический васкулит / Vasculitis in cryoglobulinemia (D89.1)	76	9,8
Ревматоидный артрит / Rheumatoid arthritis (M05, M06)	12	1,6
Анкилозирующий спондилит / Ankylosing spondylitis (M45)	3	0,4
Системная красная волчанка / Systemic lupus erythematosus (M32)	4	0,5
Синдром Шегрена / Sjogren syndrome (M35.0)	3	0,4
Антифосфолипидный синдром / Antiphospholipid syndrome (D68.6)	2	0,3
Дерматомиозит / Acute disseminated myositis (M33.1)	2	0,3
Болезни эндокринной системы: аутоиммунный тиреоидит / Endocrine disorders: Hashimoto's thyroiditis (E06.3)	67	8,7
Болезни кожи и подкожной клетчатки, саркоидоз кожи / Skin and adipose layer diseases; skin sarcoidosis	55	7,1
Псориаз / Psoriasis (L40)	28	3,6
Витилиго / Vitiligo (L80)	7	0,9
Склеродермия / Systemic sclerosis (L94)	2	0,3
Эритема узловатая / Nodal fever (L52)	3	0,4
Сетчатое ливедо / Livedo reticularis (L95)	4	0,5
Красный плоский лишай / Lichen acuminatus (L43)	4	0,5
Болезнь Шамберга / Schamberg's disease (L81.7)	1	0,1
Саркоидоз кожи / Skin sarcoidosis (D86.3)	7	0,9
Поздняя кожная порфирия / Porphyria cutanea tarda (L30.8)	1	0,1
Почесуха узловатая / Prurigo nodularis (L28.1)	1	0,1
Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей / Lymph, hematopoietic and related malignancies	19	2,5
Неходжкинская В-клеточная лимфома / Non-Hodgkin B-cell lymphoma (C82-C88)	13	1,7
Макроглобулинемия Вальденстрема / Waldenstrom's macroglobulinemia (C88.0)	2	0,3
Лимфома Ходжкина / Hodgkin lymphoma (C81)	4	0,5

Частота встречаемости внепеченочных заболеваний при хронической ВГС-инфекции (n = 773)
Incidence of extrahepatic diseases in chronic hepatitis C infection (n = 773)

Показатели / Parameter	КГ не выявлены / No CG (n = 491)		КГ выявлены / CG (n = 282)		P
	n	%	n	%	
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue and specific disorders involving the immune mechanism	22	4,5	79	28,0	< 0,001
Болезни эндокринной системы: аутоиммунный тиреоидит / Skin and adipose layer diseases; skin sarcoidosis	34	6,9	33	11,7	0,032
Болезни кожи и подкожной клетчатки, саркоидоз кожи / Endocrine disorders: Hashimoto's thyroiditis	23	4,7	32	11,3	< 0,001
Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей / Lymph, hematopoietic and related malignancies	15	3,1	4	1,4	0,241

второй и третьей групп была статистически значимо выше, чем при отсутствии КГЕ ($p < 0,05$).

В исследуемой популяции пациентов с хронической ВГС-инфекцией ($n = 773$) ВПЗ выявлены у 27% ($n = 208$). Их них по 2 ВПЗ было у 30 пациентов, по 3 ВПЗ — у 4 пациентов. Следует отметить, что в группе с наличием КГЕ пациенты с ВПЗ встречались статистически значимо чаще ($p < 0,001$) (табл. 7).

Дополнительно при хронической ВГС-инфекции в группах с КГЕ и без КГЕ были изучены частота встречаемости генотипов ВГС и уровень вирусной нагрузки (табл. 8). В результате анализа установлено, что при наличии КГЕ статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречались пациенты с 3-м генотипом вируса и с более низкой вирусной нагрузкой ($< 800\ 000$ МЕ/мл) независимо от генотипа.

ОБСУЖДЕНИЕ

В развитии ВПЗ при ВГС-инфекции основное значение имеют иммунные реакции, возникающие в ответ на репликацию вируса в печени, в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения. Помимо иммунных нарушений, для возникновения системных поражений имеет значение прямое цитопатическое действие ВГС, при этом часто ВПЗ служит единственным проявлением инфекции и может определять прогноз и тактику лечения [11].

Для хронической ВГС-инфекции характерно развитие внепеченочных проявлений преимущественно иммунокомплексного генеза, в первую очередь обусловленных формированием КГЕ. Частота КГЕ у лиц с хроническим вирусным гепатитом С в различных популяциях варьирует от 19%

до 66% [10, 12]. Частота ВПЗ при смешанной КГЕ составляет от 40% до 74% [3]. В качестве основных причин такой неоднородности обсуждаются методологические особенности исследований и географические различия выборки. Что касается первого фактора, то, поскольку методы выявления КГ одинаковы почти во всех исследованиях, маловероятно, что методологические особенности могут существенно влиять на полученные авторами результаты. Географические же различия представляются важными и требуют дополнительного изучения в каждой конкретной стране. Следует отметить, что отдельный статистический анализ встречаемости КГЕ и ВПЗ при хронической ВГС-инфекции в Республике Беларусь не проводился.

В одном из клинических исследований в результате многофакторного анализа установлено, что главными переменными, связанными с наличием ВПЗ или КГЕ у пациентов с ВГС-инфекцией, являются женский пол, более старший возраст и выраженный фиброз [10]. В других исследованиях определена связь КГЕ с женским полом, не первым генотипом вируса, низкой вирусной нагрузкой и низким уровнем тромбоцитов [13], длительностью ВГС-инфекции [14], более высокой стадией фиброза и циррозом печени [15]. В отдельных исследованиях не было обнаружено взаимосвязи между КГЕ, уровнем РНК ВГС и генотипом вируса [16].

Нами выявлена высокая частота встречаемости КГЕ (36,5%) в исследуемой популяции белорусских пациентов и показано, что хроническая ВГС-инфекция с наличием КГЕ отличается полиморфизмом и тяжестью клинических проявлений. Наши результаты согласуются с данными литературы.

Таблица 7 / Table 7

Частота встречаемости одного, двух и трех внепеченочных заболеваний при хронической ВГС-инфекции (n = 773)
Incidence of one, two and three extrahepatic diseases in chronic hepatitis C infection (n = 773)

Показатели / Parameter	КГ не выявлены / No CG (n = 491)		КГ выявлены / CG (n = 282)	
	n	%	n	%
Нет внепеченочных заболеваний / No extrahepatic diseases	407	82,9	158	56,0
1/2/3 внепеченочных заболевания / 1/2/3 extrahepatic diseases	74/9/1	15,1/1,8/0,2	100/21/3	35,5/7,4/1,1

Примечание. $P < 0,001$.
 Note. $P < 0,001$.

Таблица 8 / Table 8

Частота встречаемости генотипов ВГС и значения вирусной нагрузки у пациентов с ВГС-инфекцией (n = 773)
Incidence of hepatitis C genotypes and viral load in patients with hepatitis C infection (n = 773)

Показатели / Parameter	КГ не выявлены / No CG (n = 491)		КГ выявлены / CG (n = 282)		P
	n	%	n	%	
Генотип 1 / Genotype 1	372	75,8	195	69,1	0,055
Генотип 2 / Genotype 2	21	4,3	11	3,9	0,948
Генотип 3 / Genotype 3	89	18,1	71	25,2	0,025
Вирусная нагрузка $\geq 800\ 000$ МЕ/мл / Viral load $\geq 800\ 000$ IU/mL	248/465	53,3	124/278	44,6	0,026

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости криоглобулинемии (КГЕ) в исследуемой популяции белорусских пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), составила 36,5% (криоглобулины выявлены у 282 из 773 пациентов), что не выходит за рамки интервала значений, приводимых в литературе.

Проведенный анализ позволил установить, что хроническая ВГС-инфекция с наличием КГЕ по основным клиническим характеристикам статистически значимо отличается от хронической ВГС-инфекции без КГЕ и характеризуется:


- большой долей лиц в возрасте 60 лет и старше ($p < 0,05$);
- высокой частотой встречаемости пациентов с циррозом печени (55,0%, $p < 0,001$), что позволяет считать КГЕ иммунологическим маркером цирроза и свидетельствует о необходимости повышения диагностической настороженности в отношении КГЕ уже на ранних этапах заболевания;
- высокой частотой и разнообразием клинических проявлений: астеновегетативного (89,7%, $p < 0,001$), диспепсического (74,8%, $p < 0,001$), артралгического (47,5%, $p < 0,001$) синдромов, спленомегалии (51,1%, $p = 0,001$),

гепатомегалии (51,1%, $p < 0,001$), асцита (24,5%, $p < 0,05$), — а также изменений лабораторных показателей. К ним относятся повышение СОЭ ($p = 0,001$), активности ревматоидного фактора ($p < 0,001$), уровней АсАТ ($p < 0,01$), билирубина ($p < 0,05$), ГГТП ($p < 0,01$) и снижение уровня тромбоцитов ($p < 0,001$), которые в совокупности являются признаками более тяжелого течения заболевания;

- высокой частотой встречаемости пациентов с внепеченочными заболеваниями, среди которых следует выделить болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (28,0%, $p < 0,001$), болезни кожи и подкожной клетчатки, саркоидоз кожи (11,3%, $p < 0,001$), аутоиммунный тиреоидит (11,7%, $p < 0,05$) как в виде одного заболевания, так и в комбинации из двух или трех заболеваний ($p < 0,001$), что позволяет говорить о системном характере ВГС-инфекции;
- большой долей пациентов с 3-м генотипом ВГС ($p < 0,05$) и пациентов с низкой репликативной активностью вируса (вирусная нагрузка $< 800\ 000$ МЕ/мл) независимо от его генотипа ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019; 70(1): 151–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
2. Kolopp-Sarda M.N., Miossec P. Contribution of Hepatitis C Infection to a Large Cohort of Cryoglobulin-Positive Patients: Detection and Characteristics. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1183. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01183
3. Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Чернова О.А., Милованова С.Ю., Новиков П.И. и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Терапевтический архив.* 2017; 89(5): 46–52. [Ignatova T.M., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B., Chernova O.A., Milovanova S.Y., Novikov P.I. et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017; 89(5): 46–52. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201789546-52
4. Zhu X., Jing L., Li X. Hepatitis C virus infection is a risk factor for non-Hodgkin lymphoma: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(11): e14755. DOI: 10.1097/MD.00000000000014755
5. Aydeniz A., Namiduru M., Karaoglan I., Altindag O., Yagiz E., Gursoy S. Rheumatic manifestations of hepatitis B and C and their association with viral load and fibrosis of the liver. *Rheumatol. Int.* 2010; 30(4): 515–7. DOI: 10.1007/s00296-009-1010-8
6. Kamath P.S., Kim W.R.; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007; 45(3): 797–805. DOI: 10.1002/hep.21563
7. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973; 60(8): 646–9. DOI: 10.1002/bjs.1800600817
8. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. 1964; 1: 1–85.
9. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. *Альманах клинической медицины.* 2014; 30: 46–51. [Milovanova S.Yu.,

- Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B. Polymorphism of clinical manifestations of cryoglobulinemia-related vasculitis associated with chronic hepatitis C virus infection. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014; (30): 46–51. (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2014-30-46-51
10. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P., Charlotte F., Olivi M., Piette J.C. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum.* 1999; 42(10): 2204–12. DOI: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2204::AID-ANR24>3.0.CO;2-D
11. Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. *Терапевтический архив.* 2013; 85(4): 106–10. [Bajkova T.A., Lopatkina T.N. A variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C: basic treatment principles. *Terapevticheskii arkhiv.* 2013; 85(4): 106–10. (in Russian)]
12. Galossi A., Guariso R., Bellis L., Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2007; 16(1): 65–73.
13. Batsaikhan B., Huang Ch.-I., Yeh M.-L., Huang C.-F., Liang P.-C., Hsieh M.-Y. et al. Association between cryoglobulinemia and liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 33(11): 1897–903. DOI: 10.1111/jgh.14275
14. Lunel F., Musset L., Cacoub P., Frangeul L., Cresta P., Perrin M. et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology.* 1994; 106(5): 1291–300. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90022-1
15. Saadoun D., Asselah T., Resche-Rigon M., Charlotte F., Bedossa P., Valla D. et al. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2006; 43(6): 1337–45. DOI: 10.1002/hep.21190
16. Parise E.R., de Oliveira A.C., Ferraz M.L., Pereira A.B., Leite K.R. Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C: clinical aspects and response to treatment with interferon alpha and ribavirin. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2007; 49(2): 67–72. DOI: 10.1590/s0036-46652007000200001 

Поступила / Received: 22.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 07.04.2021

Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени

В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ современных данных, посвященных различным аспектам неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Основные положения. Группа международных экспертов предложила использовать вместо НАЖБП термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП), который, по экспертному мнению, более адекватно отражает сущность заболевания. Предложение связано с тем, что болезнь сопровождается мультисистемными расстройствами и является гетерогенной патологией с различными причинами, проявлениями и течением. В качестве критериев диагностики МАЖБП экспертами рекомендованы гистологически, визуально или лабораторно подтвержденный стеатоз печени и один из трех признаков: избыточная масса тела / ожирение, сахарный диабет 2 типа или верифицированная метаболическая дисрегуляция.

Заключение. Следует ожидать, что предложение международных экспертов переименовать НАЖБП в МАЖБП будет официально одобрено в ближайшее время.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, диагностика, лечение, фиброз печени.

Вклад авторов: Цуканов В.В. — разработка дизайна обзора, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Васютин А.В. — участие в поиске литературы и написании текста, оформление статьи; Тонких Ю.Л. — поиск литературы и перевод англоязычных источников на русский язык.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 33–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-33-39

New Aspects of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse available information on various aspects of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Key Points. A group of international experts proposed to replace the terms “NAFLD” with “metabolism-associated fatty liver disease” (MAFLD) which, in the opinion of experts, more adequately reflects the nature of the disease. The proposal is related to the fact that the disease is associated with multi system disorders and is a heterogeneous pathology with various causes, signs and progress. The experts suggested that the criteria for MAFLD diagnosis are hepatic steatosis with histological, visual or laboratory confirmation and one of the three signs: overweight/ obesity, type 2 diabetes mellitus, or verified metabolic dysregulation.

Conclusion. Replacement of NAFLD with MAFLD proposed by the experts is highly likely to be officially approved soon.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolism-associated fatty liver disease, diagnosis, management, hepatic fibrosis.

Contributions: Tsukanov, V.V. — review design; text preparation; approval of the manuscript for publication; Vasyutin, A.V. — participation in search for references and text preparation; Tonkikh, Yu.L. — search for references and translation of references in English into Russian.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. New Aspects of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 33–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-33-39

ВВЕДЕНИЕ

За последние 40 лет неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) прошла путь от одного из неясных гепатологических заболеваний, гистологически сходного с алкогольной

болезнью печени (АБП), до одной из наиболее признанных причин патологии печени в мире [1, 2]. После первого описания высказывался определенный скептицизм по поводу того, что НАЖБП представляет собой реальное заболевание,

Цуканов Владислав Владимирович (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@imprn.ru

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru



Обзор



Review

но в 1990-е гг. было показано, что неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — часть спектра НАЖБП — обладает потенциалом для прогрессирования [3]. В последние 10 лет стало очевидно, что НАЖБП является печеночной манифестацией метаболического синдрома и превалирует у пациентов с ожирением и большим диабетом [4]. Признано, что НАСГ принадлежит к наиболее значимым причинам гепатоцеллюлярной карциномы и трансплантации печени [5]. По прогнозам, в ближайшие 20–30 лет НАЖБП займет лидирующие позиции в мире среди причин цирроза печени [6]. Социальная значимость НАЖБП не вызывает сомнений, но до настоящего времени, несмотря на ряд крупных международных консенсусов [4, 7, 8], не существует рекомендаций по терапии НАСГ, официально одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration) или Европейским агентством лекарственных средств (англ. European Medicines Agency) [9]. Все это обуславливает огромное внимание к проблеме НАЖБП.

Целью обзора явился анализ современных данных, посвященных различным аспектам НАЖБП.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАТОЛОГИИ

В 2020 г. в *Journal of Hepatology*, являющемся официальным органом Европейской ассоциации по изучению болезней печени (англ. European Association for the Study of the Liver), была опубликована статья международных экспертов из 22 стран, которые проанализировали перспективы изучения НАЖБП [10]. Международные эксперты пришли к заключению, что термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП) более адекватно отражает сущность заболевания, чем НАЖБП. Предложение изменить название

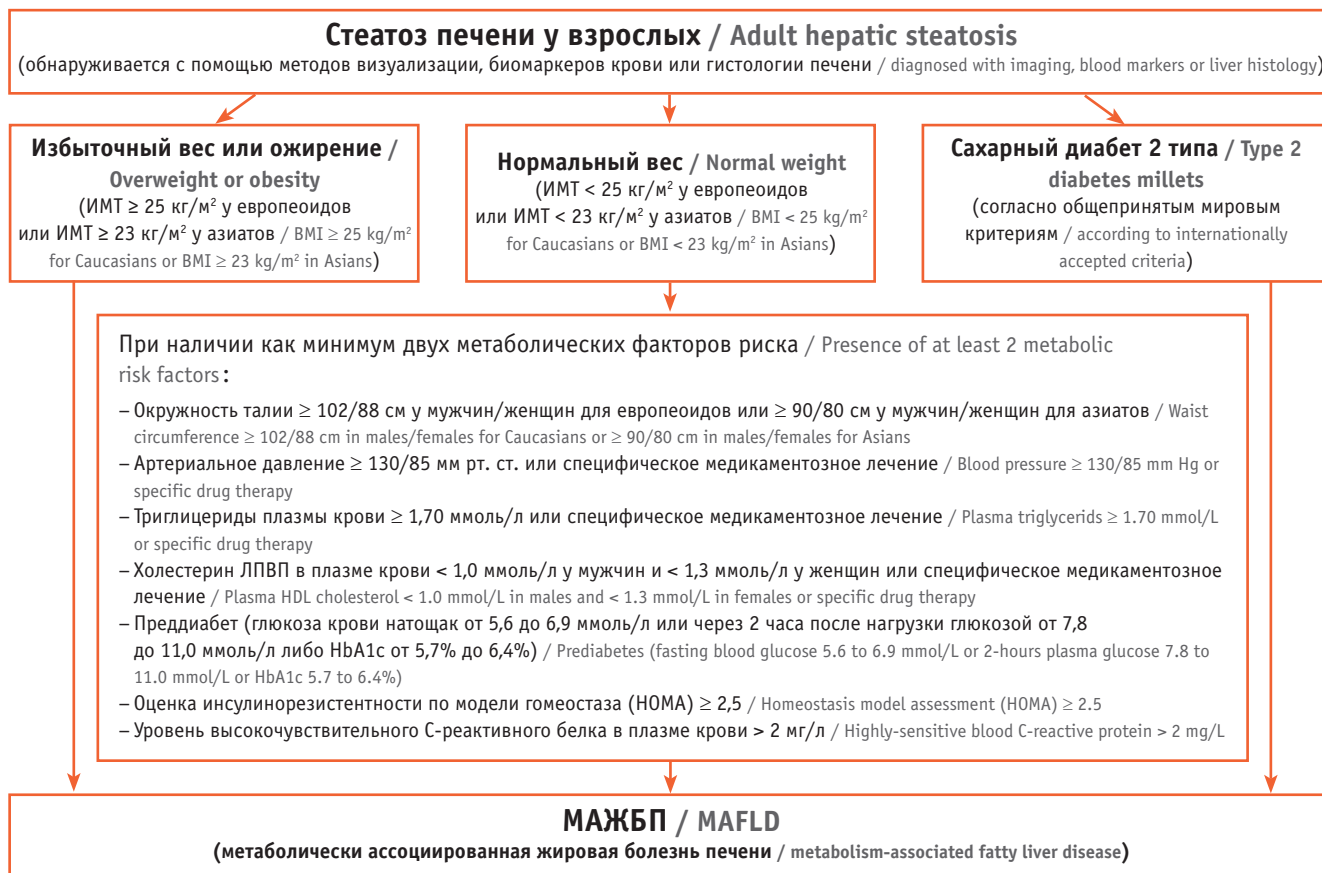
болезни связано с тем, что она сопровождается мультисистемными расстройствами и является гетерогенной патологией с различными причинами, проявлениями и течением [11]. Эксперты отметили, что в перспективе надо стремиться к выработке позитивных критериев диагностики МАЖБП, а не критериев исключения. Это, в свою очередь, сделает вероятным сочетание МАЖБП с другой патологией печени.

Предыдущее определение НАЖБП базировалось на выводах ведущих международных консенсусов и предусматривало наличие стеатоза более чем в 5% гепатоцитов при отсутствии злоупотребления алкоголем и других известных причин патологии печени [4, 7, 12, 13]. Новые критерии, предлагаемые для диагностики МАЖБП, включают в себя аккумуляцию жира в печени, подтвержденную данными гистологического исследования, лучевой диагностики или биомаркерами крови и дополненную одним из трех признаков: избыточной массой тела / ожирением, сахарным диабетом 2 типа или верифицированной метаболической дисрегуляцией (*рис. 1*) [10]. Следует обратить внимание, что диагноз МАЖБП может устанавливаться и у пациентов с нормальной массой тела при наличии двух нарушений метаболизма, приведенных на *рисунке 1*. Этот подход верифицирован в клинических исследованиях [14].

Для выявления стеатоза печени в рутинной практике широко используется УЗИ, но эта процедура имеет ограниченную чувствительность. Транзиентная эластография с определением управляемого параметра затухания (англ. controlled attenuation parameter, CAP) обладает более высокой точностью [15]. КТ и магнитно-резонансное исследование дают хорошие результаты при диагностике среднего или выраженного стеатоза. Магнитно-резонансная спектроскопия позволяет определить количество жира в печени,

Рис. 1. Критерии диагностики метаболически ассоциированной жировой болезни печени [10]

Fig. 1. Criteria for diagnosis of metabolism-associated fatty liver disease [10]



но является дорогим исследованием, что ограничивает ее практическое применение [16].

По экспертному мнению, при формировании диагноза термин МАЖБП должен быть единым всеобъемлющим термином, описывающим заболевание. Выраженность клинических проявлений должна характеризоваться степенью активности и стадией фиброза [17]. Эксперты полагают, что применение единого термина МАЖБП с указанием активности и стадии фиброза позволяет более эффективно и точно определить характер патологии, чем использование дихотомии на стеатогепатит и стеатоз [10].

Экспертами подчеркнуто, что у пациентов с циррозом печени и низким уровнем стеатоза печени, имеющих два метаболических расстройства и более (см. рис. 1), должен диагностироваться МАЖБП-ассоциированный цирроз. Термина «криптогенный цирроз» у этой группы больных необходимо избегать [10].

Поистине революционной является точка зрения экспертов, согласно которой возможно определение двойной этиологии заболевания печени. Эксперты отмечают, что у одного пациента может быть сочетание диагнозов МАЖБП и АБП или МАЖБП и гепатита другой этиологии. Согласно новым рекомендациям, МАЖБП не является диагнозом исключения. Обосновывая свое мнение, эксперты ссылаются на частое сочетание МАЖБП с указанными болезнями. У пациентов с сочетанием нескольких этиологических факторов заболевания печени и лиц с одним этиологическим фактором естественный анамнез и реакция на терапию различаются [18].

Эксперты указывают, что в ближайшем будущем возможна субклассификация МАЖБП с выделением доминирующих патофизиологических путей и определением преобладающего фенотипа. Это связано с выраженной гетерогенностью заболевания [19].

Необходимо заметить, что в майском номере за 2020 г. журнала Gastroenterology, являющегося официальным органом Американской гастроэнтерологической ассоциации (англ. American Gastroenterological Association), опубликована статья аналогичной тематики. В сравнении с работой в Journal of Hepatology, авторский состав этой публикации дополнен известными учеными из США. В статье высказывается однозначная позиция о целесообразности использования термина МАЖБП при дальнейшем изучении жировой болезни печени [20]. С учетом этого переименование НАЖБП в МАЖБП можно считать свершившимся фактом.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

По различным оценкам, в США от 75 до 100 млн человек страдают НАЖБП, ежегодные затраты на лечение этой патологии составляют 103 млрд долларов [21]. В четырех европейских странах (Франция, Германия, Италия, Великобритания) НАЖБП больны 35 млн человек, ежегодные затраты на лечение равны 35 млрд евро [22].

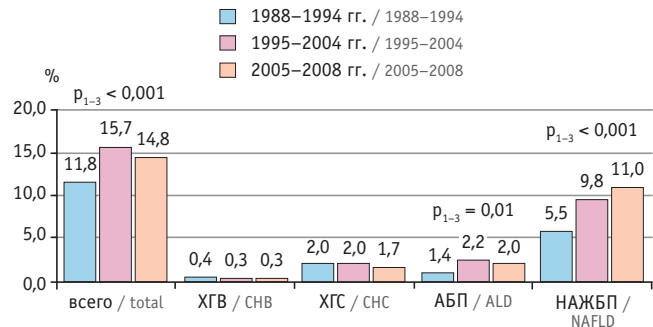
Распространенность НАЖБП в популяции Северной Америки составляет около 24% [23]. В одном из американских исследований проанализирована информация о 39 500 пациентах в период с 1988 по 2008 г. Авторы показали, что распространенность НАЖБП за это время выросла в 2 раза и болезнь заняла ведущие позиции в структуре заболеваний печени в США (рис. 2). При этом частота факторов риска НАЖБП — ожирения, сахарного диабета 2 типа и компонентов метаболического синдрома — за указанный период возросла в 1,5 раза [24].

Рис. 2. Динамика распространенности заболеваний печени в США [24].

Примечание: АБП — алкогольная болезнь печени; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ХГВ — хронический гепатит В; ХГС — хронический гепатит С

Fig. 2. Incidence of hepatic disorders in the USA [24].

Note. ALD: alcoholic liver disease; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; CHB: chronic hepatitis B; CHC: chronic hepatitis C



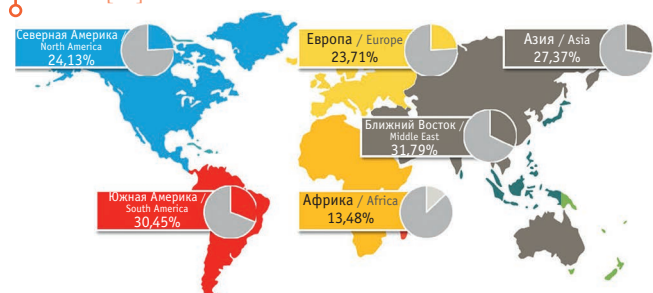
В Европе распространенность НАЖБП колеблется от 20% до 30% [25]. В Азии этот показатель возрос в последние годы и соответствует уровню Северной Америки и Европы [26]. Современные исследования показывают, что в связи со снижением значимости вирусных гепатитов в ближайшие годы на первое место среди причин цирроза печени выйдет НАЖБП [6].

В нашей стране в 2007–2008 г. под руководством академика РАН В.Т. Ивашкина проводилось мультицентровое исследование НАЖБП в 16 городах, получившее наименование по протоколу DIREG_L_01903. Было обследовано 30 417 человек (17 208 женщин и 13 209 мужчин) в возрасте от 18 до 80 лет. Распространенность НАЖБП составила 27% (стеатоза — 21,7%, НАСГ — 4,5%, цирроза печени — 0,8%) и варьировалась в различных регионах: самый высокий показатель отмечен в Сибири и самый низкий — на юге европейской части России [27]. В 2015 г. было осуществлено исследование DIREG 2, включавшее 50 145 пациентов в 16 городах Российской Федерации. В работе применялась методика изучения частоты патологии по обращаемости. Распространенность НАЖБП составила 37,3%, ведущими факторами риска патологии были метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет 2 типа [28].

В целом в настоящее время общепризнано, что распространенность НАЖБП в различных регионах мира составляет около 25% (рис. 3). При этом распространенность НАСГ

Рис. 3. Глобальная распространенность неалкогольной жировой болезни печени [29]

Fig. 3. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease [29]



изменяется в диапазоне 3–5%, цирроза печени — 0,3–0,5%, стеатоза печени — 20–21%. Ведущие факторы риска НАЖБП не имеют этнических и географических различий — это метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет 2 типа [29].

ДИАГНОСТИКА

И в прежних, и в новых представлениях о НАЖБП большое значение имеет признание отсутствия «золотого стандарта» диагностики этой патологии [29]. Согласно консенсусу Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (англ. American Association for the Study of Liver Diseases), опубликованному в 2018 г., диагноз НАЖБП базируется на доказательстве наличия стеатоза печени при помощи лучевых методов диагностики или гистологического исследования и отсутствии других этиологических факторов накопления жира в печени (злоупотребление алкоголем, длительное применение стеатогенных препаратов, вирусный гепатит С, выраженная мальнутриция, болезнь Вильсона — Коновалова, аутоиммунный гепатит) [4]. Но в соответствии с новыми критериями (см. раздел «*Определение патологии*») МАЖБП будет диагностироваться на основании доказательства стеатоза печени и наличия одного из трех критериев: избыточной массы тела / ожирения, сахарного диабета 2 типа или верифицированной метаболической дисрегуляции. Новыми критериями предусматривается отсутствие необходимости исключать другие этиологические факторы, то есть у одного больного можно будет диагностировать одновременно МАЖБП и АБП или МАЖБП и хронический вирусный гепатит С [10, 20].

Известно, что наличие НАСГ и выраженного фиброза печени ($\geq F2$ по METAVIR) значительно повышает риск печеночных событий: цирроза печени; гепатоцеллюлярной карциномы; смерти, ассоциированной с заболеванием печени [30]. Аналогичным неблагоприятным действием на течение НАЖБП характеризуются метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа [31].

Для диагностики фиброза печени в настоящее время разрешено применять серологические тесты NAFLD Fibrosis Score (NFS, шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП) и Fibrosis-4 (FIB-4) [32].

Тест FIB-4 предназначен для определения фиброза печени у пациентов, инфицированных ВИЧ или ВГС, и учитывает возраст пациента и результаты анализов крови (тромбоциты, АсАТ, АлАТ). Формула расчета:

$$\text{FIB-4} = \text{возраст (лет)} \times \text{АсАТ} / (\text{тромбоциты (10}^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{АлАТ}}).$$

В интернете можно найти автоматический калькулятор теста FIB-4. Интерпретация результатов: если FIB-4 меньше 1,45, то с достоверностью около 90% может быть констатировано отсутствие значимого фиброза печени; если FIB-4 больше 3,25, то высока вероятность наличия выраженного фиброза печени [33].

Наиболее точными неинвазивными методами определения фиброза печени являются транзитная эластометрия и магнитно-резонансная эластография. Интерпретируя результаты исследований, необходимо учитывать, что на них влияют избыточная масса тела пациента и наличие воспаления в печени [33, 34]. Подробное изложение большинства описанных диагностических подходов содержится в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского

общества по изучению печени (РОПИП) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) [35].

ЛЕЧЕНИЕ

Современные европейские [7], американские [4], азиатские [8] и российские [35] гайдлайны содержат рекомендации по модификации образа жизни, повышению физической активности и снижению веса в качестве терапии первой линии у пациентов с НАЖБП. Рекомендации включают сокращение калорийности диеты (снижение на 500–1000 ккал/день в сравнении с привычным режимом), увеличение в пище доли продуктов, содержащих ω 3-полиненасыщенные жирные кислоты (морепродукты), уменьшение доли рафинированных углеводов, систематическое применение физических упражнений средней интенсивности и общее повышение физической активности, снижение веса, в случае его избыточности, на 7–10% от начальных величин [36].

К показаниям для медикаментозного лечения НАЖБП в настоящее время принято относить НАСГ, сочетание с фиброзом печени и/или наличием нескольких компонентов метаболического синдрома [37, 38]. Алгоритм ведения пациентов в зависимости от стадии фиброза и других факторов приведен на рисунке 4 [34].

В международных рекомендациях для лечения НАЖБП одобрены витамин Е, инсулиновые сенситайзеры, статины (при наличии гиперлипидемии) [4, 7, 8, 38]. В рекомендациях РОПИП и РГА для лечения НАЖБП из препаратов с цитопротективной активностью допускается использовать урсодезоксихолевую кислоту, адеметионин, глицирризиновую кислоту, препараты, содержащие силибинин и эссенциальные фосфолипиды [35].

В последнее время активно обсуждается выраженная ассоциация НАЖБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наиболее частой причиной смерти пациентов с НАЖБП являются кардиоваскулярные события [39]. В этой связи предложено активно использовать комбинированную терапию НАСГ, которая должна включать защиту сердечно-сосудистой системы и, при необходимости, гиполипидемические средства (рис. 5) [9]. Этот подход поддерживают ведущие российские гепатологи — академик РАН В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская и соавт. [40].

Большое внимание сейчас уделяется новым методам лечения НАЖБП [41]. Агонист фарнезоидных рецепторов обетихолевая кислота (ОХК) регулирует обмен желчных кислот и липидный метаболизм. В плацебо-контролируемом трайле FLINT 283 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом НАСГ без цирроза печени были рандомизированы на две группы: одна из них в течение 72 недель получала ОХК в дозе 25 мг/день, другая — плацебо. В конце исследования положительная морфологическая динамика была достигнута у 45% лиц, получавших ОХК, и только у 21% пациентов группы плацебо ($p = 0,0002$). У 23% пациентов, принимавших ОХК, регистрировались зуд и неблагоприятные изменения липидного профиля крови [42].

В другом плацебо-контролируемом исследовании с участием 931 пациента с НАСГ и фиброзом печени (F2–F3 по METAVIR) больных рандомизировали на три группы, которые в течение 18 месяцев получали плацебо, ОХК в дозе 10 мг/сут и ОХК в дозе 25 мг/сут. Выраженность фиброза печени снизилась у 12% лиц группы плацебо и у 23% пациентов, принимавших 25 мг ОХК в сутки ($p < 0,001$). Зуд регистрировался у 51% больных, получавших ОХК

Рис. 4. Алгоритм ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [34]

Fig. 4. Management of patients with non-alcoholic fatty liver disease [34]

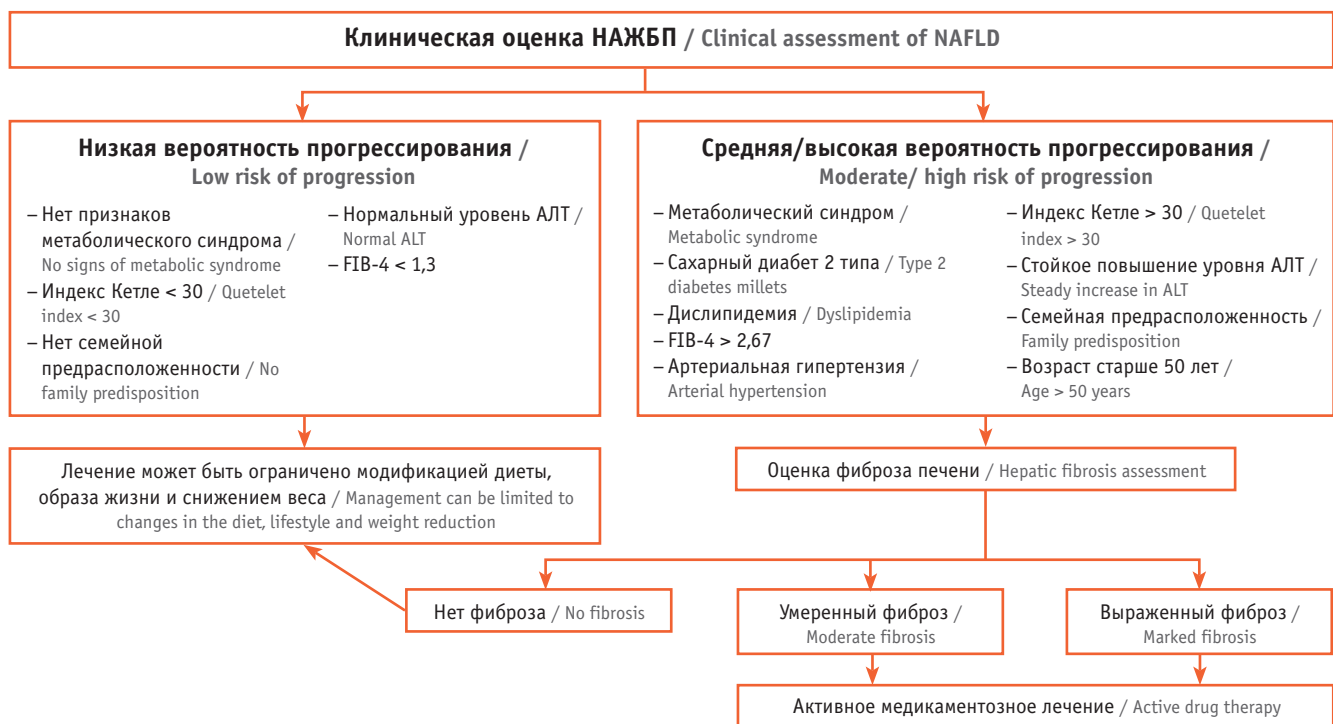


Рис. 5. Комбинированная терапия неалкогольного стеатогепатита [9]

Fig. 5. Combined therapy of non-alcoholic steatohepatitis [9]



в дозе 25 мг/сут. Было сделано заключение о статистически значимом снижении выраженности фиброза печени и ключевых компонентов воспалительной активности НАСГ при применении 25 мг ОХК в сутки [43].

Элафибранор (elafibranor) является агонистом PPAR- α / δ -рецепторов и оказывает регулирующее действие на метаболический гомеостаз, воспаление и β -оксидацию жирных кислот. В плацебо-контролируемом исследовании 276 пациентов с морфологически подтвержденным НАСГ и без цирроза печени были рандомизированы на три группы: в течение 52 недель в одной группе применяли 80 мг элафибранора в сутки (груп-

па 1), в другой — 120 мг препарата в сутки (группа 2), в третьей группе — плацебо (группа 3). После введения строгих дефиниций конечная точка морфологического ответа была достигнута у 13% лиц первой группы, 19% пациентов второй группы и 12% больных, получавших плацебо ($p_{2-3} = 0,045$) [44].

Вместе с тем новые препараты не всегда показывают необходимую эффективность. В плацебо-контролируемых исследованиях ингибиторов апоптоза селонсертиба (selonsertib) и эмрикасана (emricasan) существенного ответа у пациентов с НАСГ и выраженным фиброзом печени получить не удалось [45, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует ожидать, что предложение международных экспертов переименовать неалкогольную жировую болезнь печени в метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП) будет официально одобрено в ближайшее время.


Точка зрения, согласно которой возможно сочетание МАЗБП с гепатитами, вызванными другими этиологически-

ми факторами, является по-настоящему революционной. Несомненно, такой подход позволит получить новую информацию, но, по всей видимости, только время позволит оценить все его плюсы и минусы.

Проводится огромная работа по развитию методов диагностики и лечения жировой болезни печени, и это позволяет надеяться на их оптимизацию в ближайшее время.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15(1): 11–20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109
2. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980; 55(7): 434–8.
3. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Boparai N., Liu Y.C., McCullough A.J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999; 116(6): 1413–9. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70506-8
4. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 67(1): 328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
5. Younossi Z., Stepanova M., Ong J.P., Jacobson I.M., Bugianesi E., Duseja A. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 17(4): 748–55.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.057
6. Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C., Ikuta K.S., Merat S., Saberifirooz M. et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(3): 245–66. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
7. Marchesini G., Day C.P., Dufour J.F., Canbay A., Nobili V., Ratziu V. et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 64(6): 1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
8. Chitturi S., Wong V.W., Chan W.K., Wong G.L., Wong S.K., Sollano J. et al. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017 — Part 2: Management and special groups. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 33(1): 86–98. DOI: 10.1111/jgh.13856
9. Dufour J.F., Caussy C., Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. *Gut.* 2020; 69(10): 1877–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319104
10. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol.* 2020; 73(1): 202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
11. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol.* 2015; 62(Suppl. 1): S47–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
12. Siddiqui M.S., Harrison S.A., Abdelmalek M.F., Anstee Q.M., Bedossa P., Castera L. et al. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science. *Hepatology.* 2018; 67(5): 2001–12. DOI: 10.1002/hep.29607
13. Wong V.W., Chan W.K., Chitturi S., Chawla Y., Dan Y.Y., Duseja A. et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017 — Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 33(1): 70–85. DOI: 10.1111/jgh.13857
14. Chen F., Esmaili S., Rogers G.B., Bugianesi E., Petta S., Marchesini G. et al. Lean NAFLD: A Distinct Entity Shaped by Differential Metabolic Adaptation. *Hepatology.* 2020; 71(4): 1213–27. DOI: 10.1002/hep.30908
15. Eddowes P.J., Sasso M., Allison M., Tsochatzis E., Anstee Q.M., 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(6): 1717–30. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.042
16. Caussy C., Reeder S.B., Sirlin C.B., Loomba R. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology.* 2018; 68(2): 763–72. DOI: 10.1002/hep.29797
17. McPherson S., Hardy T., Henderson E., Burt A.D., Day C.P., Anstee Q.M. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J. Hepatol.* 2015; 62(5): 1148–55. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.034
18. Choi H.S.J., Brouwer W.P., Zanjir W.M.R., de Man R.A., Feld J.J., Hansen B.E. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatology.* 2020; 71(2): 539–48. DOI: 10.1002/hep.30857
19. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J. Hepatol.* 2018; 68(2): 268–79. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003
20. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020; 158(7): 1999–2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
21. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015; 313(22): 2263–73. DOI: 10.1001/jama.2015.5370
22. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1): 73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
23. Fazel Y., Koenig A.B., Sayiner M., Goodman Z.D., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016; 65(8): 1017–25. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.01.012
24. Mishra A., Younossi Z.M. Epidemiology and Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2012; 2(2): 135–44. DOI: 10.1016/S0973-6883(12)60102-9
25. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Castiglione A., Crocè L.S., Tiribelli C. et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology.* 2007; 46(5): 1387–91. DOI: 10.1002/hep.21827
26. Farrell G.C., Wong V.W., Chitturi S. NAFLD in Asia — as common and important as in the West. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10(5): 307–18. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.34
27. Цуканов В., Тонких Ю., Каспаров Э., Куперштейн Е., Амелчугова О., Лукичева Э. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска). *Врач.* 2010; 9: 2–6. [Tsukanov V., Tonkikh Yu., Kasparov E., Kupershtein E., Amelchugova O., Lukicheva E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in the adult urban population of Russia: prevalence and risk factors. *Vrach.* 2010; 9: 2–6. (in Russian)]
28. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015; 25(6): 31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2015; 25(6): 31–41. (in Russian)]
29. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B., Mostafa I., Bugianesi E. et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver

- Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019; 69(6): 2672–82. DOI: 10.1002/hep.30251
30. Dulai P.S., Singh S., Patel J., Soni M., Prokop L.J., Younossi Z. et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017; 65(5): 1557–65. DOI: 10.1002/hep.29085
 31. Neuschwander-Tetri B.A., Clark J.M., Bass N.M., Van Natta M.L., Unalp-Arida A., Tonascia J. et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 52(3): 913–24. DOI: 10.1002/hep.23784
 32. Younossi Z.M., Loomba R., Anstee Q.M., Rinella M.E., Bugianesi E., Marchesini G. et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018; 68(1): 349–60. DOI: 10.1002/hep.29721
 33. Loomba R., Adams L.A. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut*. 2020; 69(7): 1343–52. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317593
 34. Cotter T.G., Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020; 158(7): 1851–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.052
 35. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26(2): 24–42. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Buyeverov A.O. et al. *Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 26(2): 24–42. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
 36. Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol*. 2017; 67(4): 829–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
 37. Rotman Y., Sanyal A.J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017; 66(1): 180–90. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312431
 38. Leoni S., Tovoli F., Napoli L., Serio I., Ferri S., Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24(30): 3361–73. DOI: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
 39. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020; 69(9): 1691–705. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320622
 40. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Луньков В.Д., Люцина Е.О., Зозуля В.Н. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоэхолической кислоты. *Терапевтический архив*. 2019; 91(2): 109–17. [Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., Lunikov V.D., Liusina E.O., Zozula V.N. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91(2): 109–17. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000122
 41. Neuschwander-Tetri B.A. Therapeutic Landscape for NAFLD in 2020. *Gastroenterology*. 2020; 158(7): 1984–98.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.051
 42. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., Lavine J.E., Van Natta M.L., Abdelmalek M.F. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9972): 956–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
 43. Younossi Z.M., Ratziu V., Loomba R., Rinella M., Anstee Q.M., Goodman Z. et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10215): 2184–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7
 44. Ratziu V., Harrison S.A., Francque S., Bedossa P., Leheret P., Serfaty L. et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016; 150(5): 1147–59.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038
 45. Harrison S.A., Wong V.W., Okanoue T., Bzowej N., Vuppalanchi R., Younes Z. et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J. Hepatol*. 2020; 73(1): 26–39. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.027
 46. Harrison S.A., Goodman Z., Jabbar A., Vemulapalli R., Younes Z.H., Freilich B. et al. A randomized, placebo-controlled trial of emricasan in patients with NASH and F1-F3 fibrosis. *J. Hepatol*. 2020; 72(5): 816–27. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.024 

Поступила / Received: 13.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 31.01.2021



Заболевания, ассоциированные с нарушением состава микробиоты кишечника

В.О. Кайбышева^{1,2}, М.Е. Жарова^{1,3}, К.Ю. Филимендикова⁴, Е.Л. Никонов^{1,5}

¹ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ярославль

⁵ Департамент здравоохранения города Москвы; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора — рассмотреть изменения микробиома кишечника при различных заболеваниях.

Основные положения. Микробный дисбаланс кишечника играет важную роль в патогенезе и/или прогрессировании многих заболеваний, а именно *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни, воспалительных заболеваний кишечника, ожирения, колоректального рака, расстройств аутистического спектра и многих других. Более того, в терапии некоторых из вышеперечисленных нозологий оказались эффективными методы лечения, связанные с трансплантацией фекальной микробиоты, использованием про- и пребиотиков, метабитиков.

Заключение. На сегодняшний день расшифрованы отдельные механизмы, благодаря которым микробиота кишки, возможно, участвует в патогенезе колоректального рака, воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета 2 типа и заболеваний печени. Однако требуются дополнительные данные, которые бы позволили использовать имеющиеся факты в клинической практике.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, трансплантация фекальной микробиоты, пробиотики.

Вклад авторов: Кайбышева В.О. — разработка концепции, обзор публикаций по теме статьи; Жарова М.Е. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Никонов Е.Л. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Филимендикова К.Ю. — поиск публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Заболевания, ассоциированные с нарушением состава микробиоты кишечника. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 40–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-40-45



Diseases Associated with Disturbed Intestinal Microbiota

V.O. Kaibysheva^{1,2}, M.E. Zharova^{1,3}, K.Yu. Filimendikova⁴, E.L. Nikonov^{1,5}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

² City Clinical Hospital No. 31 (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health; 42 Lobachevskogo St., Moscow, Russian Federation 119415

³ Scientific and Research Institute of Healthcare Organisation and Management at Moscow Healthcare Department; 30 Bolshaya Tatarskaya Str., Moscow, Russian Federation 115184

⁴ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl, Russian Federation 150000

⁵ Moscow Healthcare Department; 16/10 Profsoyuznaya Str., Moscow, Russian Federation 117292

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss changes in intestinal microbiota in various diseases.

Key Points. Microbial intestinal imbalance plays an important role in pathogenesis and/or progression of a number of diseases, namely of *Clostridium difficile*-associated disorders, intestinal inflammations, obesity, colorectal cancer, autistic disorders and other. Moreover, therapies involving faecal microbiota transplantation, use of pro- and prebiotics, metabiotics proved efficient in management of some of the above disorders.

Кайбышева Валерия Олеговна — к. м. н., старший научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; врач-гастроэнтеролог ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ. 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. eLIBRARY.RU SPIN: 3954-1379. <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>. E-mail: valeriakai@mail.ru

Жарова Мария Евгеньевна (автор для переписки) — старший лаборант кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; статистик ГБУ НИИОЗММ ДЗМ. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4882-3634. <https://orcid.org/0000-0002-8325-5927>. E-mail: zharowa.mariya@yandex.ru (Окончание на с. 41.)

Conclusion. So far, some mechanisms have been explored which explain possible participation of intestinal microbiota in pathogenesis of colorectal cancer, intestine inflammation, type 2 diabetes mellitus, and hepatic disorders. Still, additional information is required to allow using available facts in clinical practice.

Keywords: microbiota, microbiome, faecal microbiota transplantation, probiotics.

Contributions: Kaibysheva, V.O. — concept, thematic publications reviewing; Zharova, M.E. — thematic publications reviewing, the manuscript preparation; Nikonov, E.L. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Filimendikova, K.Yu. — searching for thematic publications.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kaibysheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu., Nikonov E.L. Diseases Associated with Disturbed Intestinal Microbiota. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 40–45. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-40-45

Под воздействием неблагоприятных факторов возможно изменение состава и функциональной активности кишечной микробиоты, которые проявляются уменьшением видового разнообразия, увеличением доли условно-патогенных микроорганизмов, нарушением функциональных свойств микробиоты [1].

На сегодняшний день считается, что кишечный дисбиоз может развиваться на фоне таких заболеваний ЖКТ, как хронический панкреатит, постхолецистэктомический синдром, дисахаридазная недостаточность, целиакия, болезнь оперированного желудка, дивертикулярная болезнь, хронические гепатиты, циррозы печени и др. [1]. Таким образом, нарушение микробиоценоза кишечника является следствием органической или функциональной патологии ЖКТ [2].

При ряде заболеваний роль нарушений состава и функциональной активности кишечной микробиоты не вызывает сомнений, например при антибиотикоассоциированной диарее, некротизирующем энтероколите, *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. На сегодняшний день считается, что в патогенезе ожирения, СД 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), рака толстой кишки и многих других болезней нарушения микробиома играют далеко не последнюю роль. При таких заболеваниях, как синдром раздраженной кишки, функциональная диспепсия, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), причинно-следственная связь остается не вполне понятной.

Цель данного обзора — рассмотреть изменения микробиома кишечника при различных патологиях.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Среди всех заболеваний наиболее отчетливо связана с нарушением состава микробиома кишечника *C. difficile*-ассоциированная болезнь.

C. difficile — грамположительный спорообразующий анаэроб, входящий в состав микробиоты человека, способный при определенных условиях продуцировать токсины. Важно, что запуск активного размножения *C. difficile*, продукция токсинов и развитие симптомов провоцируются нарушением колонизационной резистентности слизистой оболочки толстой кишки, вызванной приемом антибиотиков широкого спектра действия.

На сегодняшний день известно, что у 5–35% пациентов, получающих антибиотики, развивается диарея, причиной которой в 10–25% случаев является инфекция *C. difficile* [3].

Каким образом нормальная микробиота осуществляет сдерживание размножения *C. difficile* и продукцию токсинов, пока остается загадкой. Один из предполагаемых механизмов — биоконверсия представителями нормальной микробиоты первичных желчных кислот во вторичные. Первичные желчные кислоты служат своеобразным инкубатором для спор *C. difficile*, тогда как вторичные ингибируют вегетативный рост *C. difficile* [4]. Введение антибиотиков нарушает равновесие микробных сообществ кишечника, уменьшает их разнообразие, снижая активность образования вторичных желчных кислот.

Существует и другая точка зрения, согласно которой бактерии вида *C. difficile* способны продуцировать токсины только после достижения определенной биомассы, что практически невозможно в условиях широкого микробного разнообразия у здорового человека. Применение антибиотиков, угнетающих рост и размножение большинства микроорганизмов, приводит к резкому увеличению числа бактерий *C. difficile*, активизации синтеза токсинов и развитию заболевания.

Понимание патогенеза *C. difficile*-ассоциированной болезни привело к разработке принципиально нового метода лечения, направленного на повышение микробного разнообразия в кишке, — трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). Данный метод включает введение в кишечник через клизму, колоноскоп, назогастральный зонд суспензии микробиоты от здорового донора. Таким образом, ТФМ позволяет переносить в кишечник пациента целое микробное сообщество.

Исследования, посвященные ТФМ, демонстрируют более высокую эффективность данного метода в лечении *C. difficile*-ассоциированной болезни и ее рецидивов по сравнению с таковой у терапии ванкомицином [5]. Кроме клинического улучшения и прекращения продукции токсинов, в кишечнике пациентов после ТФМ наблюдалось повышение доли бактерий *Bacteroidetes*, *Clostridium cluster (Firmicutes)*, а также снижение количества *Proteobacteria*.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Считается, что в патогенезе аутоиммунных заболеваний печени важную роль играет нарушение состава микробиоты кишечника (*pus.*). Воспаление в стенке кишечника, возникающее при дисбиозе, ведет к повышению кишечной проницаемости, проникновению бактериальных антигенов и продуктов

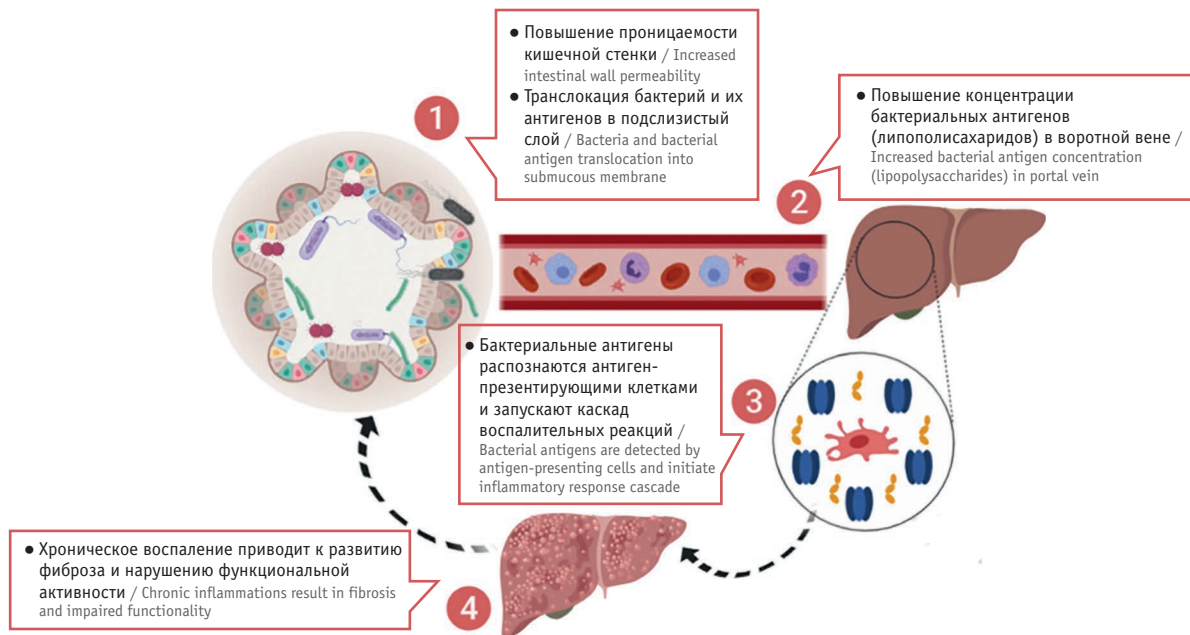
Филимендикова Ксения Юрьевна — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, Россия, г. Ярославль, Революционная ул., д. 5. <https://orcid.org/0000-0001-9362-9091>. E-mail: endoyar@mail.ru

Никонов Евгений Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; заместитель председателя Экспертного совета по науке ДЗМ. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5618-1533. <https://orcid.org/0000-0002-5231-711X>. E-mail: drnikonov@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 40.)

Рис. Патогенез заболеваний печени при дисбиозе толстой кишки

Fig. Hepatic disorder pathogenesis in large intestine dysbiosis



метаболизма бактерий через систему воротной вены в билиарный тракт и ткани печени, где они распознаются антиген-презентирующими клетками (клетками Купфера, макрофагами), запускают каскад синтеза провоспалительных цитокинов, вызывая активное иммунное воспаление [6, 7].

Кроме активации иммунных процессов с вовлечением клеток Купфера, описано прямое повреждающее действие метаболитов кишечной микробиоты. В процессе жизнедеятельности кишечной микробиоты продуцируются этанол, аммиак, ацетальдегид и другие токсичные вещества, которые, попадая в печень через систему воротной вены, оказывают неблагоприятное влияние на жизнедеятельность печеночных клеток и клеток желчных протоков [8, 9].

Известно, что изменения в составе микробиоты — это важное звено патогенеза НАЖБП, алкогольной болезни печени, первичного склерозирующего холангита, осложненной цирроза печени. Являются ли изменения микробиома кишечника первичным звеном в патогенезе заболеваний печени или они развиваются как следствие нарушений функций печени (например, снижения продукции желчных кислот), по сей день остается неясным [7].

С помощью секвенирования 16S рибосомальной РНК показано, что у пациентов, страдающих циррозом печени, значительно нарушен микробный состав толстой кишки: снижено микробное разнообразие, увеличена доля бактерий, относящихся к *Proteobacteria* и *Fusobacteria*, а также наблюдается избыточный бактериальный рост в тонкой кишке [10–12].

Следует отметить, что в микробиоме пациентов с НАЖБП обнаружено повышение количества этанол-продуцирующих бактерий (*Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia*) по сравнению с таковым в микробиоме здоровых волонтеров. Рост концентрации этанола в кишечнике приводит к угнетению синтеза белков плотных контактов, повышению проницаемости кишечной стенки, что, в свою очередь, запускает каскад событий, способствующих активации воспаления и развитию фиброза печени [13]. Кроме того, известно, что у больных НАЖБП чаще, чем в общей популяции, встречается синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [14].

Некоторые исследования показывают, что метаболический синдром может индуцировать изменение состава микробиоты. При пересадке здоровым мышам микробиоты от мышей с метаболическим синдромом у мышей-реципиентов наблюдалось повышение уровней глюкозы и инсулина в крови, а также развитие жирового гепатоза [15].

Известно, что заболевания печени нередко ассоциированы со снижением общего видового разнообразия микробиоты толстой кишки, увеличением доли бактерий *Enterobacteriaceae* и уменьшением доли *Bifidobacterium*, а также возникновением СИБР в тонкой кишке. Считается, что развитие СИБР у данных пациентов может быть связано со снижением продукции желчных кислот и нарушением моторики кишечника [16, 17].

ОЖИРЕНИЕ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

Клинические и экспериментальные исследования на животных показали, что изменение разнообразия кишечной микробиоты, а также дисбаланс между потенциально опасными и полезными бактериями кишечника могут быть ассоциированы с развитием ожирения, инсулинорезистентности и СД 2 типа [1].

Роль микробиоты в данном случае обусловлена ее влиянием на метаболизм энергетических субстратов, короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), желчных кислот, а также развитием воспаления низкой степени в тканях, возникающего вследствие повышения проницаемости кишечного барьера при дисбиозе [18–22].

Влияние микробиоты кишки на метаболизм энергии и чрезмерное развитие жировой ткани продемонстрировано в экспериментах на мышах-гнотобиотах. Масса тела животных увеличивалась вдвое в ответ на введение микробиоты мышей, выращенных в обычных условиях [23, 24]. У мышей с генетически обусловленным ожирением баланс кишечной микрофлоры изменен в сторону значительного повышения доли бактерий типа *Firmicutes* и снижения доли *Bacteroidetes*. Следует отметить, что ТФМ от тучных мышей к мышам с нормальной массой тела вызывает ожирение у прежде здоровых животных [1, 25].

Все больше исследований свидетельствуют о снижении микробного разнообразия, нарушении проницаемости

кишечного барьера, транслокации бактериальных антигенов и токсинов в кровеносное русло и в ткани с последующим развитием воспалительных реакций у пациентов с СД и ожирением [26].

Выявлены даже отдельные представители микробиома, которые могут быть ответственны за развитие СД 2 типа. Так, Н.К. Pedersen и соавт. показали, что присутствие в составе микробиома толстой кишки бактерий *Prevotella copri* и *Bacteroides vulgatus* ассоциировано с развитием инсулинорезистентности [27].

МИКРОБИОТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Считается, что одним из факторов патогенеза ВЗК является потеря толерантности иммунной системы макроорганизма к комменсальной флоре, обитающей в кишечнике у генетически предрасположенных к ВЗК индивидуумов. Связь дисбиоза и ВЗК подтверждается тем, что у пациентов с ВЗК обнаруживается повышение уровней антимикробных антител. Например, у 29–69% пациентов с болезнью Крона выявляются IgA и IgG к *Saccharomyces cerevisiae*, у 24–55% — антитела к транспортному белку OmpC *Escherichia coli*, к флагеллину Cbir1 [28]. Кроме того, согласно данным проекта по полногеномному поиску ассоциаций (genome wide association study), обнаружено более 200 генов, предрасполагающих к развитию ВЗК, большая часть которых так или иначе участвует во взаимодействии между макроорганизмом и микроорганизмами, обитающими в кишечнике [29].

Связь между развитием ВЗК и нарушением состава микробиоты толстой кишки подтверждается также высокой частотой ассоциации ВЗК с антибиотикотерапией в раннем детском возрасте [30].

В целом ряде исследований показано, что у пациентов с ВЗК наблюдается обеднение видового разнообразия микробиоты кишечника, выражающееся в снижении числа предста-

вителей типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* наряду с преобладанием *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Enterobacteriaceae* [31].

Известно, что *Firmicutes* и *Bacteroidetes* стимулируют продукцию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) и работу регуляторных Т-лимфоцитов, синтезируют КЦЖК (бутират и пропионат) [32]. В частности, контакт полисахарида клеточной стенки *Bacteroides fragilis* с антиген-презентирующими клетками стимулирует активацию регуляторных Т-лимфоцитов и продукцию ИЛ-10 [33].

Снижение количества *Firmicutes* и *Bacteroidetes* у больных с ВЗК приводит к дисбалансу в работе иммунной системы и недостатку питательных веществ (КЦЖК) для колоноцитов.

У пациентов при болезни Крона с поражением тонкой кишки обнаружено увеличение количества *Proteobacteria*, в частности энтероадгезивной инвазивной *E. coli* [34] и *Fusobacterium nucleatum*, во внутреннем слое слизи стенки кишечника, который в норме стерилен. Проникая в глубокие слои слизистой оболочки кишечника, данные бактерии запускают высвобождение провоспалительных цитокинов [35].

Частой находкой при ВЗК является увеличение доли сульфат-восстанавливающих бактерий, таких как *Desulfovibrio*. Эта группа бактерий продуцирует большое количество сероводорода, который токсичен для эпителиоцитов кишечника [36, 37].

Таким образом, в патогенезе ВЗК можно выделить несколько механизмов, которые связывают развитие данного заболевания с дисбиозом (табл.) [38]:

- снижение количества бутират- и пропионат-продуцирующих бактерий в микробиоме кишечника (например, *Firmicutes*);
- увеличение количества бактерий с провоспалительными свойствами (*Enterobacteriaceae*);
- уменьшение доли водород- и метан-продуцирующих бактерий и увеличение доли сульфат-восстанавливающих бактерий;

Таблица / Table

Обобщенные данные об основных изменениях в микробиоме кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника

Summarised information on major changes of intestinal microbioma in inflamed intestine

Бактерии / Bacteria	Изменения содержания при воспалительных заболеваниях кишечника / Changes of concentrations in inflamed intestine	Эффекты / Effects
<i>Firmicutes</i>	Снижение / Reduction	<ul style="list-style-type: none"> • Стимулирование продукции противовоспалительных цитокинов / Stimulation of anti-inflammatory cytokine production ; • активация регуляторных Т-лимфоцитов / regulatory T-cells activation ; • продукция бутирата / butyrate production
<i>Bacteroidetes</i>	Снижение / Reduction	<ul style="list-style-type: none"> • Продукция пропионата / Propionate production ; • стимулирование синтеза противовоспалительных цитокинов / stimulation of anti-inflammatory cytokine synthesis
<i>Proteobacteria</i>	Повышение / Increase	<ul style="list-style-type: none"> • Инвазия во внутренний стерильный слой слизи в кишечнике / Invasion of inner sterile mucosa layer in intestine ; • стимулирование высвобождения провоспалительных цитокинов / stimulation of anti-inflammatory cytokine release
<i>Actinobacteria</i>	Повышение / Increase	<ul style="list-style-type: none"> • Поддержание окислительного стресса / Oxidative stress maintenance
<i>Enterobacteriaceae</i>	Повышение / Increase	<ul style="list-style-type: none"> • Высвобождение большого количества липополисахаридов / Release of a large number of lipopolysaccharides ; • индукция воспалительных реакций / inflammatory reactions induction

- рост числа бактерий, например *Proteobacteria*, несущих в составе клеточной стенки липополисахариды, обладающие выраженной антигенной активностью;
- активация реакций окислительного стресса.

В последнее время все шире обсуждается возможная роль вирусов в развитии ВЗК. Так, у мышей с аберрантным геном *Atg16l1* (ген, отвечающий за аутофагию, один из генов, ассоциированных с развитием ВЗК) после заражения норвирусом развивался колит [39].

В микробиоме кишечника у пациентов с ВЗК наблюдается уменьшение количества грибов с противовоспалительными свойствами (*Saccharomyces cerevisiae*) наряду с увеличением числа условно-патогенных грибов, таких как *Candida albicans* [40, 41].

МИКРОБИОТА И РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

Результаты многих экспериментальных и клинических работ прямо или косвенно свидетельствуют об участии кишечной микробиоты в патогенезе колоректального рака (КРР).

Так, в экспериментах на мышах-гнотобиотах обнаружено, что они значительно реже болеют КРР, а применение антибиотиков у мышей, элиминирующих до 99,9% бактерий микробиома, снижает продукцию проканцерогенных цитокинов [42, 43]. J.P. Zaskular и соавт. показали, что микробиота, пересаженная здоровым мышам от мышей, страдающих КРР, приводила к развитию воспаления и опухолей [44].

Несмотря на довольно разрозненные данные об изменениях микробиоты у больных раком толстой кишки, большинство исследователей сообщают о снижении микробного разнообразия, особенно за счет бутират-синтезирующих бактерий, а также о повышении доли потенциально патогенных бактерий *Pseudomonas*, *Helicobacter* и *Acinetobacter* [45].

В ряде исследований показано, что КРР ассоциирован с колонизацией толстой кишки бактериями определенных видов (*F. nucleatum*, энтеротоксигенным штаммом *B. fragilis*, *E. coli*, *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* и *Enterococcus faecalis*). Считается, что в основе связи микробиоты толстой кишки и развития КРР лежит выработка ими метаболитов путем ферментации ингредиентов пищи. Эти метаболиты могут связывать специфические рецепторы на поверхности клеток кишечника и впоследствии влиять на трансдукцию внутриклеточного сигнала [46–48].

Действие метаболитов микробиоты может быть как проканцерогенным, так и антиканцерогенным. Например, КЦЖК (ацетат, бутират и пропионат) обеспечивают нормальную трофику и функционирование колоноцитов, снижают синтез провоспалительных цитокинов, препятствуя развитию КРР. Особо выраженной противоопухолевой активностью обладает бутират, продуцируемый преимущественно бактериями семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*.

Доказано, что употребление в пищу большого количества растительных волокон значительно снижает риск КРР за счет продукции КЦЖК, в частности бутирата [49, 50]. В исследованиях *in vitro*, проводимых на культурах опухолевых клеток, бутират давал выраженный противоопухолевый эффект, индуцируя апоптоз клеток, ингибируя их пролиферацию, обуславливая эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, снижая активность воспалительных процессов путем влияния на секрецию цитокинов [50].

С другой стороны, при микробном метаболизме красного мяса, животных жиров и рафинированных углеводов образуются вещества, такие как жирные кислоты с разветвленной цепью, фенилуксусная кислота, производные фенола и крезола, обладающие выраженным провоспалительным потенциалом. Таким образом, наблюдается связь между рационом человека, составом микробиоты и развитием КРР [51, 52].

Являются ли обнаруженные изменения причиной или следствием развития злокачественных новообразований, до сих пор не ясно. Так, показано, что экспансия бактерий вида *F. nucleatum* прогрессивно возрастает по мере злокачественного перерождения аденоматозных полипов [53].

В исследовании A.D. Kostic и соавт. [47] выявлена способность *F. nucleatum* индуцировать экспрессию провоспалительных генов, ответственных за синтез простагландина S2, ИЛ-6 и ИЛ-8, ФНО-α и других. Воспалительные медиаторы, влияя на активацию транскрипционного ядерного фактора (NF-κB), способствуют канцерогенезу в толстой кишке [46].

Аналогичные процессы описаны для бактерий *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*, *B. vulgatus*, *E. coli*. Считается, что данные виды бактерий могут способствовать индукции воспаления и канцерогенеза в толстой кишке [54, 55].

Многие исследования демонстрируют связь факторов вирулентности бактерий с их канцерогенным потенциалом. Энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis* (ETBF) продуцируют токсин фрагилизин (*B. fragilis* toxin, BFT), активирующий NF-κB, что приводит к усилению клеточной пролиферации [56–58]. Роль энтеротоксигенных штаммов *B. fragilis* в развитии рака толстой кишки обнаружена в исследовании S. Wu и соавт.: у мышей, кишечник которых колонизирован *B. fragilis*, значительно чаще выявляли КРР и аденоматозные полипы, чем у мышей группы контроля [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день расшифрованы отдельные механизмы, благодаря которым микробиота кишки, возможно, участвует в патогенезе колоректального рака, воспалительных заболеваний кишечника, СД 2 типа и болезней печени. Однако требуются дополнительные данные, которые бы позволили использовать имеющиеся факты в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никонов Е.Л., Попова Е.Н., ред. Микробиота. М.: МедиаСфера; 2019. 256 с. [Nikonov E.L., Popova E.N., eds. Microbiota. M.: Media Sphera; 2019. 256 p. (in Russian)]
2. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 117(5): 13–50. [Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P. et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2015; 117(5): 13–50. (in Russian)]
3. Song H.J., Shim K.N., Jung S.A. et al. Antibiotic-associated diarrhea: candidate organisms other than *Clostridium difficile*. Korean J. Intern. Med. 2008; 23(1): 9–15. DOI: 10.3904/kjim.2008.23.1.9
4. Sorg J.A., Sonenshein A.L. Bile salts and glycine as cogerminants for *Clostridium difficile* spores. J. Bacteriol. 2008; 190(7): 2505–12. DOI: 10.1128/JB.01765-07

5. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N. Engl. J. Med. 2013; 368(5): 407–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037
6. Björnsson E., Cederborg A., Akvist A. et al. Intestinal permeability and bacterial growth of the small bowel in patients with primary sclerosing cholangitis. Scand. J. Gastroenterol. 2005; 40(9): 1090–4. DOI: 10.1080/00365520510023288
7. Arab J.P., Martin-Mateos R.M., Shah V.H. Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg. Hepatol. Internat. 2018; 12(suppl.1): S24–33. DOI: 10.1007/s12072-017-9798-x
8. Nardone G., Rocco A. Probiotics: a potential target for the prevention and treatment of steatohepatitis. J. Clin. Gastroenterol. 2004; 38(6 suppl.): S121–2. DOI: 10.1097/01.mcg.0000128934.53920.1d
9. Cesaro C., Tiso A., Del Prete A. et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. Digest. Liver Dis. 2011; 43(6): 431–8. DOI: 10.1016/j.dld.2010.10.015
10. Lakshmi C.P., Ghoshal U.C., Kumar S. et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver

- and extra hepatic portal venous obstruction. *Digest. Dis. Sci.* 2010; 55(4): 1142–8. DOI: 10.1007/s10620-009-0826-015
11. Gupta A., Dhiman R.K., Kumari S. et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* 2010; 53(5): 849–55. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.017
 12. Chen Y., Yang F., Lu H. et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2011; 54(2): 562–72. DOI: 10.1002/hep.24423
 13. Zhu L., Baker S.S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013; 57(2): 601–9. DOI: 10.1002/hep.2609318
 14. Miele L., Valenza V., La Torre G. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009; 49(6): 1877–87. DOI: 10.1002/hep.22848
 15. Le Roy T., Llopis M., Lepage P. et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut.* 2013; 62(12): 1787–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-30381620
 16. Baohong W., Mingfei Y., Longxian L. et al. The human microbiota in health and disease. *Engineering.* 2017; 3(1): 71–82. DOI: 10.1016/J.ENG.2017.01.008
 17. Woodhouse C.A., Patel V.C., Singanayagam A. et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47(2): 192–202. DOI: 10.1111/apt.14397
 18. Tremaroli V., Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012; 489(7415): 242–9. DOI: 10.1038/nature11552
 19. de Vos W.M., Nieuwdorp M. Genomics: a gut prediction. *Nature.* 2013; 498(7452): 48–9. DOI: 10.1038/nature1225124
 20. Delzenne N.M., Cani P.D. Implication de la flore intestinale dans le métabolisme énergétique. *Med. Sci.* 2008; 24(5): 505–10. DOI: 10.1051/medsci/2008245505
 21. Wahlström A., Sayin S.I., Marschall H.U. et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016; 24(1): 41–50. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.005
 22. Camilleri M. Peripheral mechanisms in appetite regulation. *Gastroenterology.* 2015; 148(6): 1219–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.09.016
 23. Carvalho B.M., Saad M.J. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 986734. DOI: 10.1155/2013/986734
 24. Bäckhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2004; 101(44): 15718–23. DOI: 10.1073/pnas.040707610129
 25. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444(7122): 1027–31. DOI: 10.1038/nature05414
 26. Burcelin R. Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease. *Mol. Metab.* 2016; 5(9): 771–81. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.05.016
 27. Pedersen H.K., Gudmundsdottir V., Nielsen H.B. et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature.* 2016; 535(7612): 376–81. DOI: 10.1038/nature18646
 28. Prideaux L., De Cruz P., Ng S.C. et al. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflam. Bowel Dis.* 2012; 18(7): 1340–55. DOI: 10.1002/ibd.21903
 29. Shamoony M., Martin N.M., O'Brien C.L. Recent advances in gut microbiota mediated therapeutic targets in inflammatory bowel diseases: emerging modalities for future pharmacological implications. *Pharmacol. Res.* 2019; 148: 104344. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.10434434
 30. Shaw S.Y., Blanchard J.F., Bernstein C.N. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105(12): 2687–92. DOI: 10.1038/ajg.2010.398
 31. Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology.* 2014; 146(6): 1489–99. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.00936
 32. Kho Z.Y., Lal S.K. The human gut microbiome — a potential controller of wellness and disease. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1835. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01835
 33. Telesford K.M., Yan W., Ochoa-Reparaz J. et al. A commensal symbiotic factor derived from *Bacteroides fragilis* promotes human CD39(+)Foxp3(+) T cells and Treg function. *Gut Microbes.* 2015; 6(4): 234–42. DOI: 10.1080/19490976.2015.1056973
 34. Sepehri S., Khafipour E., Bernstein C.N. et al. Characterization of *Escherichia coli* isolated from gut biopsies of newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Inflam. Bowel Dis.* 2011; 17(7): 1451–63. DOI: 10.1002/ibd.2150939
 35. Strauss J., Kaplan G.G., Beck P.L. et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflam. Bowel Dis.* 2011; 17(9): 1971–8. DOI: 10.1002/ibd.21606
 36. Nishida A., Inoue R., Inatomi O. et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin. J. Gastroenterol.* 2018; 11(1): 1–10. DOI: 10.1007/s12328-017-0813-5
 37. Devkota S., Wang Y., Musch M.W. et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice. *Nature.* 2012; 487(7405): 104–8. DOI: 10.1038/nature11225
 38. Gonzalez-Correa C.A., Mulett-Vasquez E., Miranda D.A. et al. The colon revisited or the key to wellness, health and disease. *Med. Hypotheses.* 2017; 108: 133–43. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.07.032
 39. Hassan E., Baldridge M.T. Norovirus encounters in the gut: multifaceted interactions and disease outcomes. *Mucosal Immunol.* 2019; 12(6): 1259–67. DOI: 10.1038/s41385-019-0199-4
 40. Lavelle A., Hill C. Gut microbiome in health and disease: emerging diagnostic opportunities. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2019; 48(2): 221–35. DOI: 10.1016/j.gtc.2019.02.003
 41. Ott S.J., Kuhbacher T., Musfeldt M. et al. Fungi and inflammatory bowel diseases: alterations of composition and diversity. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008; 43(7): 831–41. DOI: 10.1080/00365520801935434
 42. Tlaskalova-Hogenova H., Vannucci L., Klimesova K. et al. Microbiome and colorectal carcinoma: insights from germ-free and conventional animal models. *Cancer J.* 2014; 20(3): 217–24. DOI: 10.1097/PP0.000000000000052
 43. Grivennikov S.I., Wang K., Mucida D. et al. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. *Nature.* 2012; 491(7423): 254–8. DOI: 10.1038/nature11465
 44. Zackular J.P., Baxter N.T., Iverson K.D. et al. The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. *MBio.* 2013; 4(6): e00692–13. DOI: 10.1128/mBio.00692-13
 45. Sanapareddy N., Legge R.M., Jovov B. et al. Increased rectal microbial richness is associated with the presence of colorectal adenomas in humans. *ISME J.* 2012; 6(10): 1858–68. DOI: 10.1038/ismej.2012.43
 46. Багиров Н.С., Петухов И.Н., Дмитриев Н.В. и др. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы. *Злокачественные опухоли.* 2018; 8(3s1): 56–69. [Bagirov N.S., Petukhov I.N., Dmitriev N.V. et al. Microbiome and cancer: is there a link? Literature review. *Malignant Tumours.* 2018; 8(3s1): 56–69. (in Russian)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69
 47. Kostic A.D., Chun E., Robertson L. et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe.* 2013; 14(2): 207–15. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.00752
 48. Castellari M., Warren R.L., Freeman J.D. et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012; 22(2): 299–306. DOI: 10.1101/gr.126516.111
 49. Howe G.R., Benito E., Castelleto R. et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J. Nat. Cancer Institute.* 1992; 84(24): 1887–96. DOI: 10.1093/jnci/84.24.1887
 50. Clausen M.R., Bonnén H., Mortensen P.B. Colonic fermentation of dietary fibre to short chain fatty acids in patients with adenomatous polyps and colonic cancer. *Gut.* 1991; 32(8): 923–8. DOI: 10.1136/gut.32.8.923
 51. Louis P., Hold G.L., Flint H.J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014; 12(10): 661–72. DOI: 10.1038/nrmicro3344
 52. Chang P.V., Hao L., Offermans S. et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2014; 111(6): 2247–52. DOI: 10.1073/pnas.1322269111
 53. Keku T.O., McCoy A.N., Azcarate-Peril A.M. *Fusobacterium* spp. and colorectal cancer: cause or consequence? *Trends Microbiol.* 2013; 21(10): 506–8. DOI: 10.1016/j.tim.2013.08.004
 54. Feng Q., Liang S., Jia H. et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat. Communications.* 2015; 6: 6528. DOI: 10.1038/ncomms7528
 55. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W. et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/β-catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe.* 2013; 14(2): 195–206. DOI: 10.1016/j.chom.2013.07.012
 56. Sokol S.Y. Wnt signaling and dorso-ventral axis specification in vertebrates. *Curr. Opin. Genet. Develop.* 1999; 9(4): 405–10. DOI: 10.1016/S0959-437X(99)80061-6
 57. Sears C.L. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009; 22(2): 349–69. DOI: 10.1128/CMR.00053-08
 58. Shiryayev S.A., Remacle A.G., Chernov A.V. et al. Substrate cleavage profiling suggests a distinct function of *Bacteroides fragilis* metalloproteinases (fractylisin and metalloproteinase II) at the microbiome-inflammation-cancer interface. *J. Biol. Chem.* 2013; 288(48): 34956–67. DOI: 10.1074/jbc.M113.516153
 59. Wu S., Rhee K.J., Albesiano E. et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat. Med.* 2009; 15(9): 1016–22. DOI: 10.1038/nm.2015

Поступила / Received: 10.10.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.01.2021



Фармакология спазмолитических средств, применяемых в терапии синдрома раздраженного кишечника

Е.Н. Карева^{1, 2}

¹ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: описать и сравнить отдельные параметры фармакодинамики и фармакокинетики спазмолитиков, применяемых в комплексной терапии синдрома раздраженного кишечника (СРК) в РФ.

Основные положения. СРК — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся болью в животе и расстройствами стула. Ключевые факторы патогенеза СРК включают нарушение моторики кишечника и висцеральную гиперчувствительность. Оба процесса находятся под эндокринным и нейрональным контролем. На уровне клетки-мишени потенциал-зависимые кальциевые каналы опосредуют действие нейрональной передачи на сокращение гладких мышц и секрецию желез. Спазмолитики — это группа препаратов, которые десятилетиями используются для лечения СРК. В обзоре приведены современные представления о молекулярных механизмах контроля сокращения мышечных клеток желудочно-кишечного тракта и сравнительная характеристика спазмолитиков, применяемых в комплексной терапии СРК в РФ. Рассмотрены их основные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики.

Заключение. Принципиальным отличием препарата мебеверин (Дюспаталин) является способность нормализовать показатели двигательной активности кишечника у больных СРК, не подавляя моторику полностью. Кроме того, отсутствие у него способности блокировать М-холинорецепторы и стимулировать опиоидные рецепторы дает дополнительные преимущества в повышении качества жизни пациентов.

Ключевые слова: фармакодинамика, фармакокинетика, спазмолитики, терапия синдрома раздраженного кишечника, мебеверин.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Карева Е.Н. Фармакология спазмолитических средств, применяемых в терапии синдрома раздраженного кишечника. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 46–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-46-54



Pharmacology of Antispasmodic Drugs Used in Management of Irritable Bowel Syndrome

E.N. Kareva^{1, 2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Objective of the Review: To describe and compare some pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of antispasmodic drugs used in complex management of irritable bowel syndrome (IBS) in the Russian Federation.

Key Points. IBS is a chronic recurrent disease associated with abdominal pain and bowel disorders. The key factors of IBS pathogenesis include intestinal motility disorders and visceral hypersensitivity. Both processes are controlled by endocrine and neural systems. In a target cell, voltage-operated calcium channels mediate neuronal signals for unstriated muscles to contract and for glands to start secreting. Antispasmodic drugs are a group of products that have been used for IBS management for decades. The review describes contemporary idea of molecular mechanisms to control contraction of GIT muscle cells and a comparison of antispasmodic drugs used in complex therapy of IBS in the Russian Federation. Their key pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics are discussed.

Conclusion. The fundamental difference of mebeverine (Duspatalin) is its ability to normalise bowel motility in patients with IBS without the need in complete motility suppression. Also, its inability to block muscarinic receptors and stimulate opioid receptors is another advantage in improving the quality of life of patients.

Keywords: pharmacodynamics, pharmacokinetics, antispasmodic drugs, therapy of irritable bowel syndrome, mebeverine.

Conflict of interest: The author declares that she does not have any conflict of interests.

For citation: Kareva E.N. Pharmacology of Antispasmodic Drugs Used in Management of Irritable Bowel Syndrome. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 46–54. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-46-54

Карева Елена Николаевна — д. м. н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY SPIN: 2105-2701. <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>. E-mail: elenakareva@mail.ru

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — это хроническое желудочно-кишечное расстройство, поражающее значительную часть населения мира, с расчетной распространенностью около 11,2% [1]. СРК оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов, что приводит к снижению трудоспособности, увеличению использования медицинских услуг и затрат.

СРК отличается высокой частотой рецидивов, поэтому требует длительного лечения: более 50% больных с СРК сообщают о сохранении симптомов через 1 год и 7 лет, а еще 25% имеют постоянные незначительные симптомы СРК [2]. Несмотря на интенсивные исследования, направленные на поиск новых методик терапии СРК, существующие возможности в основном сосредоточены на подавлении симптомов и, в меньшей мере, на патогенетических механизмах. Этиотропной терапии в настоящее время нет, так как точная этиология заболевания неизвестна.

Гетерогенная группа спазмолитиков включает препараты нейротропного действия (антихолинергические и опиоидергические) и прямые релаксанты гладких мышц, которые на протяжении долгих лет используются в терапии СРК [3]. Метаанализы исследований, сравнивающих применение спазмолитиков с плацебо или другими видами лечения, однозначно подтвердили положительные эффекты указанных препаратов и хорошие профили их безопасности [4]. Фармакологическое действие этих агентов не всегда ясно, а механизмы часто комплексные.

В данной работе мы рассматриваем и сравниваем отдельные параметры фармакодинамики и фармакокинетики спазмолитиков, применяемых в комплексной терапии СРК в РФ.

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА (АБДОМИНАЛЬНАЯ БОЛЬ)

В зависимости от преобладающего кишечного симптома СРК классифицируют как СРК с запором (СРК-З, 20–30% пациентов), СРК с диареей (СРК-Д, 20–30% больных) и смешанный вариант СРК с запорами и диареями (СРК-СМ, до 45%) [5]. В развитии заболевания могут играть роль предшествующие кишечные инфекции, измененная микробиота толстой или тонкой кишки, повышенная проницаемость кишечной стенки и активация иммунной системы [6]. Ось «мозг — кишечник» важна для регуляции работы ЖКТ, и ее структурные или функциональные изменения могут привести к развитию СРК [7]. Однако спастическая активность кишечника и висцеральная гиперчувствительность остаются ключевыми факторами патогенеза заболевания [8].

Выделяют три основных патогенетических варианта абдоминальных болей: соматогенные (ноцицептивные), нейрогенные (нейропатические) и психогенные. Соматогенные боли возникают в результате активации ноцицепторов при травме, ишемии, воспалении, растяжении, спазме тканей. Ведущим вариантом при СРК является спастический вариант соматогенных болей [9].

Причин висцеральной гиперчувствительности может быть несколько. Внутрипросветные факторы, такие как серинпротеазы, через активацию рецептора 2, активируемого протеазой, могут не только увеличивать проницаемость слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с СРК-Д, но и приводить к висцеральной гиперчувствительности [10]. Повышенная проницаемость толстой кишки у пациентов с СРК-Д коррелирует с частотой стула. Люминальные цистеин-протеазы увеличивают проницаемость слизистой толстой кишки за счет разрушения белков плотных контактов и приводят к висце-

ральной гиперчувствительности у пациентов с СРК-З, по-видимому, из-за развития местного микровоспаления [11].

Активность и число тучных клеток в слизистой оболочке толстой кишки, интраэпителиальных лимфоцитов и лимфоцитов собственной пластинки при СРК-Д значительно выше, чем у здоровых людей [12]. Тучные клетки участвуют в развитии СРК: количество активированных тучных клеток в слизистой оболочке толстой кишки и спонтанное высвобождение ими трипсина и гистамина у пациентов с СРК заметно увеличены [13]. Кроме того, наличие тучных клеток в непосредственной близости от нервных окончаний тесно коррелирует с частотой и тяжестью боли/дискомфорта в животе у больных СРК.

Энтерохромаффинные клетки также принимают участие в развитии висцеральной гиперчувствительности, продуцируя и высвобождая серотонин, который активирует 5-НТ₃ рецепторы афферентных сенсорных нейронов [14]. Активация рецепторов 5-НТ₄ на сенсорных афферентных нейронах запускает перистальтический рефлекс, тогда как рецепторы 5-НТ₄ на гладких мышцах толстой кишки опосредуют их релаксацию [15]. Дальнейшие нарушения в паттернах моторики толстой кишки характеризуются гиперреактивностью, а именно длительным повышением двигательной активности толстой кишки после еды, чрезмерным ростом двигательной активности в ответ на стресс или выброс холецистокинина и на вздутие живота (балансовые реакции) [16].

Висцеральная гиперчувствительность может привести к боли в животе у пациентов с СРК из-за воздействия сильного раздражителя. Четкой связи между висцеральной гиперчувствительностью и нарушениями моторики установить не удалось, эти два фактора считаются независимыми, и оба требуют эффективного лечения.

Таким образом, патофизиология СРК диктует необходимость использования терапевтических средств для борьбы с гиперчувствительностью и нарушениями моторики. Одним из таких средств могут служить спазмолитики. Расслабление гладкомышечных клеток (ГМК) сопровождается снижением тонуса стенки полого органа и внутрипросветного давления [17].

Спазм — основная причина симптомов СРК. Боль как проявление СРК связана в первую очередь именно со спазмом. В зависимости от состояния тонуса и перистальтической активности циркулярного и продольного слоев гладкой мускулатуры кишки формируются два типа моторных нарушений, которые приводят к развитию диареи или запора. Ускоренный транзит химуса по кишке, обусловленный повышением двигательной активности продольного мышечного слоя проявляется развитием диареи, замедленный транзит химуса за счет гипертонуса циркулярной мускулатуры (спастическая дискинезия) толстой кишки — запором. Именно поэтому можно считать спазмолитические препараты основой патогенетической терапии СРК [18].

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАЩЕНИЯ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Скоординированная двигательная активность ЖКТ требует сложного взаимодействия различных типов клеток, включая тормозные и возбуждающие нейроны, глию, ГМК, иммунные клетки и интерстициальные клетки Кахаля (ИКК). ИКК генерируют медленные волны, устанавливая мембранный потенциал ГМК и являются механотрансдукторами. Фибробластоподобные клетки (ФПК, субэпителиальные

миофибробласты, или интерстициальные клетки с фибробластоподобной ультраструктурой) — химиотрансдукторы. Данные клетки еще обозначают как PDGFR α + cell — клетки с рецепторами тромбоцитарноподобного фактора роста типа α .

Оба типа PDGFR (α и β) экспрессируются в мезенхимальных клетках — общих предшественниках ИКК и продольных

ГМК. PDGFR β обнаружены преимущественно в перипитах ЖКТ. Вообще, PDGF и его рецепторы играют ключевую роль в органогенезе ЖКТ, в частности в морфогенезе ворсинок энтероцитов. Кроме того, двигательная активность пищевой трубки контролируется ФПК (рис.) [19].

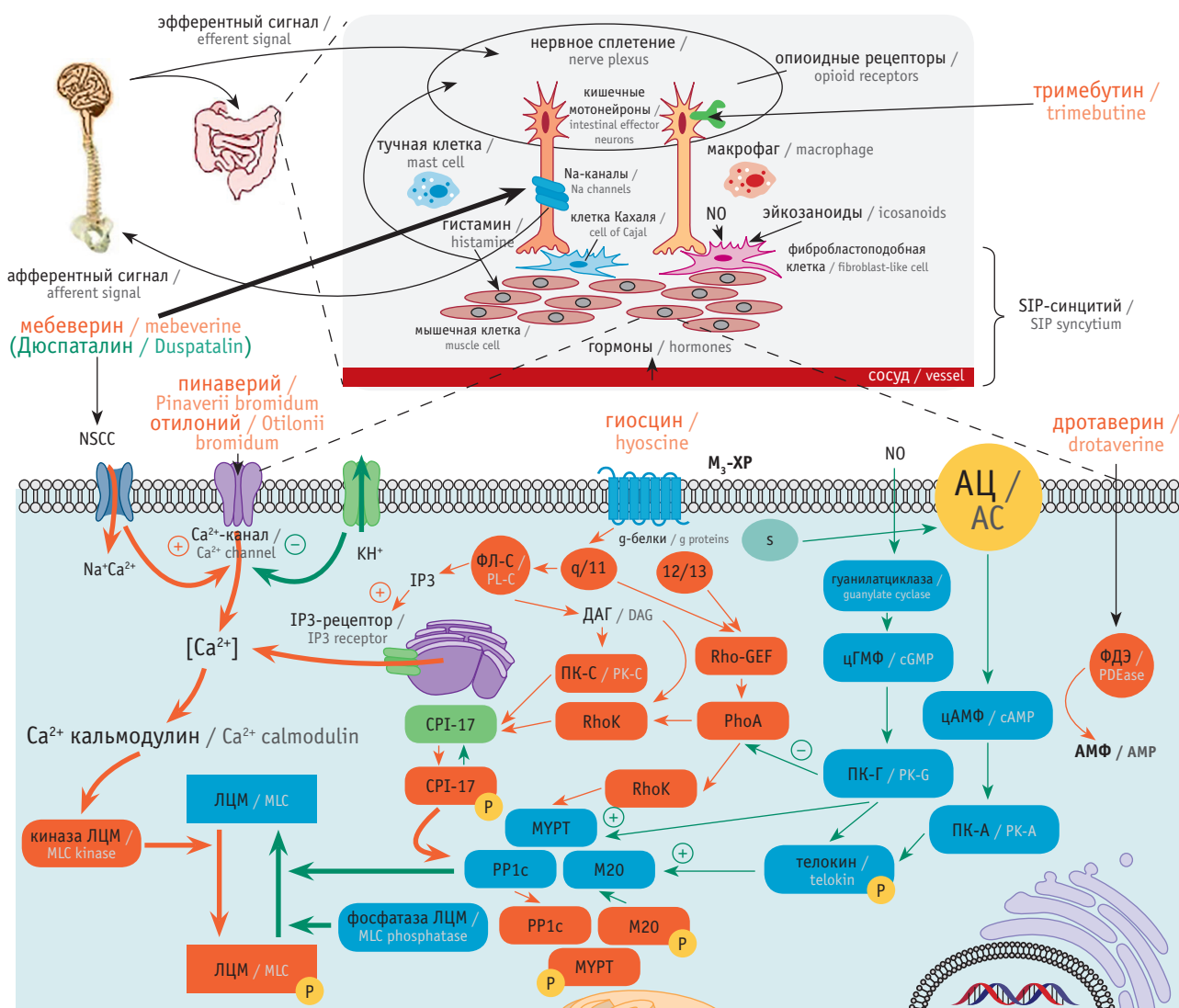
ГМК находятся в тесном контакте с клетками ИКК и ФПК, они образуют щелевые контакты с обоими классами

Рис. Мишени действия спазмолитиков (по работам [19, 21]). Пути, приводящие к усилению сокращения, изображены красными стрелками, а пути, связанные с уменьшением сокращения, показаны зелеными стрелками.

Примечание: АМФ — аденозинмонофосфат, АЦ — аденилатциклаза, ДАГ — диацилглицерин, ЛЦМ — легкая цепь миозина 20 кДа, M₃-ХР — M₃-холинорецепторы, ПК-А — цАМФ-зависимая протеинкиназа, ПК-Г — цГМФ-зависимая протеинкиназа, ПК-С — протеинкиназа С, ФЛ-С — фосфолипаза С β , ФДЭ — фосфодиэстераза, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, [Ca²⁺] — цитоплазматический Ca²⁺, IP₃ — инозитол-1,4,5-трифосфат, NO — оксид азота, NSCC — неселективные катионные каналы, SIP — синцитий нейроэффectorных клеток, состоящий из гладкомышечных клеток, интерстициальных клеток Кахаля и фибробластоподобных клеток

Fig. Targets for antispasmodic drugs [19, 21]). Paths resulting in enhanced contraction are marked with red arrows, while paths associated with reduced contraction are marked with green arrows.

Note. AMP = adenosine monophosphate; AC = adenylyl cyclase; DAG = diacylglycerol; MLC = myosin light chain 20 kDa; M₃-CR = M₃-cholinergic receptors; PK-A = cAMP-dependent protein kinase; PK-G = cGMP-dependent protein kinase; PK-C = protein kinase C; PL-C = phospholipase C β ; PDEase = phosphodiesterase; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; cGMP = cyclic guanosine monophosphate; [Ca²⁺] = cytoplasmic Ca²⁺; IP₃ = inositol-1,4,5-triphosphate; NO = nitrogen oxide; NSCC = non-selective cation channels; SIP = neuroeffector cell syncytium containing smooth muscle cells, interstitial cells of Cajal and fibroblast-like cells



интерстициальных клеток, создавая электрический синцитий (SIP-синцитий). Возбуждающие и тормозные энтеральные мотонейроны с клеточными телами в миентеральном сплетении иннервируют ИКК, ФПК и ГМК. Аfferентный сигнал направлен из кишечника в ганглии сплетений, ЦНС и вегетативные ганглии. Эfferентные сигналы из ЦНС поступают в ганглии кишечных сплетений. Гормоны, паракринные и иммунные факторы, продуцируемые тучными клетками и резидентными макрофагами, также влияют на двигательную активность.

Исследования регуляции ионных каналов в мышцах ЖКТ привели к общей гипотезе о том, что регуляция поступления Ca^{2+} в мышцы ЖКТ в первую очередь осуществляется за счет регуляции проводимости, отличной от каналов Ca^{2+} L-типа. В общем возбуждающие передатчики и гормоны увеличивают приток Na^+ через неселективные катионные каналы (см. рис.). В результате деполяризация и повышение амплитуды медленной волны повышают вероятность открытия каналов Ca^{2+} , а тормозящие лиганды — разных K^+ -каналов [20]. Стимуляция мускариновых рецепторов вызывает открытие неселективных катионных каналов в ГМК ЖКТ.

Хотя неселективные каналы проницаемы для Ca^{2+} , они проводят очень мало Ca^{2+} в физиологических ионных градиентах. Стимуляция тахикининовых рецепторов также активирует неселективную катионную проводимость. Неселективные катионные каналы почти одинаково проницаемы для Na^+ и K^+ . Поскольку мышечные клетки ЖКТ работают при потенциалах от отрицательных до 0 мВ, чистый ток через неселективные катионные каналы всегда направлен внутрь и переносит преимущественно ионы Na^+ . Вхождение Na^+ не имеет известного влияния на сократительный процесс, но деполяризация, вызванная проникновением положительного заряда, увеличивает вероятность открытия каналов Ca^{2+} . Появляется все больше свидетельств того, что нервные импульсы к мышечным компонентам ЖКТ частично опосредуются ИКК и ФПК.

Ca^{2+} , необходимый для сокращения, проникает в клетку через потенциал-зависимый Ca^{2+} -канал (VDCC) или, меньше, через неселективные катионные каналы (NSCC) (см. рис.). Пропускная способность VDCC увеличивается при деполяризации, вызванной открытием NSCC и притоком Na^+ или Ca^{2+} . Открытию VDCC препятствует активация K^+ -каналов, что используется большинством эндогенных ингибиторов сокращения.

Повышение уровня Ca^{2+} усиливается выходом Ca^{2+} из внутриклеточных депо (стимуляция рианодин-чувствительных каналов, IP₃-рецепторов в мембране саркоплазматического ретикулума). IP₃ синтезируется фосфолипазой C (PLC β) в ответ на стимуляцию метаболитных рецепторов, связанных с G-белком ($G\alpha_{q/11}$).

Ca^{2+} в комбинации с кальмодулином активирует киназу легких цепей миозина (MLCK), которая фосфорилирует MLC20, что необходимо для образования поперечных мостиков и сокращения. Фосфорилирование MLC20 уравновешивается действием фосфатазы (MLCP). Дефосфорилирование MLC20 снижает ее активность и приводит к расслаблению мышцы. Факторы, ингибирующие MLCP, увеличивают сокращение и, по сути, повышают чувствительность сократительного аппарата к Ca^{2+} . Обратное верно для факторов, активирующих MLCP.

Еще один уровень регуляции — Rho-киназа и протеинкиназа C, которые фосфорилируют CPI-17, в результате чего данный белок ингибирует каталитическую субъединицу MLCP (PP1c). Кроме того, Rho-киназа, фосфорилируя регуляторную субъединицу MLCP (MYPT) по T696 и T853,

обеспечивает торможение активности MLCP при неизменном фосфорилировании MLC20. Увеличение чувствительности к Ca^{2+} (и следовательно, усиление сокращения) происходит за счет активации рецепторов, связанных с $G\alpha_{q/11}$ (M_3 -холинорецепторов) или $G\alpha_{12/13}$, факторов регуляции обмена GDP-GTP (Rho-GEF), RhoA и активации Rho-киназы.

Циклические нуклеотиды снижают чувствительность к Ca^{2+} . Оксид азота, например, связывается с гуанилатциклазой и стимулирует ее работу с образованием циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). цГМФ активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу (PKG), которая фосфорилирует RhoA и снижает активацию Rho-киназы, тем самым уменьшая сенсбилизацию Ca^{2+} . PKG может фосфорилировать телокин (S13), который, в свою очередь, стимулирует MLCP.

Активация рецепторов, ассоциированных с $G\alpha_s$, стимулирует аденилатциклазу и продукцию ею циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), а уже PKA (цАМФ-зависимая протеинкиназа) может фосфорилировать телокин и увеличивать активность MLCP.

Спазмолитики — это группа препаратов разных фармакологических классов, различающихся по механизму и селективности действия.

*Классификация спазмолитиков
в зависимости от механизма действия*

1. Препараты косвенного (нейротропного) действия:
 - антихолинергические средства: неселективные — блокаторы M-холинорецепторов (атропин, гиосцин); селективные — блокатор M_1 -холинорецепторов пирензепин;
 - агонисты опиоидных рецепторов — тримебутин.
2. Препараты прямого (миотропного) действия:
 - неселективные — ингибиторы фосфодиэстеразы (дротаверин, аминофиллин); донаторы оксида азота — нитропруссид натрия, нитроглицерин; смешанный механизм — альверин;
 - селективные: блокаторы Ca^{2+} -каналов — отилония бромид, пинаверия бромид; блокаторы N^+ -каналов — мебеверин.

Согласно Римским критериям IV, для лечения абдоминальной боли у пациентов с СРК рекомендованы спазмолитики [22]. В отечественных рекомендациях в качестве спазмолитиков перечислены гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, мебеверин, и тримебутина малеат [23]. По данным многочисленных метаанализов [24], применение спазмолитиков оказалось полезным при СРК, однако о некоторых из них при детальном анализе и сравнении с плацебо выявлены противоречивые сведения. Тем не менее авторы работ заявляют, что накопленных качественных данных может быть недостаточно для демонстрации статистической разницы.

МЕБЕВЕРИН

Мебеверин гидрохлорид — миотропный спазмолитик, оказывающий прямое влияние на активность мышц кишечника. Он представляет собой производное гидроксибензамида, которое оказывает относительно специфическое действие на гладкомышечные клетки без антихолинергических побочных эффектов. Он напрямую блокирует натриевые каналы и ингибирует накопление внутриклеточного кальция, ограничивает выход K^+ из клетки и практически не всасывается в кровь, реализуя свои эффекты в кишечнике, что объясняет его высокую селективность к гладким мышцам ЖКТ [25]. Он в 3 раза эффективнее папаверина в подавлении перистальтического рефлекса подвздошной кишки в эксперименте [26].

Интересно, что местный анестетический эффект мебеверина в 2 раза сильнее, чем у прокаиона (Новокаиона), за счет блокирования потенциал-зависимых натриевых каналов [27]. При этом на фоне мощного местного анестезирующего действия мебеверин не вызывает каких-либо значительных центральных или периферических побочных эффектов в отличие от классических местных анестетиков (низкая биодоступность). Недавно S.M. Abdel-Hamid и соавт. исследовали местную анестезирующую эффективность мебеверина в составе перорального геля при различных болезненных состояниях полости рта (язвы слизистой) [28]. Мебеверин в составе мукоадгезивной буккальной таблетки обеспечивает анальгетическое действие при трансбуккальном применении более чем на 6 ч [29].

Мебеверин широко используется в качестве релаксанта для лечения желудочно-кишечных спазматических расстройств, таких как боли в животе, кишечные расстройства и дискомфорт в кишечнике.

Мебеверин стал средством лечения СРК еще в 1960-х годах. Большинство исследований проводили на оригинальном препарате Дюспаталин. В раннем исследовании A.M. Connell [30] внутривенное введение мебеверина снижало моторику сигмовидной кишки, особенно у гиперактивных субъектов, и оказывало меньшее влияние или не оказывало никакого эффекта у гипоактивных субъектов. В последующей части исследования мебеверин превосходил плацебо в каждой временной точке в течение 12 недель лечения у пациентов с СРК в отношении облегчения симптомов и улучшения общего самочувствия.

Что касается контроля симптомов при СРК, неплацебо-контролируемые исследования показали положительные результаты. Значительное улучшение наблюдалось через 6 недель лечения как конвенционной, так и с замедленным высвобождением формой Дюспаталина с минимальным количеством побочных эффектов [31]. При сравнении пинаверия бромидом с Дюспаталином у 91 пациента с СРК-Д улучшение общего самочувствия было одинаковым в обеих группах, частота ежедневных дефекаций заметно снизилась, а консистенция стула стала хорошо сформированной в обеих группах, при этом побочные эффекты не наблюдались [32].

В клиническом исследовании, сравнивающем эффекты рамосетрона, антагониста рецепторов 5-HT₃, с эффектами мебеверина у пациентов с СРК-Д, оба вида лечения были одинаково эффективны в уменьшении боли/дискомфорта в животе и urgentных позывов и нормализации формы и частоты стула по сравнению с исходными [33].

В метаанализе T. Roupaud и соавт., в основу которого легли 23 исследования общей популяции 1888 пациентов, продемонстрирована значимо большая эффективность спазмолитиков, в том числе мебеверина, в сравнении с таковой у плацебо [4].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании J. Voisson и соавт. показаны эффективность и безопасность длительных схем терапии с применением Дюспаталина. Препарат назначали на срок 12 месяцев, при этом не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, случая привыкания или синдрома отмены. Эти данные лишней раз доказывают эффективность препарата в терапии СРК, а также исключительную безопасность его даже при длительном использовании [34].

Возвращаясь к многофакторному патогенезу СРК, следует отметить, что монотерапией лечение СРК не ограничивается. Подключают не только несколько препаратов, но и другие методы. Так, например, в исследовании, проведенном

в Лондоне, персональные сеансы когнитивно-поведенческой терапии были полезны в дополнение к приему мебеверина, и эффект сохранялся в течение 6 месяцев после терапии: наблюдались и облегчение симптомов, и улучшение социальных и рабочих отношений [35].

Применение Дюспаталина, наряду с уменьшением интенсивности боли в животе, приводит к значимому росту качества жизни пациентов с различными вариантами СРК [36]. Мебеверин также обладает высоким профилем безопасности, его хорошо переносят больные при длительном применении [37].

Одной из важных характеристик мебеверина является отсутствие постспазмолитической гипотонии, и это несомненное достоинство данного лекарственного средства, поскольку позволяет проводить достаточно длительную курсовую терапию и избежать такого нежелательного явления, как гипомоторная констипация [38]. Этот эффект достигается тем, что мебеверин тормозит внутриклеточное депо кальция после стимуляции α_1 -адренорецепторов.

Доказано, что мебеверин (Дюспаталин) нормализует показатели двигательной активности кишечника у больных СРК, но не блокирует моторику полностью, в отличие от других спазмолитиков. У здоровых добровольцев применение мебеверина не изменяет двигательную функцию кишки.

ОТИЛОНИЯ БРОМИД

Бромид отилония плохо абсорбируется из ЖКТ из-за его четвертичной аммониевой структуры; он почти полностью выводится с калом. В экспериментальных исследованиях он накапливался в стенках ЖКТ после приема внутрь с минимальной системной абсорбцией. Его эффекты складываются из блокады кальциевых каналов L-типа, M-холинорецепторов и NK-2-тахикининовых рецепторов [39]. Антагонизмом отилония с M₃-холинорецепторами в клетках крипты толстой кишки человека объясняют антисекреторное действие у пациентов с СРК-Д. Кроме того, за счет антагонизма с тахикининовыми рецепторами отилоний снижает периферическую сенсорную афферентную передачу в ЦНС [40]. Следовательно, отилоний может быть эффективным в облегчении обоих основных симптомов СРК.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с 72 пациентами с СРК в Италии лечение 40 мг отилония бромидом 3 раза в день значительно уменьшило боль и вздутие живота, улучшило самочувствие, заметно увеличило болевой порог при растяжении сигмовидной кишки. Тем не менее эти результаты не отличались от результатов в группе плацебо [41]. Однако отилоний значительно снижал подвижность сигмовидной кишки при растяжении, в то время как в группе плацебо такого эффекта не наблюдали, что указывает на необходимость более крупных исследований, другой организации или более точного отбора пациентов.

Семь лет спустя в Италии были опубликованы результаты более крупного исследования, включавшего 375 пациентов с СРК, отобранных по критериям Дроссмана, когда был включен вводный период плацебо в течение 2 недель для исключения лиц с низкой комплаентностью или с быстро исчезающими симптомами [42].

После рандомизации больные получали 40 мг отилония бромидом или плацебо 3 раза в день в течение 15 недель, а их симптомы оценивали на 5-й, 10-й и 15-й неделе. Частота боли в животе снизилась в обеих группах со статистически значимой разницей в пользу отилония после 10 и 15 недель

лечения. Терапия была более успешной у пациентов, получавших отилоний. Показатели дефекации в группах не различались. Отилоний оказался более эффективным при лечении диареи, чем плацебо, но его действие не отличалось от эффекта плацебо при констипации.

В другом исследовании в течение 10 недель наблюдения после окончания лечения вероятность рецидива симптомов была значительно выше в группе плацебо, чем в группе отилония [43]. Это можно объяснить длительным присутствием отилония в стенке толстой кишки из-за его липофильных свойств. Наиболее частые побочные эффекты, такие как сухость во рту и тошнота/головокружение, зарегистрированные и в предыдущих исследованиях, вызваны периферическим и центральным мускариновым антагонизмом соответственно.

ПИНАВЕРИЯ БРОМИД

Бромид пинаверия также является четвертичным аммониевым соединением, поэтому плохо всасывается и оказывает преимущественное действие на ЖКТ, мало влияя на сердечно-сосудистую систему [40].

Пинаверия бромид — селективный блокатор α_1 -субъединицы кальциевых каналов L-типа. Его эффект аналогичен действию блокаторов кальциевых каналов L-типа — нитрендипину и дилтиазему. Кроме кальциевых каналов, он блокирует холинорецепторы (предупреждает возбуждающее действие ацетилхолина в эксперименте) [44].

При воспалении энтероцитов пинаверий более выражено ингибирует кальциевые каналы, чем никардипин и дилтиазем [45]. В отличие от стандартных антагонистов кальция, пинаверия бромид в терапевтических дозах не вызывает нежелательные сердечно-сосудистые эффекты. Это обусловлено очень низким уровнем его системной абсорбции, преимущественно гепатобилиарной экскрецией и высокой тропностью к L-типу кальциевых каналов миоцитов толстой кишки [6].

Пинаверия бромид имеет длительную историю использования для лечения функциональных расстройств кишечника. В пилотном исследовании, проведенном у 12 пациентов с СРК, перистальтику толстой кишки оценивали до и после 10 дней лечения пинаверином в дозе 50 мг 3 раза в день с помощью поверхностной электромиографии в течение 2 ч натощак и 2 ч постпрандиального периода после стандартного приема пищи. Основные симптомы, такие как боль в животе, вздутие живота и изменение режима работы кишечника, начали купироваться на 4-й день лечения. Патологические паттерны моторики толстой кишки (а именно повышенная частота и амплитуда сокращений, аритмия двигательной активности), которые были особенно выражены после приема пищи, уменьшились через 10 дней лечения.

Клиническая эффективность пинаверия бромиды также оценена у 1677 пациентов с СРК, получавших его в сочетании с симетиконом [46]. Результаты показали нормализацию частоты и постоянства стула у пациентов с СРК-3, СРК-Д и СРК-СМ; кроме того, значительно уменьшились интенсивность боли и вздутие живота.

При сравнении пинаверия с бромидом отилония при СРК оба препарата были одинаково полезны для уменьшения интенсивности боли и регулирования перистальтики кишечника, но отилоний превосходил пинаверий в снижении частоты боли [47]. Побочные эффекты оказались одинаковыми в обеих группах. Использование пинаверия в целом считается безопасным. Однако препарат не лицензирован для применения у беременных.

ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИД

Гиосцина бутилбромид является производным гиосцина, получаемым из листьев дерева Дубоизия (*Duboisia*), другое название — скополамина-N-бутилбромид.

Гиосцин — это четвертичное аммониевое соединение, которое сохраняет полярность независимо от pH среды. В связи с этим при приеме внутрь происходит лишь частичная абсорбция (8%), и системная биодоступность составляет около 1%. Несмотря на низкие уровни в крови сразу после введения, гиосцин и/или его метаболиты обнаруживаются в местах действия. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и обладает низким связыванием с белками плазмы. Метаболизм осуществляется в основном путем гидролиза эфирной связи. После приема внутрь экскреция препарата происходит с калом и мочой.

Недавно показано, что гиосцин, кроме неселективной блокады мускариновых холинорецепторов, вызывает блокаду никотиновых рецепторов *in vitro*. Если такой эффект имеет место и *in vivo*, он может вносить свой вклад в известный механизм спазмолитического действия препарата [48].

Гиосцин блокирует M-холинорецепторы гладких мышц и секреторных желез. На этом базируются и основной, и побочные эффекты гиосцина. В итоге он снижает моторику ЖКТ и мочеполового тракта, что используется в клинической практике.

Наиболее распространенные побочные эффекты гиосцина: кожные реакции (крапивница, сыпь, эритема, зуд) и другие виды гиперчувствительности, тахикардия, сухость во рту, задержка мочи. Применение гиосцина противопоказано при миастении и мегаколоне/болезни Гиршпрунга. Кроме того, его не следует назначать парентерально пациентам с некомпенсированной закрытоугольной глаукомой, при тахикардии; гипертрофии простаты с задержкой мочи; при механическом стенозе ЖКТ.

ТРИМЕБУТИН

Тримебутин — агонист опиатных рецепторов, действуя на опиоидные рецепторы автономной нервной системы и миоциты кишечника, регулирует его перистальтику. Препарат нормализует висцеральную чувствительность, тем самым обеспечивает анальгетический эффект и снижение интенсивности боли при СРК.

Он быстро всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч. Биодоступность — около 4–6%. В незначительной степени проникает через плацентарный барьер. Биотрансформируется в печени и выводится с мочой, преимущественно в виде метаболитов. Период полувыведения — около 12 ч.

Стоит помнить, что тримебутин может вызывать ряд нежелательных эффектов со стороны разных систем органов, например повышение тонуса гладких мышц ЖКТ, частое проявление — спазм сфинктера Одди [49], что ограничивает применение препарата у пациентов с билиарной патологией. Еще одно нежелательное явление — нарушения менструального цикла, которые, по-видимому, связаны со способностью опиоидных агонистов нарушать секрецию гонадотропных гормонов [50]. Таким образом, следует оценивать пользу и риск назначения агонистов опиоидных рецепторов, особенно у женщин.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

В текущих рекомендациях Канадской ассоциации гастроэнтерологов для симптоматического лечения СРК предложено использовать спазмолитики, некоторые антидепрессанты,

элюксадолин, любипростон и линаклотид [51]. В качестве спазмолитиков авторы предлагают назначать пациентам с СРК дицикломин, гиосцин, пинаверий. Необходимо отметить, что данная рекомендация носит условный характер и имеет доказательств очень низкого качества [51]. Для этого Консенсуса использованы систематический обзор и метаанализ [52], а также три исследования, в общей сложности 26 рандомизированных контролируемых исследований (n = 2811).

Качество испытаний в целом было низким, большинство из них имели небольшой размер выборки и высокий риск систематической ошибки. В большинстве исследований использованы критерии, определенные автором, для диагностики СРК. В большинстве работ не учитывались различия между пациентами с СРК разных типов. В них оценивали в общей сложности 13 различных спазмолитиков, и общая спазмолитическая терапия значительно превосходила плацебо (ОР симптомов СРК равен 0,65; 95%-ный ДИ: 0,56–0,76; p < 0,00001; NNT = 5; 95%-ный ДИ: 4–8).

Кроме того, исследования были очень неоднородными. Субанализ эффективности отдельных спазмолитиков продемонстрировал значительные преимущества по сравнению с плацебо у отилопия (5 исследований; ОР СРК = 0,70; 95%-ный ДИ: 0,54–0,90; p = 0,005; NNT = 5; 95%-ный ДИ: 4–11), пинаверия бромид (4 исследования; ОР = 0,56; 95%-ный ДИ: 0,38–0,82; p = 0,003; NNT = 4; 95%-ный ДИ: 3–6), гиосцина бромид (3 исследования; ОР = 0,63; 95%-ный ДИ: 0,51–0,78; p < 0,0001; NNT = 3; 95%-ный ДИ: 2–25), циметропия бромид (3 исследования, ОР = 0,38; 95%-ный ДИ: 0,20–0,71; p = 0,002; NNT = 3; 95%-ный ДИ: 2–12,5), дротаверина (2 исследования; ОР = 0,31; 95%-ный ДИ: 0,19–0,50; p < 0,00001; NNT = 2; 95%-ный ДИ: 2–3) и дицикломина (дицикловерина) гидрохлорида (1 исследование, ОР = 0,65; 95%-ный ДИ: 0,45–0,95; p = 0,02; NNT = 4; 95%-ный ДИ: 2–25). Тримебутин (3 исследования), мебеверин, пирензепин, альверин, роциверин, прифиния бромид и пропинокс (по 1 исследованию) не оказали статистически значимого влияния на симптомы СРК.

Данные о нежелательных явлениях были предоставлены в 17 рандомизированных контролируемых исследованиях. Суммарная их частота оказалась значительно выше у пациентов, принимавших спазмолитики, чем у получавших плацебо (15,3% против 9,5%; ОР = 1,60; 95%-ный ДИ: 1,15–2,21;

NNH = 22; 95%-ный ДИ: 12–200). Наиболее частыми побочными эффектами стали сухость во рту, головокружение и помутнение зрения. Ни в одной из групп лечения ни в одном из испытаний не сообщалось о серьезных побочных эффектах.

Таким образом, из четырех спазмолитиков, доступных в Канаде, гиосцин, пинаверий и дицикломин (дицикловерин) оказались эффективными, а тримебутин нет. В свете того факта, что доказательства были очень слабыми, а также из-за потенциальной возможности возникновения антихолинергических побочных эффектов и более высокого качества доказательств для альтернативных методов лечения консенсусная группа предположила, что спазмолитики следует использовать у пациентов, у которых другие методы лечения не дали эффекта.

В отечественных рекомендациях [53] при сравнительной оценке препаратов отмечена высокая эффективность гиосцина бутилбромида и пинаверия бромид (NNT = 3). Кроме того, согласно результатам отдельных исследований, применение некоторых спазмолитиков (например, мебеверина) уменьшает интенсивность боли в животе и значительно повышает качество жизни пациентов с различными вариантами СРК. Мебеверин также обладает высоким профилем безопасности, его хорошо переносят больные при длительном приеме.

По мнению отечественных гастроэнтерологов, выбор спазмолитика должен основываться на механизмах развития тех симптомов СРК, которые доминируют у конкретного пациента. Поскольку в формировании висцеральной гиперчувствительности у больных СРК с преобладанием диареи наибольшее значение имеют процессы, связанные с холинергической системой, препараты из группы М-холиноблокаторов наиболее эффективны именно при такой форме СРК.

При СРК с преобладанием боли и метеоризма висцеральная гиперчувствительность скорее всего связана с дисфункцией внутри- и внеклеточного кальциевого обмена, поэтому у таких пациентов наиболее эффективны блокаторы кальциевых каналов (пинаверия бромид). А патогенез висцеральной гиперчувствительности при СРК с преобладанием запора связан с нарушением натриевого обмена на клеточном уровне, поэтому в таких случаях более эффективен препарат из группы блокаторов Na-каналов (мебеверин) [54].

Безопасность различных лекарственных средств представлена в *таблице*.

Таблица / Table

Безопасность различных препаратов для лечения синдрома раздраженного кишечника
Safety of various drugs in therapy of irritable bowel syndrome

Спазмолитики / Antispasmodic drugs	Межлекарственное взаимодействие / Drug-drug interaction	Побочные эффекты / Side effects
М-холиноблокаторы (Отилопия бромид) / M-cholinoblockers (Otilonii bromidum)	Ослабляют действие М-холиномиметиков и антихолинэстеразных препаратов, усиливают действие трициклических антидепрессантов, барбитуратов, блокаторов ганглиев, антигистаминных препаратов. При приеме клонидина, ингибиторов моноаминоксидазы существует риск сердечных аритмий и нарушений проводимости / Inhibits effect of M-cholinomimetics and anticholinesterase agents; potentiates tricyclics, barbiturates, ganglia blockers, antihistamines. When using clonidine, monoamine oxidase inhibitors there is a risk of cardiac arrhythmia and conduction defects	Нечеткость зрения, тахикардия, сухость во рту, задержка мочи, запоры и сонливость. У пожилых пациентов с хроническим атоническим запором М-холинолитики повышают риск кишечной непроходимости. Применение М-холинолитиков при хронических заболеваниях легких может вызвать сгущение секрета и увеличение степени бронхиальной обструкции. У мужчин возможно снижение потенции / Blurred vision, tachycardia, dry mouth, urine retention, constipation, and drowsiness. In elderly patients with chronic hypokinetic constipation, M-anticholinergic drugs increase the risk of intestinal obstruction. Use of M-anticholinergic drugs in chronic respiratory diseases can cause discharge thickening and bronchial obstruction aggravation. In male patients, can cause problems with sexual vigor

Спазмолитики / Antispasmodic drugs	Межлекарственное взаимодействие / Drug-drug interaction	Побочные эффекты / Side effects
Блокаторы Na ⁺ -каналов (Дюспаталин) / Na ⁺ channel blockers (Duspatalin)	Не отмечено / N/a	Аллергические реакции и сыпь / Allergic reactions and rash
Блокаторы Ca ²⁺ -каналов (Гиосцина бутилбромид) / Ca ²⁺ channel blockers	В зависимости от препарата / Depends on the drug	Тошнота и заложенность носа; отеки, обстипация / Nausea and nasal congestion; oedema, constipation
Агонисты опиоидных рецепторов (тримебутин) / trimebutine	Выраженно ингибирует цитохромы P450 3A4, 2D6 [50] / Marked inhibition of P450 3A4, 2D6 cytochromes [50]	Сухость во рту, диарея, диспепсия, тошнота, запор, сонливость, усталость, головокружение, нарушения сердечного ритма [55], спазм сфинктера Одди [56], нарушения менструального цикла, болезненное увеличение молочных желез [49], задержка мочи / Dry mouth, diarrhea, dyspepsia, nausea, constipation, drowsiness, fatigue, dizziness, heart rhythm disorders [55], spasm of sphincter of Oddi [56], menstrual disorders, painful breast augmentation [49], urine retention

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффекты спазмолитиков в снижении боли при терапии синдрома раздраженного кишечника (СРК) основаны на их способности прямо или косвенно ингибировать приток кальция в гладкомышечные клетки. Кроме того, мебеверин, блокируя натриевые каналы (анестетический эффект), и тилоний могут оказывать прямое ингибирующее действие на первичные сенсорные афференты, снижая гиперчувствительность, которая является общим признаком СРК.

Тилоний, пинаверий и мебеверин действуют в основном локально, без выраженных системных эффектов. Тем не менее принципиальным отличием мебеверина (Дюспаталина) является способность нормализовать показатели двигательной активности кишечника у больных СРК, не подавляя моторику полностью. Кроме того, отсутствие у него способности блокировать М-холинорецепторы и стимулировать опиоид-

ные рецепторы дает дополнительные преимущества в повышении качества жизни пациентов.

Антихолинергические побочные эффекты некоторых спазмолитиков (сухость во рту, тахикардия, головокружение, нарушение зрения, констипация, задержка мочи и др.) могут быть выражены незначительно, однако возникают достаточно часто и, безусловно, снижают качество жизни пациентов из-за вынужденной длительности приема препаратов. Активация опиоидных рецепторов потенциально может вызывать местные отрицательные реакции (спазм сфинктера Одди) и системные — нарушение синтеза гонадотропинов и др. Отсутствие перечисленных побочных эффектов и потенциальных рисков у мебеверина объясняет отличный профиль его безопасности.

Таким образом, мебеверин (Дюспаталин) полностью соответствует современным требованиям к лечению СРК и подходит для длительной курсовой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10(7): 712–21.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
- Agréus L., Svärdsudd K., Talley N.J. et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96(10): 2905–14. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04680.x
- Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A. et al. Role of anti-spasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(20): 6031–43. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6031
- Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15(3): 355–61. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x
- Guilera M., Balboa A., Mearin F. Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100(5): 1174–84. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40674.x
- Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Клинико-фармакологические аспекты терапии спастической абдоминальной боли. *Медицинский совет.* 2014; 13: 34–9. [Simanenkov V.I., Lutaenko E.A. Clinico-pharmacological aspects of treatment of spastic abdominal pain. *Medical Council.* 2014; 13: 34–9. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-13-34-39
- Fichna J., Storr M.A. Brain-gut interactions in IBS. *Front. Pharmacol.* 2012; 3: 127. DOI: 10.3389/fphar.2012.00127
- Bouin M., Plourde V., Boivin M. et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology.* 2002; 122(7): 1771–7. DOI: 10.1053/gast.2002.33601
- Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Абдоминальные боли: этиология, патогенез, диагностика, врачебная тактика. *Практикующий врач.* 2002; 1: 39–41. [Grigoriev P.Ya., Yakovenko E.P. Abdominal pain: aetiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Praktikuyushchiy vrach.* 2002; 1: 39–41. (in Russian)]

- Gecse K., Róka R., Ferrier L. et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut.* 2008; 57(5): 591–9. DOI: 10.1136/gut.2007.140210
- Annaházi A., Ferrier L., Bézirard V. et al. Luminal cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in constipation-predominant IBS. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108(8): 1322–31. DOI: 10.1038/ajg.2013.152
- Ahn J.Y., Lee K.H., Choi C.H. et al. Colonic mucosal immune activity in irritable bowel syndrome: comparison with healthy controls and patients with ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 2014; 59(5): 1001–11. DOI: 10.1007/s10620-013-2930-4
- Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004; 126(3): 693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055
- Dunlop S.P., Jenkins D., Neal K.R. et al. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology.* 2003; 125(6): 1651–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.09.028
- Kanazawa M., Palsson O.S., Thiwan S.I. et al. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103(10): 2550–61. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x
- Lind C.D. Motility disorders in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1991; 20(2): 279–95.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология спазмолитических средств, применяющихся в гастроэнтерологии. *Здоров'я України 21 сторіччя.* Липень 2019 р; 13–14 (458–459). URL: <https://health-ua.com/article/43528-klinicheskaya-farmakologiya-spazmoliticheskikh-sredstv-primenyayushihsva-vga> (дата обращения — 15.04.2021). [Belovol A.N., Knyazkova I.I. Clinical pharmacology of antispasmodic drugs used in gastroenterology. *Health in Ukraine in 21st century.* June 2019 p; 13–14

- (458–459). URL: <https://health-ua.com/article/43528-klinicheskaya-farmakologiya-spazmoliticheskikh-sredstv-primenyayushih-sya-v-ga> (Accessed April 15, 2021). (in Russian)]
18. Васильев Ю.В. Синдром раздраженного кишечника: современные аспекты диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2014; 4: 72–7. [Vasilyev Y.V. Irritable bowel syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. *Medical Council*. 2014; 4: 72–7. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-4-72-77
 19. Grover M., Bernard C.E., Pasricha P.J. et al. Platelet-derived growth factor receptor α (PDGFR α)-expressing “fibroblast-like cells” in diabetic and idiopathic gastroparesis of humans. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 24(9): 844–52. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01944.x
 20. Sanders K.M. Postjunctional electrical mechanisms of enteric neurotransmission. *Gut*. 2000; 47(suppl.4): iv23–5; discussion iv26. DOI: 10.1136/gut.47.suppl.4.iv23
 21. Sanders K.M., Koh S.D., Ro S. et al. Regulation of gastrointestinal motility-insights from smooth muscle biology. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9(11): 633–45. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.168
 22. Yarandi S.S., Christie J. Functional dyspepsia in review: pathophysiology and challenges in the diagnosis and management due to coexisting gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; 2013: 351086. DOI: 10.1155/2013/351086
 23. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25(4): 71–80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A. et al. Management of abdominal pain: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015; 25(4): 71–80. (in Russian)]
 24. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A. et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2012; 77(2): 82–90. DOI: 10.1016/j.rgmx.2012.04.002
 25. Greenslade F.C., Scott C.K., Newquist K.L. et al. Heterogeneity of biochemical actions among vasodilators. *J. Pharm. Sci.* 1982; 71(1): 94–100. DOI: 10.1002/jps.2600710123
 26. Lindner A., Selzer H., Claassen V. et al. Pharmacological properties of mebeverine, a smooth-muscle relaxant. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1963; 145: 378–95.
 27. Den Hertog A., Van den Akker J. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres. *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 139(3): 353–5. DOI: 10.1016/0014-2999(87)90594-2
 28. Abdel-Hamid S.M., Abdel-Hady S.E., El-Shamy A.H. et al. A novel formulation for mebeverine hydrochloride. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2007; 33(10): 1078–89. DOI: 10.1080/03639040601180069
 29. Abd Elhady S.S., Mortada N.D., Awad G.A.S. et al. Development of in situ gelling and mucoadhesive mebeverine hydrochloride solution for rectal administration. *J. Saudi Pharm. Soc.* 2003; 11(4): 159–71.
 30. Connell A.M. Physiological and clinical assessment of the effect of the musculotropic agent mebeverine on the human colon. *Br. Med. J.* 1965; 2(5466): 848–51. DOI: 10.1136/bmj.2.5466.848
 31. Van Outryve M., Mayeur S., Meeus M.A. et al. A double-blind crossover comparison study of the safety and efficacy of mebeverine with mebeverine sustained release in the treatment of irritable bowel syndrome. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1995; 20(5): 277–82. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1995.tb00663.x
 32. Lu C.L., Chen C.Y., Chang F.Y. et al. Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15(8): 925–30. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02230.x
 33. Lee K.J., Kim N.Y., Kwon J.K. et al. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 23(12): 1098–104. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01771.x
 34. Boisson J., Coudert Ph., Dupuis J. et al. Tolérance de la mébévérine à long terme. *Act. Ther.* 1987; 16: 289–92.
 35. Kennedy T., Jones R., Darnley S. et al. Cognitive behaviour therapy in addition to antispasmodic treatment for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial. *BMJ*. 2005; 331(7514): 435. DOI: 10.1136/bmj.38545.505764.06
 36. Menees S.B., Maneerattannaporn M., Kim H.M. et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107(1): 28–35; quiz 36. DOI: 10.1038/ajg.2011.355
 37. Müller-Lissner S.A., Kaatz V., Brandt W. et al. The perceived effect of various foods and beverages on stool consistency. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 17(1): 109–12. DOI: 10.1097/00042737-200501000-00020
 38. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Роль моторных нарушений в механизме формирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений. *Вопросы терапии. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium medicum*. 2011; 1: 98–101. [Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V. et al. Motility Disorders and Mechanisms of Clinical Symptoms of Irritable Bowel Syndrome (IBS) and IBS-like Disorders. *Management. Gastroenterology. Attachment to Consilium medicum*. 2011; 1: 98–101. (in Russian)]
 39. Evangelista S., Giachetti A., Chapelain B. et al. Receptor binding profile of Otilonium bromide. *Pharmacol. Res.* 1998; 38(2): 111–17. DOI: 10.1006/phrs.1998.0340
 40. Evangelista S. Quaternary ammonium derivatives as spasmolytics for irritable bowel syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10(28): 3561–8. DOI: 10.2174/1381612043382972
 41. Baldi F., Longanesi A., Blasi A. et al. Clinical and functional evaluation of the efficacy of otilonium bromide: a multicenter study in Italy. *Ital J. Gastroenterol.* 1991; 23(8 suppl.1): S60–3.
 42. Battaglia G., Morselli-Labate A.M., Camarri E. et al. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12(10): 1003–10. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00397.x
 43. Boeckxstaens G., Corazzari E.S., Mearin F. et al. IBS and the role of otilonium bromide. *Int. J. Colorectal Dis.* 2013; 28(3): 295–304. DOI: 10.1007/s00384-012-1598-0
 44. Baumgartner A., Drack E., Halter F. et al. Effects of pinaverium bromide and verapamil on the motility of the rat isolated colon. *Br. J. Pharmacol.* 1985; 86(1): 89–94. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1985.tb09438.x
 45. Dai Y., Liu J.X., Li J.X. et al. Effect of pinaverium bromide on stress-induced colonic smooth muscle contractility disorder in rats. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9(3): 557–61. DOI: 10.3748/wjg.v9.i3.557
 46. López-Alvarenga J.C., Sobrino-Cossío S., Remes-Troche J.M. et al. Polar vectors as a method for evaluating the effectiveness of irritable bowel syndrome treatments: an analysis with pinaverium bromide 100 mg plus simethicone 300 mg po bid. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2013; 78(1): 21–7. DOI: 10.1016/j.rgmx.2012.10.003
 47. Defrance P., Casini A. A comparison of the action of otilonium bromide and pinaverium bromide: study conducted under clinical control. *Ital J. Gastroenterol.* 1991; 23(8 suppl.1): S64–6.
 48. Weiser T., Just S. Hyoscine butylbromide potently blocks human nicotinic acetylcholine receptors in SH-SY5Y cells. *Neurosci. Lett.* 2009; 450(3): 258–61. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.12.004
 49. Wylot B., Tworuz K., Okrasa S. The effects of mu-, delta- and kappa-opioid receptor activation on luteinizing and follicle-stimulating hormone secretion from porcine pituitary cells. *J. Physiol. Pharmacol.* 2013; 64(4): 505–11.
 50. Iwase M., Nishimura Y., Kurata N. et al. Inhibitory effects of gastrointestinal drugs on CYP activities in human liver microsomes. *Biol. Pharm. Bull.* 2017; 40(10): 1654–60. DOI: 10.1248/bpb.b17-00118
 51. Moayyedi P., Andrews Ch.N., MacQueen G. et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical practice guideline for the management of irritable bowel syndrome (IBS). *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* 2019; 2(1): 6–29. DOI: 10.1093/jcag/gwy071
 52. Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; 337: a2313. DOI: 10.1136/bmj.a2313
 53. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации проктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(5): 76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27(5): 76–93. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
 54. Макачук П.А., Халиф И.Л., Михайлова Т.Л. и др. Динамика показателей висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002; 18(1): 45–51. [Makarchuk P.A., Khalif I.L., Mikhaylova T.L. et al. Changes of visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome at antispasmodics treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2002; 18(1): 45–51. (in Russian)]
 55. Schiariti M., Saladini A., Placanica A. et al. QT interval prolongation and atypical proarrhythmia: monomorphic ventricular tachycardia with trimebutine. *Open Pharmacol. J.* 2009; 3(1): 32–6. DOI: 10.2174/187414360903010032
 56. Li C., Qian W., Hou X. Effect of four medications associated with gastrointestinal motility on Oddi sphincter in the rabbit. *Pancreatology*. 2009; 9(5): 615–20. DOI: 10.1159/000212095

Поступила / Received: 26.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 13.04.2021

Активность дисахаридаз в норме и у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника

Е.А. Кондрашова¹, А.И. Парфёнов²

¹ ООО «Клинический госпиталь на Яузе»; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: показать значение изменений активности дисахаридаз в этиологии и патогенезе функциональных заболеваний кишечника (ФЗК).

Основные положения. В середине прошлого века российские ученые установили, что причиной заболеваний тонкой кишки может быть нарушение мембранного пищеварения (МП). В настоящее время отмечено, что под маской синдрома раздраженного кишечника и других ФЗК может скрываться энтеропатия с нарушением МП.

Заключение. Определение активности дисахаридаз в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки считается методом выбора диагностики энтеропатии с нарушением МП. Данные об активности дисахаридаз в подвздошной кишке не встречаются в литературе. Предполагается, что исследование дисахаридаз в дистальном отделе тонкой кишки может иметь дополнительное диагностическое значение при обследовании пациентов с ФЗК. Полученная информация позволит предложить современную концепцию этиологии, патогенеза, клинических вариантов течения, диагностики и лечения нарушения МП — дисахаридазной недостаточности.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, дисахаридазы, мембранное пищеварение, А.М. Уголев, методика Далквиста, диета FODMAP, ребамипид, пробиотики.

Вклад авторов: Парфёнов А.И. — постановка цели обзора, анализ данных литературы, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Кондрашова Е.А.— поиск и анализ литературных данных, подготовка обзора к печати.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кондрашова Е.А., Парфёнов А.И. Активность дисахаридаз в норме и у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-55-60

Normal Disaccharidase Activity and Disaccharidase Activity in Patients with Functional Enteropathies

Е.А. Kondrashova¹, А.И. Parfenov²

¹ Clinical Hospital on Yauza LLC; 15/1 Volochaevskaya Str., Moscow, Russian Federation 111033

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Centre of Moscow Department of Public Health; 86 Enthusiasts shosse, Moscow, Russian Federation 111123

ABSTRACT

Objective of the Review: To demonstrate the role of changes in disaccharidase activity in aetiology and pathogenesis of functional enteropathies (FEP).

Key Points. In mid-20th century, Russian scientists found out that jejunum diseases can be caused by impaired membrane digestion (MD). Not it is known that irritable bowel syndrome and other FEPs can mask enteropathies with impaired MD.

Conclusion. Measurements of disaccharidase activity in duodenum mucosa are a method of choice in diagnosing enteropathies with impaired MD. The information on disaccharidase activity in ileum have not been described in any references. It is assumed that disaccharidase measurements in distal jejunum can be of extra diagnostic significance in examination of patients with FEP. Available information will make it possible to propose an up-to-date concept of aetiology, pathogenesis, clinical course, diagnosis and management of disaccharidase deficiency. **Keywords:** irritable bowel syndrome, disaccharidases, membrane digestion, A. M. Ugolev, Dahlquist method, FODMAP diet, Rebamipide, probiotics.

Contributions: Parfenov, A.I. — objective of the review; analysis of references; review of critically important material; corrections of the article; approval of the manuscript for publication; Kondrashova, E.A. — search for and analysis of references; preparation for publishing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kondrashova E.A., Parfenov A.I. Normal Disaccharidase Activity and Disaccharidase Activity in Patients with Functional Enteropathies. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-55-60

Кондрашова Елена Александровна (**автор для переписки**) — врач гастроэнтеролог-эндоскопист ООО «Клинический госпиталь на Яузе». 111033, Россия, г. Москва, ул. Волочаевская, д. 15, кор. 1. E-mail: kondrashova@yamed.ru
Парфёнов Асфольд Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. eLIBRARY SPIN: 5142-3632. E-mail: asfold@mail.ru



Обзор



Review

Распространенность функциональных заболеваний кишечника (ФЗК), в частности синдрома раздраженного кишечника (СРК), во взрослой популяции достигает в среднем 11,2% (95%-ный ДИ: 9,8–12,8%) [1].

Факторами риска СРК являются женский пол, возраст $32,8 \pm 9,5$ года и предшествующие желудочно-кишечные инфекции [2–4]. Наиболее частые клинические проявления СРК — боль в животе разной степени интенсивности и сопряженные с ней нарушения стула. Клиническое многообразие СРК связано с дискинезией ЖКТ, воспалением, висцеральной гиперчувствительностью и изменениями кишечной микробиоты [5].

В материалах Римского консенсуса IV (2016) подтверждено положение, что ФЗК возникают в результате сложных влияний ЦНС, измененной кишечной микрофлоры и иммунной системы на висцеральную чувствительность и двигательную функцию кишечника [6].

В последние годы стали появляться сведения о связи СРК с мальабсорбцией углеводов [7]. D.H. Alpers показал, что у 45% пациентов с СРК имеется непереносимость лактозы [8]. По данным S.A. Hackenmueller и соавт., у 45% мужчин снижена активность дисахаридаз [9]. Недавно установлено, что под маской СРК часто скрываются энтеропатии с дисахаридазной недостаточностью [10].

Дефицит дисахаридаз может быть врожденным или приобретенным. На их активность влияют многие лекарственные препараты, применяемые в клинике внутренних болезней [11].

Недостаточность лактазы является наиболее распространенным дефицитом дисахаридаз во всем мире. Врожденная недостаточность лактазы клинически проявляется уже в раннем возрасте [12]. Механизм, который приводит к возникновению дефицита лактазы у взрослых, до сих пор остается неясным. Это может быть приобретенное состояние после перенесенных воспалительных заболеваний или врожденное, обусловленное полиморфизмом гена [13]. Высокая частота дефицита лактазы также может ассоциироваться с этническими особенностями, например дефицит лактазы встречается у четверти афроамериканцев. В недавнем систематическом обзоре частота встречаемости непереносимости лактозы в Восточной Европе, России и бывших советских республиках составила 47% [13].

В литературе нередко упоминается о врожденном дефиците сахаразы-изомальтазы, который возникает на фоне 26 различных мутаций и выявляется с помощью генетического тестирования [13]. Дефицит сахаразы-изомальтазы встречается у 1 из 5000 человек европейского происхождения, однако в коренных популяциях Гренландии, Аляски и Канады он считается гораздо более распространенным — примерно 1 из 20 человек [13].

В начале 1960 гг. член-корреспондент АН СССР А.М. Уголев (Институт физиологии имени И.П. Павлова АН СССР) впервые обнаружил, что заключительная стадия расщепления углеводов происходит под влиянием фиксированных ферментов, находящихся на апикальной поверхности клеток тонкой кишки (ТК) [14]. Расположение ферментов на мембране энтероцитов обеспечивает поэтапное переваривание и всасывание нутриентов, подобно конвейеру. Открытие мембранного пищеварения (МП) стало одним из крупных достижений в мировой физиологии и гастроэнтерологии [15]. А.М. Уголев первым обратил внимание на то, что нарушение МП необходимо учитывать при диагностике и лечении заболеваний пищеварительной системы [14].

ФИЗИОЛОГИЯ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Углеводы поступают в организм человека вместе с пищей в виде моносахаридов, дисахаридов, олигосахаридов или полисахаридов. Во время транзита углеводов через верхние отделы ЖКТ они подвергаются полостному пищеварению и расщеплению до олигомеров. Известно, что слизистая оболочка ТК (СОТК), где происходит всасывание веществ, непроницаема для дисахаридов, поэтому им необходим предварительный ферментативный гидролиз [9], который осуществляется благодаря активным энзимным центрам, расположенным в плазмолемме щеточной каймы апикальной части энтероцитов.

МП объединяет процессы полостного пищеварения и всасывания, что облегчает проникновение расщепленных продуктов в гуморальную среду. Оно происходит в области микроворсинок, которые расположены на апикальной части эпителиальных клеток СОТК и представляют собой многочисленные мельчайшие выросты цитоплазматической мембраны — щеточную кайму.

В ТК ферменты щеточной каймы гидролизуют углеводы до моносахаридов, которые абсорбируются различными системами переносчиков [16]. Часть олигомеров адсорбируются из полости ТК и связываются с гликокаликсом микроворсинок [17]. Другие закрепляются на плазмолемме микроворсинок [18]. Основными ферментами, участвующими в мембранном гидролизе углеводов, являются D-глюкозидазы (мальтаза, трегалаза и др.), β -галактаза (лактаза), глюкоамилаза (γ -изоамилаза), сахарараза [10, 19].

Сахарараза отвечает за расщепление сахарозы до глюкозы и фруктозы и играет важную роль в расщеплении крахмального олигомера до глюкозы. Большое количество сахарозы содержится в различных продуктах, включая свежие фрукты (персики, бананы), десерты (печенье, шоколад и т. д.), а также во многих напитках. Изомальтаза расщепляет α -1,6-связи в разветвленных поли- и олигосахаридах (мальтоза и изомальтоза). Глюкоамилаза обеспечивает гидролиз олигосахаридов в глюкозу. Мальтаза расщепляет дисахарид мальтозу до глюкозы и синтезируется собственно энтероцитами. Мальтоза содержится в карамелизованных продуктах. Дефицит любого из этих ферментов может привести к непереносимости продуктов питания, которые входят в ежедневный рацион, что вызывает диспепсию, вздутие живота и боли в животе, которые могут имитировать симптомы функциональных желудочно-кишечных расстройств [20].

В норме активность ферментов МП различается в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишках [21]. Этот феномен объясняется разным количеством микроворсинок на апикальной поверхности энтероцитов. Так, например, лактаза обладает максимальной активностью на расстоянии 50–200 см от связки Трейца.

Активность сахаразы постоянна на протяжении всех отделов ТК. В дистальном отделе подвздошной кишки мальтаза в 2 раза активнее, чем в проксимальном отделе тощей кишки [22].

На активность дисахаридаз оказывает влияние pH внутри просвета ТК. Все дисахаридазы демонстрируют оптимальную активность при pH = 6 [23].

ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЯ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Нарушение гидролиза углеводов на щеточной каемке ТК приводит к скоплению в этой области недорасщепленных продуктов, которые провоцируют развитие избыточного бактериального роста и прогрессирование энтеральной

недостаточности. Ниже перечислены основные причины нарушения МП [24].

1. Нарушение структуры и ультраструктуры ворсинок и микроворсинок, уменьшение их количества на единицу поверхности. Это характерный признак хронических заболеваний, при которых морфологическим субстратом являются воспалительные, дистрофические и склеротические изменения СОТК.

2. Изменение ферментативного слоя поверхности кишечника в результате генетического или приобретенного дефицита ферментов, участвующих в МП. Первичная недостаточность МП, как правило, развивается у детей в раннем возрасте при расширении рациона с включением новых продуктов, содержащих тот или иной непереносимый углевод. Приобретенная недостаточность чаще всего становится следствием воспалительных заболеваний ТК, вызываемых бактериальной и вирусной инфекцией.

3. Двигательные нарушения кишечника, приводящие к уменьшению времени контакта химуса с всасывающей поверхностью ТК.

4. Недостаточность полостного пищеварения, вызываемая заболеваниями желудка и поджелудочной железы.

Необходимо помнить также о 40 полиморфизмах гена сахаразы-изомальтазы, кодирующих дефектную или пониженную ферментативную активность, способствующую нарушению МП [25]. Врожденный или приобретенный дефицит ферментов щеточной каймы приводит к избытку углеводного субстрата в просвете ТК, вследствие чего увеличиваются осмотическое давление и приток воды.

Избыточное количество ферментируемого субстрата также усиливает бактериальный рост и образование газов в ТК. Возникающее в результате этого растяжение органа приводит к ощущению раннего насыщения и вздутию живота, дискомфорту и болезненным ощущениям в животе у пациентов с ФЗК и висцеральной гиперчувствительностью [20].

Факторы, вызывающие нарушение МП, могут иметь экзогенное и эндогенное происхождение. К экзогенным факторам относят нарушения циркадного ритма и ритма приема пищи, несбалансированное употребление углеводов. Нарушение баланса питания способствует уменьшению скорости регенерации эпителиоцитов, гипотрофии ворсинок и снижению митотического индекса энтероцитов. Исключение углеводов из рациона приводит к дефициту кишечных дисахаридаз [9].

К эндогенным факторам относят болезни ТК, прием антибиотиков, НПВП и других лекарственных препаратов [26].

Доказано, что возраст оказывает существенное влияние на активность лактазы. Известна прямая зависимость активности лактазы от возраста человека. Описаны случаи развития дефицита лактазы в возрасте 3 лет у представителей негроидной расы, причем в отсутствие воспаления СОТК [26].

Многие пациенты с низкой активностью дисахаридаз указывали, что симптомы, связанные с нарушением МП, у них появились после перенесенных инфекционных заболеваний ЖКТ или после терапии антибиотиками [23].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НАРУШЕНИЯ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Снижение или отсутствие активности одного или нескольких дисахаридаз, приводящее к нарушению пристеночного гидролиза углеводов, обычно характеризуется абдоминальными симптомами, свойственными пищевой непереносимостью (дискомфортом, болью), метеоризмом и диарей [10, 27].

Клинические симптомы обычно появляются после приема пищи, содержащей плохо усвояемые углеводы [28, 29]. Желудочно-кишечные симптомы при нарушении МП обусловлены повышенной осмотической нагрузкой сахара с увеличением внутрипросветного объема воды и, как следствие, гиперкинезией кишки и ускоренной эвакуацией химуса. К тому же неабсорбированный сахар выступает в качестве субстрата для пролиферации микрофлоры в ТК и его бактериальной ферментации, что приводит к повышенному газообразованию и диарее. Это в очередной раз подтверждает, что ФЗК прямо или косвенно связаны с нарушением активности кишечных дисахаридаз [23].

По мнению М. Ledochowski и соавт., нет симптомов, строго характерных для дефицита конкретного мембранного фермента, обеспечивающего тот или иной фрагмент МП [30]. Наблюдения L. Viswanathan и соавт. показали, что пациенты с дефицитом одной дисахаридазы и дефицитом нескольких ферментов имели аналогичную симптоматику [31].

Результаты исследования M.V. Puertolas и A.C. Fifi демонстрируют, что боль в животе является наиболее частым симптомом у пациентов с дефицитом дисахаридаз (94%), за которыми следуют диарея (46%) и тошнота/диспепсия (40%) [20].

Большинство пациентов указывают на наличие стойкой диареи (кал — жидкий, обильный и пенистый) [32].

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Измерение активности мембранных ферментов в СОТК считается «золотым стандартом» диагностики дисахаридазной недостаточности. Последнюю можно обнаружить прямыми и косвенными способами. Более широко в клинической практике используются косвенные методы диагностики: измерение уровня глюкозы в крови после приема лактозы и дыхательные тесты. Определение уровня глюкозы в крови после приема лактозы в диагностике гиполактазии часто применялось в прошлом веке, но из-за низкой чувствительности и специфичности в настоящее время практически не используется.

Наиболее популярный метод диагностики мальабсорбции углеводов в современной практике врача — дыхательный водородный тест (ДВТ) [33]. Проведение ДВТ для диагностики нарушения мальабсорбции до сих пор остается дискуссионным. Разные специалисты демонстрируют различную информативность этого теста.

По данным норвежских исследователей, специфичность ДВТ для диагностики непереносимости лактозы достигает 96,7%, а чувствительность — 100% [34]. Американские ученые отметили меньшую информативность этого теста: чувствительность — 78,3%, специфичность — 72% [33]. U.C. Ghoshal обнаружил еще меньшую его эффективность по отношению к лактозе: чувствительность не превышала 31%, а специфичность — 86% [35].

Преимуществом ДВТ является его неинвазивность. Однако он может давать ложноположительные результаты у пациентов с синдромом избыточного бактериального роста [36].

Большое влияние на качество диагностики дисахаридазной недостаточности оказали работы А. Далквиста [37]. Аналитический метод, разработанный А. Далквистом в 1964 г., до сих пор считается «золотым стандартом» диагностики нарушения всасывания углеводов. Большинство современных лабораторий используют оригинальную методику определения активности дисахаридаз по методу Далквиста: образцы биопсии гомогенизируют в физиологическом растворе или растворе хлорида калия, инкубируют

при 37°C в течение фиксированного интервала времени и выражают в единицах активности на грамм белка [37].

Референсные значения активности дисахарид щеточной каймы были впервые описаны Хоффманом [9]. На сегодняшний день большинство авторов нормальными показателями активности дисахаридаз считают следующие: лактаза < 15 ед/г белка; мальтаза < 100 ед/г белка; изомальтаза < 5 ед/г белка; сахараза < 25 ед/г белка) [9].

Недостатки определения активности ферментов МП по методу Далквиста — инвазивность исследования, большие значения стандартного отклонения и отсутствие четких, определенных эталонных интервалов. Широкий диапазон активности мембранных ферментов может быть связан с методикой расчета активности дисахаридаз относительно к общему количеству белка, содержащегося в биоптате. Поэтому для более точных расчетов исследователи из Ганновера рекомендуют брать препарат только щеточной каймы ТК человека [23].

Большинство результатов исследования МП базируется на анализе активности дисахаридаз проксимального отдела ТК, т. е. в дуоденальной слизи оболочке. Тем не менее доказано, что активность дисахаридаз в тощей кишке выше на 50%, чем в двенадцатиперстной [20].

Информации об активности дисахаридаз в дистальных отделах ТК мы не нашли.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

S.A. Mohamed и соавт. обнаружили, что активность МП у млекопитающих сохраняется при повышении температуры до 40–50°C (что возможно при физической нагрузке) и при смещении pH в просвете ТК в щелочную сторону до 7 [38].

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты популяционного исследования, основанного на изучении активности дисахаридаз в СОТК у 14 827 пациентов, проведенного с ноября 2009 г. по май 2013 г., показали, что у 35% участников присутствовал дефицит лактазы, у 11% — мальтазы, у 13% — изомальтазы и у 13% — сахаразы. У 61% дефицит активности ферментов МП не обнаружен. Средний возраст пациентов в анализируемой группе составил 13 лет (от менее 1 года до 88 лет), 45% из них — мужчины [9].

K. El-Chammas и соавт. определяли активность дисахаридаз в биоптатах ТК у 203 пациентов, предъявлявших жалобы на боль в животе. Выявлено, что почти у каждого второго из них имелся дефицит одного из ферментов, обеспечивающих МП. Кроме того, у 36,5% больных была снижена активность лактазы, а у 21% — сахаразы [39].

L. Viswanathan и соавт. провели анализ результатов обследования 120 пациентов, у которых хронические абдоминальные симптомы присутствовали более одного года. Оказалось, что при отсутствии визуальных эндоскопических признаков патологических изменений СОТК у 56 (46,7%) из них имелся дефицит активности мембранных ферментов в биопсийном материале [31]. M. Furnari и соавт. сравнили активность дисахаридаз по Далквисту с результатами ДВТ у 55 пациентов. Результаты исследования показали, что оба теста обладают одинаковой и достаточно высокой чувствительностью — 83%. Однако определение уровня активности мембранных ферментов в биопсийном материале было более точным [40].

S.A. Cohen и H. Oloyede в период с 2010 по 2014 г. изучали активность дисахаридаз у 963 детей (4,6–6,1 года) с болью в животе, запорами, метеоризмом и недостаточным набором

веса. Из них 7,6% имели дефицит сахаразы, 3,5% — сахаразы-изомальтазы [41].

M. Henström и соавт. обследовали 1887 пациентов, средний возраст которых составлял 40,3 года, с СРК. У них чаще, чем в группе контроля, наблюдались мутации гена сахаразы-изомальтазы, кодирующие пониженную ферментативную активность [42].

K. Garcia-Etxebarria и соавт. провели исследование в группе из 2207 пациентов, данные о возрасте которых не представлены, с различными формами СРК. Мутации в гене сахаразы-изомальтазы были более распространены у пациентов с вариантом преобладания диареи и смешанной формой, что вызывало клинические симптомы СРК [43].

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ

Лечение заболеваний, сопровождающихся нарушением МП, как правило, комплексное и затрагивает несколько патогенетических аспектов. К методам терапии относятся низкоуглеводная диета, восстановление нарушений моторики кишечника, устранение избыточного бактериального роста в ТК с помощью кишечных антисептиков и пробиотиков, применение энтеропротекторов (цитопротекторов), а также лечение основного заболевания и симптоматическая терапия (ферментативные, желчегонные препараты и др.).

Большинство авторов считают, что основным звеном патогенетической терапии заболеваний, связанных с нарушением МП, является коррекция питания пациента и назначение низкоуглеводной диеты [44]. В первую очередь, пациентам рекомендуют придерживаться общих правил: соблюдение регулярного режима питания и ограничение употребления потенциальных пищевых триггеров, таких как алкоголь, кофеин, острая и жирная пища.

Диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) значительно облегчает симптоматику ФЗК.

Часто диета назначается без учета особенностей нарушений МП. Этим можно объяснить сохранение диареи, метеоризма и болей в животе у некоторых больных [44, 45].

Эффективность антибиотиков при лечении СРК давно подтверждена применением производных рифаксимина, проявляющих свою антимикробную активность в просвете кишки. Препараты этой группы могут временно уменьшить основные проявления СРК [46].

Назначение пробиотиков до сих пор вызывает дискуссии у специалистов. Метаанализ с участием 1793 пациентов с СРК показал, что интенсивность болей в животе через 8 недель употребления пробиотиков снижалась в 2 раза по сравнению с таковой в группе плацебо [10]. Метеоризм и дискомфорт в животе у пациентов, получавших пробиотики, уменьшились через 4 недели [47].

Особого внимания заслуживает использование энтеропротекторов (ребамипида) в коррекции нарушений МП [10]. Доказано, что ребамипид обладает гастропротективными свойствами, подавляет свободнорадикальное окисление тканей, стимулирует факторы роста, усиливает пролиферацию эпителиоцитов, тем самым способствует увеличению активности дисахаридаз на 60–80% [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение мембранного пищеварения (МП) является серьезной и малоизученной проблемой современной гастроэнтерологии. Из-за отсутствия строго специфических

симптомов энтеропатии, патогенез которых обусловлен снижением активности мембранных ферментов, часто остаются нераспознанными, что влечет за собой назначение неверного лечения.

Разнообразная клиническая картина заболеваний, связанных с нарушением активности кишечных дисахаридаз, вызывает затруднения в диагностике. До сих пор нет диагностического теста, отличающегося достаточно высокими специфичностью и чувствительностью. Нехватка биомаркеров для диагностики нарушений МП заставляет пересмотреть подходы к стандартизации места получения, глубины и способа анализа биопсийного материала слизистой оболочки тонкой кишки (ТК). Актуальным является и дальнейшее усовершенствование метода Далквиста, например селективное определение активности десорбированных и гомогенизированных фракций мембранных ферментов.

Новые научные факты могут быть открыты при изучении активности мембранных ферментов в проксимальных и дистальных отделах ТК в разные периоды течения болезни. Поэтому определение активности дисахаридаз в различных участках ТК может служить диагностическим маркером энте-

ропатии с нарушением МП и открывает новые перспективы в лечении пациентов.


Наконец, целенаправленное применение цитопротекторов и пробиотиков у больных энтеропатией с нарушением МП будет способствовать разработке этиотропного и патогенетического подхода к терапии, целью которой является полное восстановление утраченных функций ТК и, следовательно, кардинальное повышение качества жизни пациентов.

Ряд научных работ свидетельствуют также о том, что дисахаридазная недостаточность встречается у детей чаще, чем считалось ранее. Поэтому при обследовании в педиатрической практике пациентов с функциональными заболеваниями кишечника стоит включать данную патологию в круг дифференциально-диагностического поиска. В будущем возможно более широкое использование генетических тестов для обнаружения мутаций, ответственных за недостаточность дисахаридаз.

Разработка протоколов обследования как детей, так и взрослых с функциональными расстройствами позволит определять группы больных, у которых необходимо провести биопсию ТК и определить уровень активности дисахаридаз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Enck P., Aziz Q., Barbara G. et al. Irritable bowel syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16014. DOI: 10.1038/nrdp.2016.14
- Boeckstaens G.E., Drug V., Dumitrascu D. et al. Phenotyping of subjects for large scale studies on patients with IBS. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 28(8): 1134–47. DOI: 10.1111/nmo.12886
- Kim Y.S., Kim N. Sex-gender differences in irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018; 24(4): 544–58. DOI: 10.5056/jnm18082
- Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(22): 6759–73. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6759
- Lee Y.J., Park K.S. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(10): 2456–69. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2456
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI Disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2016; 150(6): 1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
- Goebel-Stengel M., Stengel A., Schmidtman M. et al. Unclear abdominal discomfort: the crucial role of carbohydrate malabsorption. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2014; 20(2): 228–35. DOI: 10.5056/jnm.2014.20.2.228
- Alpers D.H. Diet and irritable bowel syndrome. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006; 22: 136–9. DOI: 10.1097/O1.mog.0000208462.92136.02
- Hackenmueller S.A., Grenache D.G. Reference intervals for intestinal disaccharidase activities determined from a non-reference population. *J. Appl. Lab. Med.* 2016; 1(2): 172–80. DOI: 10.1373/jalm.2016.020388
- Парфёнов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и ребамипид. *Consilium Medicum.* 2019; 21(8): 49–57. [Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A. et al. Enteropathy with impaired membrane digestion and rebamipide. *Consilium Medicum.* 2019; 21(8): 49–57. (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190504
- Евтеева М.С., Павельева Н.И. Гистоэнзиматическая активность слизистой оболочки тощей кишки как показатель нормального жизнеобеспечения. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2013; 52: 26–31. [Evteyeva M.S., Pavelyeva N.I. Gist enzymatic activity of jejunal mucosa normal life as an indicator. *Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye.* 2013; 52: 26–31. (in Russian)]
- Nichols B.L., Baker S.S., Quezada-Calvillo R. Metabolic impacts of maltase deficiencies. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 66(3): 24–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001955
- Storhaug C.L., Fosse S.K., Fadnes L.T. County, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2(10): 738–46. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30154-1
- Уголев А.М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. Л.: Наука; 1967. 232 с. [Ugolev A.M. physiology and pathology of parietal (contact) digestion. L.: Nauka; 1967. 232 p. (in Russian)]
- Хорошилов И.Е. Значение открытий А.М. Уголева для развития энтерального и парентерального питания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016; 2(126): 14–17. [Khoroshilov I.E. Importance of A.M. Ugolev's discoveries for the enteral and parenteral nutrition development. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2016; 2(126): 14–17. (in Russian)]
- Drozdzowski L.A., Thomson A.B. Intestinal sugar transport. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12(11): 1657–70. DOI: 10.3748/wjg.v12.i11.1657
- Цикуниб А.Д., Дьяченко Ю.А. Современные представления о сахаразо-изомальтазном комплексе тонкого кишечника млекопитающих. *Наука: комплексные проблемы.* 2014; 1(2): 51–60. [Tsikunib A.D., Dyachenko Yu.A. Modern concepts of complex sucrose-izomaltase small bowel mammals. *Science: Complex Problems.* 2014; 1(2): 51–60. (in Russian)]
- Ганусенкова М.И. А.М. Уголев, вклад в мировую науку. *Образование и наука в России и за рубежом.* 2018; 7(42): 116–19. [Ganusenkova M.I. A.M. Ugolev, contribution to world science. *Education and Science in Russia and Abroad.* 2018; 7(42): 116–19. (in Russian)]
- Морозов И.А. Везикулярный внутриклеточный транспорт в органах пищеварения. Мембранная везикула — универсальный механизм функционального транспорта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014; 2(102): 3–15. [Morozov I.A. Vesicular intracellular transport in the digestive organs. Membrane vesicle — the universal mechanism of the functional transport. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2014; 2(102): 3–15. (in Russian)]
- Puertolas M.V., Fifi A.C. The role of disaccharidase deficiencies in functional abdominal pain disorders — a narrative review. *Nutrients.* 2018; 10(12): 1835. DOI: 10.3390/nu10121835
- Jönsson K.A., Bodemar G., Tagesson C. et al. Variation of disaccharidase activities in duodenal biopsy specimens. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986; 21(1): 51–4. DOI: 10.3109/00365528609034621
- Suligoj T., Ciclitira P.J., Bozic B. Diagnostic and research aspects of small intestinal disaccharidases in coeliac disease. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017: 1042606. DOI: 10.1155/2017/1042606

23. Amiri M., Naim H.Y. Characterization of mucosal disaccharidases from human intestine. *Nutrients*. 2017; 9(10): 1106. DOI: 10.3390/nu9101106
24. Цветкова Н.А., Джулай Г.С., Миллер Д.А. К 90-летию юбилею академика Александра Михайловича Уголева. *Тверской медицинский журнал*. 2016; 1: 89–96. [Tsvetkova N.A., Dzhulay G.S., Miller D.A. On the 90-th anniversary of academician Alexander M. Ugolev. *Tver` Medical Journal*. 2016; 1: 89–96. (in Russian)]
25. Opekun A.R. Jr, Chumpitazi B.P., Abdulsada M.M. et al. Routine disaccharidase testing: are we there yet? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2020; 36(2): 101–9. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000614
26. Kolho K.L., Savilahti E. Ethnic differences in intestinal disaccharidase values in children in Finland. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30(3): 283–7. DOI: 10.1097/00005176-200003000-0001
27. Robayo-Torres C.C., Quezada-Calvillo R., Nichols B.L. Disaccharide digestion: clinical and molecular aspects. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4(3): 276–87. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.12.023
28. Сизенко А.К. Непереносимость фруктозы у больных с синдромом раздраженной кишки. *Крымский терапевтический журнал*. 2010; 2(2): 112–16. [Sizenko A.K. Fructose intolerance in patients with IBS. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2010; 2(2): 112–16. (in Russian)]
29. Di Rienzo T., D'Angelo G., D'Aversa F. et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17(suppl.2): S18–25.
30. Ledochowski M., Widner B., Bair H. et al. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000; 35(10): 1048–52. DOI: 10.1080/003655200451162
31. Viswanathan L., Rao S.S.C., Kennedy K. et al. Prevalence of disaccharidase deficiency in adults with unexplained gastrointestinal symptoms. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2020; 26(3): 384–90. DOI: 10.5056/jnm19167
32. Сарсенбаева А.С., Лазебник Л.Б. Диарея у взрослых. *Клинические рекомендации. Проект. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 6(178): 4–41. [Sarsenbaeva A.S., Lazebnik L.B. Diarrhea in adults. *Clinical guidelines. Project. Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2020; 6(178): 4–41. (in Russian)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-4-41
33. Siddiqui I., Ahmed S., Abid S. Update on diagnostic value of breath test in gastrointestinal and liver diseases. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2016; 7(3): 256–65. DOI: 10.4291/wjgp.v7.i3.256
34. Hovde O., Farup P.G. A comparison of diagnostic tests for lactose malabsorption — which one is the best? *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 82. DOI: 10.1186/1471-230X-9-82
35. Ghoshal U.C. How to interpret hydrogen breath tests. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 17(3): 312–7. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.312
36. Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the North American consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112(5): 775–84. DOI: 10.1038/ajg.2017.46
37. Dahlqvist A. Assay of intestinal disaccharidases. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1984; 44(2): 169–72. DOI: 10.3109/00365518409161400
38. Mohamed S.A., Fahmy A.S., Salah H.A. Disaccharidase activities in camel small intestine: biochemical investigations of maltase-glucoamylase activity. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 2007; 146(1): 124–30. DOI: 10.1016/j.cbpb.2006.10.001
39. El-Chammas K., Williams S.E., Miranda A. Disaccharidase deficiencies in children with chronic abdominal pain. *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2017; 41(3): 463–9. DOI: 10.1177/0148607115594675
40. Furnari M., Bonfanti D., Parodi A. et al. A comparison between lactose breath test and quick test on duodenal biopsies for diagnosing lactase deficiency in patients with self-reported lactose intolerance. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47(2): 148–52. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31824e9132
41. Cohen S.A., Oloyede H. Variable use of disaccharidase assays when evaluating abdominal pain. *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. 2018; 14(1): 26–32.
42. Henström M., Diekmann L., Bonfiglio F. et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associated with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2018; 67(2): 263–70. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312456
43. Garcia-Etxebarria K., Zheng T., Bonfiglio F. et al. Increased prevalence of rare sucrase-isomaltase pathogenic variants in irritable bowel syndrome patients. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16(10): 1673–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.047
44. Cozma-Petruș A., Loghin F., Miere D. et al. Diet in irritable bowel syndrome: what to recommend, not what to forbid to patients! *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(21): 3771–83. DOI: 10.3748/wjg.v23.i21.3771
45. Dugum M., Barco K., Garg S. Managing irritable bowel syndrome: the low-FODMAP diet. *Cleve Clin. J. Med.* 2016; 83(9): 655–62. DOI: 10.3949/ccjm.83a.14159
46. Menees S.B., Maneerattannaporn M., Kim H.M. et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107(1): 28–35; quiz 36. DOI: 10.1038/ajg.2011.355
47. Didari T., Mozaffari S., Nikfar S. et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: updated systematic review with meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(10): 3072–84. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3072 

Поступила / Received: 16.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 02.06.2021

Современные методы коррекции гиперактивного мочевого пузыря у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой

А.Р. Амиров^{1, 2, 3}, Р.А. Бодрова^{1, 4}, А.Д. Закамырдина^{1, 4}

¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

² ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии; Россия, г. Казань

³ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, г. Казань

⁴ ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн города Казани» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; Россия, г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ современных методов коррекции гиперактивного мочевого пузыря у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой.

Основные положения. Представлен обзор литературы о современных методах коррекции гиперактивного мочевого пузыря у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой. Приведены данные об эффективности лечения и возможных осложнениях.

Заключение. Комплексная коррекция гиперактивного мочевого пузыря вносит значимый вклад в сохранение механизма удержания мочи, является профилактикой развития вторичной инфекции и гидротрансформации почек и верхних мочевыводящих путей, способствует социальной реабилитации и повышению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: нейрогенный мочевой пузырь, гиперактивность детрузора, травма спинного мозга, коррекция нарушений мочеиспускания.

Вклад авторов: Амиров А.Р. — отбор и обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста; Бодрова Р.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Закамырдина А.Д. — обзор публикаций по теме статьи, анализ данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Амиров А.Р., Бодрова Р.А., Закамырдина А.Д. Современные методы коррекции гиперактивного мочевого пузыря у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 61–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-61-66

Modern Methods of Overactive Bladder Correction in Patients with Spine Traumas

A.R. Amirov^{1, 2, 3}, R.A. Bodrova¹, A.D. Zakamyrdina^{1, 4}

¹ Kazan State Medical Academy — Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation; 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

² Kazan (Privolzhsky) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology; 76 Karl Marx Str., Kazan, Russian Federation 420012

³ National Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburg trakt, Kazan, Russian Federation 420064

⁴ Hospital for Veterans of Wars of the Ministry of Public Health of the Republic of Tatarstan; 5 Isaev Str., Kazan, Russian Federation 420039

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse the modern methods of overactive bladder correction in patients with spine traumas.

Key Points. A review of publications on the modern methods of overactive bladder correction in patients with spine traumas is presented. Information on the therapy efficacy and possible complications are discussed.

Conclusion. Complex correction of overactive bladder plays a vital role in urine retention mechanism, prevents secondary infections, kidney and upper urinary tract transformations, and facilitates social rehabilitation and improved quality of life of patients.

Keywords: neurogenic bladder, detrusor overactivity, spine trauma, correction of inappropriate urination.

Амиров Анвар Рифович (**автор для переписки**) — ассистент кафедры реабилитации и спортивной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ассистент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФГАУ ВО КФУ, ИФМиБ; врач-уролог ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36. eLIBRARY.RU SPIN: 8249-7918. <https://orcid.org/0000-0002-8197-8881>. E-mail: opp-box@yandex.ru

Бодрова Резеда Ахметовна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой реабилитации и спортивной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; руководитель Республиканского центра медицинской реабилитации ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн г. Казани» МЗ РТ; главный внештатный специалист МЗ РТ по медицинской реабилитации. 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36. eLIBRARY.RU SPIN: 1201-5698. <https://orcid.org/0000-0003-3540-0162>. E-mail: bodrovarezeda@yandex.ru

Закамырдина Айгуль Дамировна — ассистент кафедры реабилитации и спортивной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-невролог ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн г. Казани» МЗ РТ. 420012, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36. eLIBRARY.RU SPIN: 8153-6610. <https://orcid.org/0000-0002-3234-6976>. E-mail: aigul55@mail.ru



Contributions: Amirov, A.R. — selection and thematic publications reviewing; data analysis; text of the article; Bodrova, R.A. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Zakamyrdina, A.D. — thematic publications reviewing; data analysis.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Amirov A.R., Bodrova R.A., Zakamyrdina A.D. Modern Methods of Overactive Bladder Correction in Patients with Spine Traumas. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 61–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-61-66

В Российской Федерации число позвоночно-спинномозговых травм (ПСМТ) достигает 10 тысяч случаев в год, что составляет 0,7–8% от общего количества травм, и наблюдается его устойчивый рост [1–3]. Тенденция к увеличению частоты ПСМТ обусловлена ростом агрессивности окружающей среды, урбанизацией, развитием производства и транспорта.

Распространенными осложнениями ПСМТ являются расстройства мочеиспускания. По данным ученых, дизурические явления встречаются у 81–100% пациентов с ПСМТ, при этом более чем у 30% они сохраняются в виде стойких функциональных расстройств акта мочеиспускания в позднем периоде повреждения спинного мозга [4–11]¹.

Увеличение частоты ПСМТ и возрастающее количество посттравматических мочевого расстройств требуют особого внимания к нарушениям мочеиспускания и внедрения современных методов их диагностики и коррекции.

Цель обзора: анализ современных методов коррекции гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) у пациентов с ПСМТ.

Нейрогенные расстройства мочеиспускания можно отнести к числу тяжелейших последствий ПСМТ. Проблема усугубляется высокой частотой таких расстройств. По данным Г.Е. Тищенко и соавт., они возникают у 90% пациентов с ПСМТ [12].

В основе развития нейрогенных нарушений мочевого пузыря лежит нарушение связей между сакральным центром мочеиспускания, вышележащими центрами микции, к которым можно отнести стволовую и корковый центр, и нижележащими спинномозговыми и периферическими нервными структурами [13]. В число нейрогенных нарушений входят гипер- и гипоактивность, а также аконтрактильность мочевого пузыря. ГАМП представляет собой клинический синдром, включающий в себя urgentные позывы к мочеиспусканию, которые могут сопровождаться недержанием мочи, учащенным мочеиспусканием и ноктурией [14].

Ряд ученых проанализировали результаты уродинамических исследований у 284 пациентов с ПСМТ. Нейрогенная детрузорная гиперактивность была выявлена у многих пациентов с супрасакральным поражением спинного мозга, часто в сочетании с детрузорно-сфинктерной диссинергией. С поражением шейного отдела было 104 пациента (ГАМП диагностирован у 85%), грудного отдела — 87 (ГАМП у 100%), поясничного отдела — 61 (ГАМП у 60%), крестцового отдела — 32 пациента (ГАМП у 24%) [15].

Коррекция нейрогенного мочевого пузыря у пациентов с ПСМТ может быть достигнута посредством консервативной терапии или, при ее безуспешности, путем оперативного вмешательства. Выбор способа лечения зависит от типа нейрогенного расстройства мочевого пузыря, вида повреждений, сопутствующих заболеваний и комплаентности пациента [14]. Согласно имеющимся данным, в качестве консервативного лечения ГАМП можно использовать поведенческую терапию, тренировку мышц тазового дна по методике Кегеля с использованием системы биологической обратной

связи (БОС), электростимуляцию мышц тазового дна, медикаментозные средства, направленные на подавление сокращений детрузора и его расслабление [11].

ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Под поведенческой терапией подразумевается мочеиспускание строго по расписанию: сначала каждый час, далее время между мочеиспусканием последовательно увеличивается на 10–15 минут, целью тренировки является постепенное удлинение данного интервала до 2–3 часов. Это способствует ослаблению симптомов, связанных с чрезмерной активностью детрузора. Пациентов обучают удерживать позыв и при этом постоянно контролировать работу тазовых мышц. При позывах рекомендуют по возможности присесть и совершить быстрые сокращения мышц промежности до момента их стихания, после чего спокойно дойти до туалета.

Особое внимание уделяют упражнениям, способным восстановить функцию и укрепить мышцы тазового дна с целью улучшения удержания мочи. Упражнения для мышц тазового дна состоят из 8–12 полных контролируемых сокращений мышц промежности. Каждое сокращение необходимо удерживать в течение 6–8 секунд, после чего надо сделать 6–8-секундный перерыв и выполнить 5–10 быстрых сокращений мышц промежности без паузы. Упражнения следует выполнять ежедневно, по 5 раз в день [10, 11].

В качестве дополнения к поведенческой терапии пациентами используются внешние устройства, способствующие контролю инконтиненции путем сбора мочи во время эпизода недержания. Прокладки, кондомные катетеры, пенильные зажимы, писсарии и иные устройства для сбора мочи получили широкое распространение в этой области [16]. Минусом пенильных зажимов является то, что они абсолютно противопоказаны при гиперактивности детрузора и низкой податливости мочевого пузыря в связи с риском развития высокого внутрипузырного давления и пролежней [17].

Включение поведенческой терапии в коррекцию ГАМП способствует выстраиванию поведенческих приоритетов, необходимых для тренировки мочевого пузыря, мышц тазового дна и формирования новых навыков поведения.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Медикаментозная терапия заключается в длительном приеме M-холинолитиков, агонистов β_3 -адренорецепторов, α_1 -адреноблокаторов и трициклических антидепрессантов. Эти препараты воздействуют на соответствующие рецепторы [18, 19].

На сегодняшний день в лечении ГАМП применяются семь холинолитических препаратов — оксибутинин, толтеродин, тропсия хлорид, солифенацин, дарифенацин, фезотеродин, пропиверин — и один агонист β_3 -адренорецепторов — мирабегрон. Выделяют селективные препараты, к которым относятся солифенацин, фезотеродин и дарифенацин, и неселективные — оксибутинин, тропсия хлорид, толтеродин и пропиверин [15, 20–23].

¹ National Spinal Cord Injury Statistical Center. Facts and figures at a Glance. URL: <https://www.nscisc.uab.edu/Public/Facts%20and%20Figures%20-%202021.pdf> (дата обращения — 01.04.2021).

Нормальное мочеиспускание контролируется парасимпатическим и симпатическим отделами нервной системы. При возбуждении парасимпатической нервной системы происходит активация M_2 - и M_3 -холинорецепторов, что приводит к ингибированию симпатической нервной системы и, как результат, к подавлению релаксации детрузора и опорожнению мочевого пузыря [18–20].

Так как распространенность мускариновых рецепторов в организме довольно велика, действие неселективных холинолитиков не ограничивается блокадой M_2 - и M_3 -холинорецепторов мочевого пузыря — их прием может стать причиной проявления побочных эффектов: сухости во рту, головокружения, тошноты, запоров и т. д. [19]. Поэтому при назначении лекарственной терапии предпочтение отдается селективным холинолитикам, действие которых направлено исключительно на M_2 - и M_3 -холинорецепторы. Селективные антихолинергические препараты блокируют высвобождение ацетилхолина и тем самым расслабляют гладкую мускулатуру мочевого пузыря, увеличивая его емкость.

G. Nabi и соавт. описали результаты Кокрейновского исследования, где включение антихолинергических препаратов в схему лечения ГАМП привело к снижению его симптомов и улучшению качества жизни пациентов [24]. Подбор лекарственного средства осуществляется в каждом случае индивидуально.

В результате наблюдения за пациентами с ГАМП, которые *per os* принимали оксibuтинин (неселективный М-холинолитик), имеющий доказанную высокую эффективность, отмечено, что 80% пациентов ощутили побочные явления в виде выраженной сухости во рту, головокружения и тошноты, 33% решили отказаться от терапии оксibuтинином [21, 22]. Установлено, что трансдермальный оксibuтинин не уступает по своей эффективности его пероральным формам, но при этом он реже проявляет побочные эффекты: только 5% пациентов отметили зуд кожи [25].

P. Madhuvrata и соавт. изучали влияние неселективного М-холинолитика тропсия хлорида. По полученным данным, тропсия хлорид значительно улучшает качество жизни пациентов, страдающих ГАМП [22]. Он гидрофилен, малорастворим в липидах и вследствие этого плохо преодолевает гематоэнцефалический барьер, что делает его свободным от побочных явлений холинолитиков, связанных с когнитивными нарушениями [20].

Наиболее селективным препаратом из группы М-холинолитиков является солифенацин. P. Madhuvrata и соавт. описали двойные слепые рандомизированные исследования, демонстрирующие эффективность и безопасность солифенацина [22]. Побочные эффекты солифенацина менее выражены, чем у оксibuтинина, и в сравнении с ним наблюдаются статистически значимо реже (35% против 83%, $p < 0,001$). Препарат не влияет на уровень когнитивных функций, что доказано в рандомизированных исследованиях с участием добровольцев пожилого возраста [26].

В настоящее время выделены абсолютные противопоказания к применению антихолинергических препаратов, в частности полная и неполная задержка мочи, застой в ЖКТ, закрытоугольная глаукома и непереносимость компонентов препарата. К относительным противопоказаниям относят неполную задержку мочи (наличие остаточной мочи), поддающуюся контролю закрытоугольную глаукому, наличие когнитивных нарушений, снижение почечной и печеночной функции, снижение моторной функции ЖКТ и миастению [20]. Особое внимание необходимо уделять пациентам

пожилого возраста с целью предупреждения у них полипрагмазии вследствие приема антихолинергических препаратов одновременно с анксиолитиками, антидепрессантами и т. д.

В тех случаях, когда М-холинолитики противопоказаны или невозможны из-за высокой вероятности развития побочных явлений, препаратами выбора могут стать агонисты β_3 -адренорецепторов. Одним из препаратов этой группы нового поколения является мирабегрон, который оказался достаточно эффективным у пациентов с ГАМП [27]. Мирабегрон стимулирует β_3 -адренорецепторы, расположенные по всей поверхности мочевого пузыря с преимущественной локализацией в детрузоре, что приводит к расслаблению детрузора, увеличению комплаентности мочевого пузыря и тем самым удлиняет «сухие» промежутки [18, 19].

При лечении пациентов с неврологическими нарушениями процесса мочеиспускания может потребоваться увеличение дозы β_3 -адренорецептора [11].

Наряду с изолированным применением М-холинолитиков большое распространение получила комбинированная терапия М-холинолитиком и α_1 -адреноблокатором. Данная комбинация эффективна при ГАМП и функциональной инфравезикальной обструкции (детрузорно-сфинктерная диссинергия). В большинстве своем α -адренорецепторы локализируются в основании мочевого пузыря, его шейке и проксимальной части мочеиспускательного канала. Стимуляция α -адренорецепторов приводит к сокращению гладкой мускулатуры этих областей, что увеличивает уретральное сопротивление. Симпатическая иннервация помогает поддерживать тонус мочеиспускательного канала во время фазы наполнения мочевого пузыря главным образом через α_1 -адренорецепторы. Применение α_1 -адреноблокаторов предотвращает сокращение гладкой мускулатуры основания мочевого пузыря [28].

Как было установлено рядом авторов, трициклические антидепрессанты обладают способностью блокировать периферические М-холинорецепторы. В частности, амитриптилин может быть использован для лечения ГАМП. Однако трициклические антидепрессанты менее эффективны, чем антихолинергические препараты. Лекарственная терапия, включающая антихолинергические препараты, β_3 -адреномиметики, α_1 -адреноблокаторы, а также их комбинации, составляет основу лечения пациентов с ГАМП после ПСМТ. Она увеличивает емкость мочевого пузыря, снижает внутрипузырное давление и уменьшает интенсивность симптоматики ГАМП [11, 29].

Применение лекарственных средств у пациентов с ПСМТ, страдающих ГАМП, повышает эффективность лечения и способствует улучшению качества жизни.

ЭЛЕКТРОМИОСТИМУЛЯЦИЯ КРЕСТЦОВОГО И ТИБИАЛЬНОГО НЕРВОВ

Исследованиями многих авторов установлено, что электроstimуляция крестцового и тибИАльного нервов позволяет получить положительный результат у пациентов с ГАМП с сохранением долгосрочного эффекта [15, 23, 30, 31]. Выраженное сокращение уретрального сфинктера и/или мышц тазового дна, дилатация анального отдела, стимуляция генитальной области и физическая активность способствуют рефлекторному ингибированию мочеиспускания [31, 32]. Электрическая стимуляция афферентных волокон срамного нерва приводит к подавлению рефлекса мочеиспускания и сокращений детрузора. В ряде работ продемонстрировано, что электрическая стимуляция способствует восстановлению

баланса между активирующей и ингибирующей импульсацией на спинальном и супраспинальном уровнях [31, 32].

В последние годы применяют периферическую тиббиальную, промежностную и внутрипузырную электростимуляцию. По мнению D. McClurg и соавт., сочетание периферической электрической стимуляции с тренировками мышц тазового дна и электромиографической БОС значительно превосходит по эффективности лечение только методом электростимуляции. БОС можно использовать для уменьшения симптомов нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей [33].

K.M. Peters и соавт. считают, что совместное применение М-холинолитиков с электромиостимуляцией дает более выраженный положительный эффект, чем монотерапия [34].

A.A. Alhasso и соавт. сравнивали результаты применения различных антихолинергических препаратов, тренировки мочевого пузыря, упражнений для мышц малого таза и электростимуляции у пациентов с нейрогенными нарушениями мочеиспускания. Были изучены 13 рандомизированных исследований, в которых приняли участие 1770 пациентов. Применение антихолинергических препаратов показало лучшие результаты, чем электростимуляция и тренировка мышц малого таза и мочевого пузыря [35]. Терапия М-холинолитиками в комплексе с тренировкой мышц малого таза и мочевого пузыря имеет преимущество перед применением только М-холинолитиков или тренировок [35, 36].

Комбинированный подход, предусматривающий электроимпульсную стимуляцию не только крестцового и тиббиального, но и шейного и периферических отделов совместно с применением медикаментозных препаратов, приводит к большему эффекту, чем монотерапия [37].

ВНУТРИПУЗЫРНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

С целью уменьшения гиперактивности детрузора применяется внутрипузырное введение антихолинергических препаратов [38].

A. Schröder и соавт. представили результаты рандомизированного исследования, в котором у пациентов двух групп применяли пероральную форму оксибутина или внутрипузырное введение 0,1-процентного раствора оксибутина гидрохлорида. Результаты обеих групп были сопоставимы, однако внутрипузырное введение препарата, благодаря иному пути метаболизма, позволило снизить частоту побочных явлений по сравнению с пероральной формой [38].

Капсаицин и резинифератоксин обладают способностью блокировать чувствительность С-волокон, которые обуславливают рефлекторные мышечные сокращения. Таким образом, данная терапия может применяться в случаях, когда прием М-холинолитиков невозможен ввиду побочных явлений [28, 38].

Внутрипузырную терапию следует проводить обоснованно, при отсутствии острого воспалительного процесса, с соблюдением правил асептики. Необходимо заранее уточнить у пациента наличие аллергических реакций на соответствующие препараты и индивидуально подбирать дозировку лекарственного средства.

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ

По мнению J.-J. Wyndaele и других авторов, одним из эффективных методов малоинвазивного хирургического лечения при отсутствии эффекта от антихолинергических препаратов, поведенческой и физиотерапии является ботулинотерапия [19].

При выполнении ботулинотерапии в стенку мочевого пузыря вводится 100–300 Ед ботулотоксина типа А, кото-

рый способен вызывать обратимую химическую денервацию. В 80% случаев достигается положительный результат, при этом улучшение качества жизни пациентов сохраняется около 9 месяцев. Однако ботулинотерапия может вызвать осложнения в виде временной задержки мочеиспускания. Около 43% пациентов, у которых произошла задержка мочеиспускания, нуждаются в периодической катетеризации. Степень выраженности побочных явлений зависит от подбранной дозы. При необходимости возможно повторное введение препарата с сохранением эффективности [19].

Применение ботулинотерапии с целью коррекции урологических заболеваний у пациентов с ПСМТ позволяет на длительный период избавиться от симптомов ГАМП, коррекция которого не всегда поддается терапии пероральными лекарственными средствами.

САКРАЛЬНАЯ НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ

Сакральная нейромодуляция представляет собой электрическую стимуляцию нервных волокон, проходящих в крестце, благодаря имплантированному устройству; стимуляция меняет частоту опорожнения мочевого пузыря и пути рефлексов, регулирующих функцию мочевого пузыря и кишечника [30].

Данная терапия может быть эффективна как при ГАМП, так и при гипоактивном мочевом пузыре, что объясняется разным рефлекторным ответом на различные по частоте электрические импульсы. При ГАМП происходит стимуляция сакрального сегмента слабым электрическим током высокой частоты, который вызывает сокращение наружного сфинктера уртеры, ингибирует выделение медиаторов в преганглионарных нейронах, подавляет афферентную импульсацию в понтальный центр мочеиспускания. Способ может применяться при непереносимости лекарственной терапии [39].

УРЕТРАЛЬНЫЙ СЛИНГ

Методы устранения сфинктерного недержания мочи — уретральные слинги TVT (англ. Tension-free Vaginal Tape — вагинальный слинг без натяжения), TVT-O (англ. Transobturator Vaginal Tape — трансобтураторный вагинальный слинг), TOT (англ. Transobturator Tape — трансобтураторный слинг), мини-TVT, needleless и т. д. — показаны, когда детрузорная активность сохранена и отсутствует пузырно-мочеточниковый рефлюкс [36, 40]. Однако установка слинга возможна только в том случае, если пациент сможет самостоятельно осуществлять периодическую катетеризацию мочевого пузыря [41].

При смешанном типе недержания мочи совместно проводятся медикаментозная терапия, целью которой является устранение ургентного позыва, и оперативное лечение, направленное на коррекцию стрессового недержания.

ИСКУССТВЕННЫЙ СФИНКТЕР МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Установка уретрального сфинктера показана при необратимых нарушениях в работе собственного сфинктера на фоне нормальной работы мочевого пузыря. Эффективность данного метода коррекции составляет 64–75% [42].

Y.-C. Shen произвел 25 имплантаций сфинктера мочевого пузыря 19 пациентам с 1995 по 2009 год. Среднее время наблюдения составило 50,0 ± 42,9 месяца (диапазон: 2–146 месяцев). В результате ретроспективного обзора медицинских карт были констатированы 16 успешных операций (64%). В восьми операциях (32%) устройства были удалены из-за инфекции, одна имплантация (4%) оказалась неудачной из-за перфорации в бульбарную уретру [43].

Е. Ammirati и соавт. провели ретроспективное исследование с участием 13 мужчин и 3 женщин, перенесших спинномозговую травму, которым был установлен искусственный мочевого сфинктер. Целью исследования являлась оценка эффективности операции, период наблюдения составил 37 месяцев. За это время 5 пациентам была выполнена эксплантация искусственного сфинктера в связи с побочными явлениями: развитием инфекции мочевых путей, эрозии слизистой уретры и нарушением работы самого сфинктера [44].

Высокая частота неудач требует осторожности в использовании искусственного сфинктера у пациентов с ГАМП.

МЕТОДЫ ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Реконструкция шейки мочевого пузыря и уретры по методике Young — Dees — Leadbetter и удлинение уретры по модифицированной методике Salle являются основными методами восстановления механизма удержания мочи в том случае, если в дальнейшем пациент сможет выполнять периодическую катетеризацию или будет выполнена аугментация мочевого пузыря [45].

Аугментация мочевого пузыря с использованием участка тонкой кишки или пассивных биологических материалов применяется с целью уменьшения гиперактивности детрузора и улучшения накопительной функции мочевого пузыря [46]. J.S. Rodó и соавт. оценили изменения емкости, дав-

ления и комплаентности мочевого пузыря после изолированной аугментации мочевого пузыря и аугментации, связанной с имплантацией искусственного сфинктера. Исследование было проведено в группе из 38 пациентов. Объем мочевого пузыря увеличился у всех участников, средние значения: начальный объем — 137 мл, конечный — 336 мл. Давление при этом уменьшилось: среднее начальное давление — 32 см вод. ст., конечное — 14 см вод. ст., среднее снижение составило 18 см вод. ст., 49% [47].

С увеличением мочевого пузыря повышается его емкость, снижается давление и улучшаются комплаентность и удержание мочи. Степень изменения емкости, давления и комплаентности варьируется в зависимости от используемой ткани, а также длины и калибра вставки [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция гиперактивного мочевого пузыря заключается в назначении индивидуальной программы реабилитации, включающей применение поведенческой и медикаментозной терапии и электрической стимуляции, а также в хирургическом лечении с учетом данных, полученных при комплексном уродинамическом исследовании. Снижение внутрипузырного давления позволяет пациенту удерживать мочу и является профилактикой развития вторичной инфекции, предотвращает развитие гидротрансформации почек и верхних мочевыводящих путей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Neyaz O., Venkataraman S., Biswas A., Equebal A. Change in urodynamic pattern and incidence of urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury practicing clean self-intermittent catheterization. *J. Spinal Cord Med.* 2018; 43(1): 1–6. DOI: 10.1080/10790268.2018.1512729
- Jazayeri S.B., Beygi S., Shokranef F., Hagen E.M., Rahimi-Movaghar V. Incidence of traumatic spinal cord injury worldwide: a systematic review. *Eur. Spine J.* 2015; 24(5): 905–18. DOI: 10.1007/s00586-014-3424-6
- Морозов И.Н., Млявх С.Г. Эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы (обзор). *Медицинский альманах.* 2011; 4(17): 157–9. [Morozov I.N., Mlyavy S.G. Epidemiology of spinal cord injury (review). *Medical Almanac.* 2011; 4(17): 157–9. (in Russian)]
- Cameron A.P., Lai J., Saigal C.S., Clemens J.Q.; NIDDK Urological Diseases in America Project. Urological Surveillance and Medical Complications after Spinal Cord Injury in the United States. *Urology.* 2015; 86(3): 506–10. DOI: 10.1016/j.urology.2015.06.005
- Noe B.B., Stapelfeldt C.M., Parner E.T., Mikkelsen E.M. Survival after traumatic spinal cord injury in Denmark: a hospital-based study among patients injured in 1990–2012. *Spinal Cord.* 2017; 55(4): 373–7. DOI: 10.1038/sc.2016.154
- Welk B., Liu K., Winick-Ng J., Shariff S.Z. Urinary tract infections, urologic surgery, and renal dysfunction in a contemporary cohort of traumatic spinal cord injured patients. *NeuroUrol. Urodyn.* 2017; 36(3): 640–7. DOI: 10.1002/nau.22981
- Welk B., Liu K., Shariff S.Z. The use of urologic investigations among patients with traumatic spinal cord injuries. *Res. Rep. Urol.* 2016; 8: 27–34. DOI: 10.2147/RRU.S99840
- Elmelund M., Oturai P.S., Toson B., Biering-Sørensen F. Forty-five-year follow-up on the renal function after spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2016; 54(6): 445–51. DOI: 10.1038/sc.2015.242
- Savic G., DeVivo M.J., Frankel H.L., Jamous M.A., Soni B.M., Charlifue S. Long-term survival after traumatic spinal cord injury: a 70-year British study. *Spinal Cord.* 2017; 55(7): 651–8. DOI: 10.1038/sc.2017.23
- Przydacz M., Denys P., Corcos J. What do we know about neurogenic bladder prevalence and management in developing countries and emerging regions of the world? *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2017; 60(5): 341–6. DOI: 10.1016/j.rehab.2017.02.008
- Амиров А.Р. Методы консервативного лечения гиперактивного мочевого пузыря у женщин. *Практическая медицина.* 2019; 17(4): 20–3. [Amirov A.R. Methods of conservative treatment of hyperactive bladder in women. *Practical Medicine.* 2019; 17(4): 20–3 (in Russian)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-20-23

- Тищенко Г.Е., Бородулина И.В., Салюков Р.В., Рачин А.П. Нейрогенные расстройства мочеиспускания при травме позвоночника и спинного мозга: взгляд невролога и уролога. *Русский медицинский журнал.* 2017; 9: 653–6. [Tishenko G.E., Borodulina I.V., Salyukov R.V., Rachin A.P. Neurogenic inappropriate urination in spine traumas: opinion of neurologist and urologist. *Russian Medical Journal.* 2017; 9: 653–6. (in Russian)]
- Салюков Р.В., Бушков Ф.А., Новоселова И.Н., Юрасов И.С. Нарушения мочеиспускания при спинальной травме: особенности диагностики и лечения. *Урологические ведомости.* 2019; 1 (Спецвыпуск): 83–5. [Salyukov R.V., Bushkov F.A., Novoselova I.N., Yurasov I.S. Inappropriate urination in spine traumas: diagnosis and management. *Urology reports.* 2019; 1S: 83–5. (in Russian)]
- Любарская Ю.О., Атюев В.А. Гиперактивный мочевой пузырь. Ремеდიум Приволжье. 2014; 5(125): 36–41. [Lyubarskaya Yu.O., Atuev V.A. Overactive bladder. *Remedium Privolzhje.* 2014; 5(125): 36–41. (in Russian)]
- Касян Г.Р., Кривобородов Г.Г., Шамалов Н.А., Пушкарь Д.Ю.; Департамент здравоохранения г. Москвы. *Практическая нейроурология: учебно-методические рекомендации № 85. М.: АБВ-пресс; 2018. 57 с.* [Kasyan G.R., Krivoborodov G.G., Shamalov N.A., Pushkar D. Yu. *Moscow Public Health Department. Practical Neurourology: Academic Recommendations No. 85. M.: ABV-Press; 2018. 57 p.* (in Russian)]
- Ouyang L., Bolen J., Valdez R., Joseph D., Baum M.A., Thibadeau J. Characteristics and survival of patients with end stage renal disease and spina bifida in the United States renal data system. *J. Urol.* 2015; 193(2): 558–64. DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.092
- Marks B.K., Goldman H.B. Videourodynamics: indications and technique. *Urol. Clin. North Am.* 2014; 41(3): 383–91. DOI: 10.1016/j.ucl.2014.04.008
- Hu H.Z., Granger N., Jeffery N.D. Pathophysiology, Clinical Importance, and Management of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction Caused by Suprasacral Spinal Cord Injury. *J. Vet. Intern. Med.* 2016; 30(5): 1575–88. DOI: 10.1111/jvim.14557
- Wyndaele J.-J. The management of neurogenic lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury. 2016; 13(12): 705–14. DOI: 10.1038/nrurol.2016.206
- Geoffrion R.; Urogynaecology committee. Treatments for overactive bladder: focus on pharmacotherapy. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2012; 34(11): 1092–101. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)35440-8
- Madersbacher H., Mürtz G., Stöhrer M. Neurogenic detrusor overactivity in adults: a review on efficacy, tolerability and safety of oral antimuscarinics. *Spinal Cord.* 2013; 51(6): 432–41. DOI: 10.1038/sc.2013.19

22. Madhuvrata P., Singh M., Hasafa Z., Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 2012; 62(5): 816–30. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.036
23. Amarenco G., Ismael S.S., Even-Schneider A., Raibaut P., Demaille-Wlodyka S., Parratte B. et al. Urodynamic effect of acute transcatheter posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *J. Urol.* 2003; 169(6): 2210–5. DOI: 10.1097/01.ju.0000067446.17576.bd
24. Nabi G., Cody J.D., Ellis G., Herbison P., Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD003781. DOI: 10.1002/14651858.CD003781.pub2
25. Kennelly M.J., Lemack G.E., Foote J.E., Trop C.S. Efficacy and safety of oxybutynin transdermal system in spinal cord injury patients with neurogenic detrusor overactivity and incontinence: an open-label, dose-titration study. *Urology.* 2009; 74(4): 741–5. DOI: 10.1016/j.urology.2009.05.008
26. Herschorn S., Stothers L., Carlson K., Egerdie B., Gajewski J.B., Pommerville P. et al. Tolerability of 5 mg solifenacin once daily versus 5 mg oxybutynin immediate release 3 times daily: results of the VECTOR trial. *J. Urol.* 2010; 183(5): 1892–8. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.012
27. Wöllner J., Pannek J. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new β -3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2016; 54(1): 78–82. DOI: 10.1038/sc.2015.195
28. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Лукина Е.Е. Медикаментозное лечение больных с нейрогенной гиперактивностью мочевого пузыря. *Нефрология.* 2012; 16(1): 57–62. [Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V., Lukina E.E. Medical treatment of patients with neurogenic hyperactivity of the bladder. *Nephrology.* 2012; 16(1): 57–62. (in Russian)]
29. Аполихина И.А., Чочуева А.С., Саидова А.С., Горбунова Е.А. Современные возможности медикаментозного лечения гиперактивного мочевого пузыря у женщин. *Медицинский совет.* 2017; 2: 122–7. [Apolikhina I.A., Chochueva A.S., Saidova A.S., Gorbunova E.A. Modern possibilities of medical treatment of hyperactive bladder in women. *Medical Council.* 2017; 2: 122–7. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-122-127
30. Deng Y., Dong Y., Liu Y., Zhang Q., Guan X., Chen X. et al. A systematic review of clinical studies on electrical stimulation therapy for patients with neurogenic bowel dysfunction after spinal cord injury. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(41): e12778. DOI: 10.1097/MD.00000000000012778
31. Бородулина И.В., Кончугова Т.В., Шварц П.Г. Электростимуляция при нейрогенных расстройствах мочеиспускания: исторические перспективы и современные возможности. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2015; 5: 7–14. [Borodulina I.V., Konchugova T.V., Shvartz P.G. Electrostimulation in neurogenic urination disorders: historical perspectives and modern possibilities. *Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2015; 5: 7–14. (in Russian)]
32. Стопоров А.Г., Каладзе Н.Н., Савелко Н.В. Эффективность реабилитации больных с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы с применением функциональной электростимуляции. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2017; 16(1): 12–7. [Stoporov A.G., Kaladze N.N., Savelko N.V. Effectiveness of rehabilitation of patients with the consequences of spinal cord injury using functional electrical stimulation. *Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2017; 16(1): 12–7. (in Russian)]. DOI: 10.18821/1681-3456-2017-16-1-12-17
33. McClurg D., Ashe R.G., Marshall K., Lowe-Strong A.S. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *NeuroUrol. Urodyn.* 2006; 25(4): 337–48. DOI: 10.1002/nau.20209. PMID: 16637070 McClurg
34. Peters K.M., Macdiarmid S.A., Wooldridge L.S., Leong F.C., Shobeiri S.A., Rovner E.S. et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J. Urol.* 2009; 182(3): 1055–61. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.045
35. Alhasso A.A., McKinlay J., Patrick K., Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD003193. DOI: 10.1002/14651858.CD003193.pub3
36. Тетерина Т.А., Махмеджанова Ф.Н., Аполихина И.А., Глыбочко П.В. Современный взгляд на диагностику и лечение рефрактерного гиперактивного мочевого пузыря с позиций доказательной медицины. *Акушерство и гинекология.* 2013; 1: 19–26. [Teterina T.A., Makhmedzhanova F.N., Apolikhina I.A., Glybochko P.V. Modern view on the diagnosis and treatment of refractory overactive bladder from the standpoint of evidence-based medicine. *Obstetrics and Gynecology.* 2013; 1: 19–26. (in Russian)]
37. Ladi-Seyedian S.-S., Sharifi-Rad L., Manouchehri N., Ashjaei B. A comparative study of transcatheter intravesical interferential electrical stimulation plus behavioral therapy and behavioral therapy alone on constipation in postoperative Hirschsprung disease children. *J. Pediatr. Surg.* 2017; 52(1): 177–83. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.07.007
38. Schröder A., Albrecht U., Schnitker J., Reitz A., Stein R. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: A randomized, prospective, controlled multi-center trial. *NeuroUrol. Urodyn.* 2016; 35(5): 582–8. DOI: 10.1002/nau.22755
39. Karam R., Bhunia S., Majerus S., Brose S.W., Damaser M.S., Bourbeau D. Real-time, autonomous bladder event classification and closed-loop control from single-channel pressure data. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2016; 2016: 5789–92. DOI: 10.1109/EMBC.2016.7592043
40. Гвоздев М.Ю. Рецидивные формы недержания мочи. *Урогинекология.* 2014; 3: 80–7. [Gvozdev M.Y. Recurrent forms of urinary incontinence. *Urogynecology.* 2014; 3: 80–7. (in Russian)]
41. Куприянов Ю.А., Гвоздев М.Ю., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Современные методы лечения недержания мочи: петлевые операции и минислинги (часть 1). *Вестник урологии.* 2014; 1: 26–40. [Kupriyanov Yu.A., Gvozdev M.Yu., Kasyan G.R., Pushkar D.Yu. Modern methods of treatment of urinary incontinence: loop operations and minislings (part 1). *Urology Bulletin.* 2014; 1: 26–40. (in Russian)]
42. Кисамеденов Н.Г., Такенов Ж.Т. Имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря в лечении нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей. *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* 2015; 3(40): 53–62. [Kisamedenov N.G., Takenov Zh.T. Implantation of an artificial sphincter of the bladder in the treatment of neurogenic dysfunction of the lower urinary tract. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan.* 2015; 3(40): 53–62. (in Russian)]
43. Shen Y.-C., Chiang P.-H. The experience of artificial urinary sphincter implantation by a single surgeon in 15 years. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2013; 29(3): 157–60. DOI: 10.1016/j.kjms.2012.08.026
44. Ammirati E., Manassero A., Giammò A., Carone R. Management of male and female neurogenic stress urinary incontinence in spinal cord injured (SCI) patients using adjustable continence therapy. *Urologia.* 2017; 84(3): 165–8. DOI: 10.5301/uj.5000242
45. Рудин Ю.Э., Марухненко Д.В., Алиев Д.К. Первичная пластика мочевого пузыря местными тканями при экстрофии у детей. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2010; 1: 69–75. [Rudin Yu.E., Marukhnenko D.V., Aliev D.K. Primary plastic surgery of the bladder with local tissues in children with exstrophy. *Experimental and Clinical Urology.* 2010; 1: 69–75. (in Russian)]
46. Krebs J., Bartel P., Pannek J. Functional outcome of supratrigonal cystectomy and augmentation ileocystoplasty in adult patients with refractory neurogenic lower urinary tract dysfunction. *NeuroUrol. Urodyn.* 2016; 35(2): 260–6. DOI: 10.1002/nau.22709
47. Rodó J.S., Cáceres F.A., Lerena J.R., Rossy E. Bladder augmentation and artificial sphincter implantation: urodynamic behavior and effects on continence. *J. Pediatr. Urol.* 2008; 4(1): 8–13. DOI: 10.1016/j.jpuro.2007.02.009

Поступила / Received: 22.10.2020

Принята к публикации / Accepted: 01.04.2021

Механизмы действия нимесулида: фокус на гистамин

Г.Ю. Кнорринг

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ современных данных о механизмах действия нимесулида, в частности новых исследований ЦОГ-независимых эффектов нимесулида, в первую очередь затрагивающих гистамин-опосредованные реакции.

Основные положения. Быстрые и продолжительные противовоспалительный и анальгетический эффекты нимесулида связаны с большим количеством воздействий, не связанных с ингибированием циклооксигеназы-2. Особенный интерес представляют эффекты, связанные с подавлением иммунной и неиммунной секреции гистамина.

Заключение. Одним из интересных эффектов нимесулида следует признать воздействие на секрецию гистамина, что проясняет более выраженное обезболивающее и противовоспалительное влияние нимесулида и невысокий риск побочных явлений со стороны дыхательной и пищеварительной систем.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, циклооксигеназа, гистамин, нимесулид.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кнорринг Г.Ю. Механизмы действия нимесулида: фокус на гистамин. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 67–70. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-67-70

Nimesulide Mechanism of Action: Focus on Histamine

G.Yu. Knorring

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse available information on the nimesulide mechanism of action, namely of recent studies of COX-independent effects of nimesulide, affecting primarily histamine-mediated reactions.

Key Points. Fast and lasting anti-inflammatory and analgetic effects of nimesulide are a result of a number of actions not associated with cyclooxygenase 2 inhibition. Of utmost interest are effects associated with suppression of immune and non-immune histamine secretion.

Conclusion. An interesting effect of nimesulide is an impact on histamine secretion; it explains more pronounced analgetic and anti-inflammatory effect of nimesulide and a low risk of respiratory and GIT side effects.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, histamine, nimesulide.

Conflict of interest: The author declares that he does not have any conflict of interests.

For citation: Knorring G.Yu. Nimesulide Mechanism of Action: Focus on Histamine. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 67–70. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-67-70

Благодаря уникальному универсальному сочетанию анальгетического и противовоспалительного эффектов НПВП сохраняют лидирующее место среди современных лекарственных средств. Эти препараты являются ключевым инструментом при неотложной анальгезии в амбулаторной и стационарной практике, а также помогают длительно контролировать симптомы при хронических заболеваниях костно-мышечной системы [1–3]. Нимесулид, присутствующий на рынке уже 35 лет, остается востребованным препаратом, отчасти благодаря открытым в последние годы дополнительным фармакологическим свойствам и быстрому обезболивающему эффекту [4–6].

Запуск процесса воспаления связан с синтезом огромного количества медиаторов, цитокинов, факторов роста, нейротрансмиттеров и пептидов (субстанции P, кининов),

производных полиненасыщенных жирных кислот (в первую очередь простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов), последние как раз и считаются основной мишенью НПВП [7].

Нимесулид как единственный представитель класса сульфонанилидов, умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2, был синтезирован до открытия механизмов ингибирования ЦОГ, при этом он в полной мере обладает основными эффектами, присущими НПВП, однако интересен не только ЦОГ-опосредованными механизмами, но и широким спектром дополнительных свойств [8, 9].

Показано, что нимесулид влияет на гуморальное звено воспалительных реакций: уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 ИЛ-8, лейкотриена В4 [10–12]) — и на клеточные реакции: снижение

Кнорринг Герман Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: knorring@mail.ru



Обзор



Review

синтеза фосфодиэстеразы IV уменьшает активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов — важных участников острого воспаления [12, 13].

Нимесулид также снижает активность оксидативных реакций, ингибирует продукцию кислородных радикалов в очаге воспаления, уменьшает синтез лейкотриена C₄, продуцируемого эозинофилами [13, 14].

Изученный спектр молекулярных механизмов нимесулида включает влияние и на циклический аденозинмонофосфат и экто-5'-нуклеотидаза/аденозиновый рецептор A_{2A}, и на саму продукцию аденозина, что имеет значение в реализации его противовоспалительного действия [8, 15]. Показано, что противовоспалительные эффекты препарата связаны с повышением чувствительности к эндо- и экзогенным кортикостероидам стероидных рецепторов [8, 16, 17].

Роль гистамина в организме очень велика и связана со множеством физиологических реакций, включая регуляцию продукции соляной кислоты в желудке и функции ряда других органов пищеварительной системы, тонуса дыхательных путей и кровеносных сосудов; гистамин относят к числу медиаторов нервной системы [18, 19]. Значительно лучше изучено значение гистамина при аллергических и иммунных реакциях, к которым относятся и эффекты гистамина в очаге острого и хронического воспаления [8, 18].

Нимесулид ингибирует секрецию гистамина тучными клетками, связанную как с иммунными, так и с неиммунными стимулами, что, очевидно, облегчает болевой синдром [20, 21]. В эксперименте А. de Paulis и соавт. на модели синовиальных тучных клеток человека показано снижение высвобождения гистамина и простагландина D₂ и лейкотриена C₄ при воздействии различных стимулов. При этом ацетилсалициловая кислота, диклофенак и пироксикам подобного эффекта не обнаруживали [21].

Эти данные могут отчасти объяснять различную активность препаратов, используемых для воздействия на разные патофизиологические аспекты воспалительных артритов. Чуть ранее подобное действие было описано и при моделировании аллергического отека путем внутрикожной инъекции гистамина у здоровых добровольцев: нимесулид значи-

мо сильнее плацебо (физраствора) уменьшал выраженность отека и зуда [22].

Подавление секреции гистамина оказывается полезным при патологии дыхательной системы, включая аллергический ринит и другие компоненты т. н. «аспириновой триады», связанной с перекрестной реакцией как на ацетилсалициловую кислоту, так и на другие препараты группы НПВП.

В эксперименте показано, что нимесулид, в отличие от индометацина, способен снижать сокращение изолированной бронхиальной мускулатуры человека в ответ на воздействие гистамина. Кроме того, в опыте на свиньях он уменьшал бронхоконстрикцию, вызванную ацетальдегидом, снижая высвобождение гистамина из тучных клеток и эозинофилов [20, 23].

Влияние нимесулида на выраженность симптомов аллергического ринита сопоставимо с таковым цетиризина. Двойное слепое рандомизированное параллельное контролируемое клиническое исследование с двойным контролем в трех группах продемонстрировало, что нимесулид значительно уменьшал выраженность заложенности и выделений из носа, а также чихания у пациентов с аллергическим ринитом к четвертому дню, уступая цетиризину только во влиянии на слезотечение [24].

В ряде исследований доказана возможность безопасного использования нимесулида и в случае предшествующего развития аллергических реакций при приеме других НПВП. По данным G.E. Senna и соавт., назначавших нимесулид 381 больному с предшествующей аллергической реакцией при применении НПВП, в 98,4% случаев это не сопровождалось какими-либо проявлениями аллергии [25].

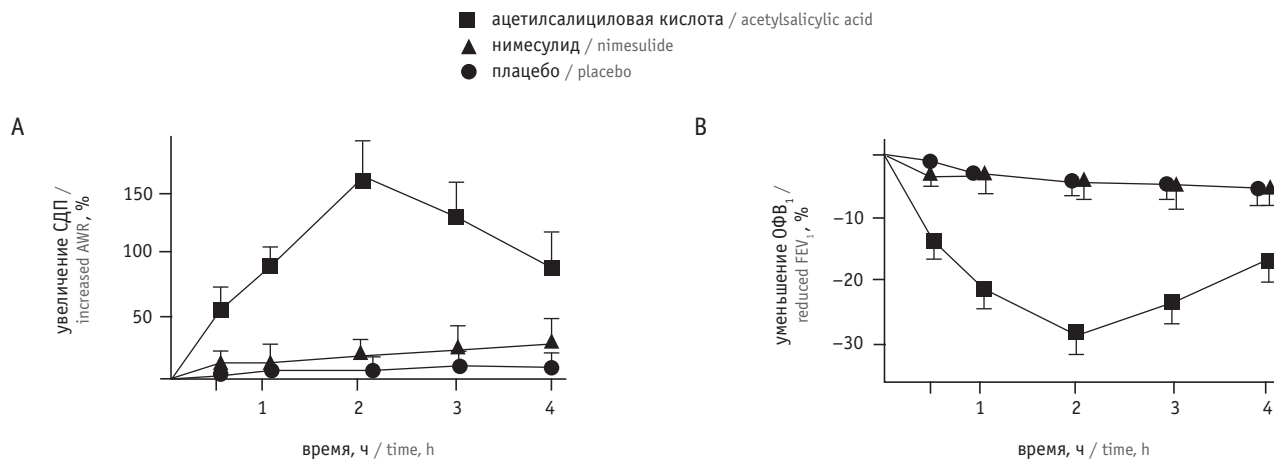
В сходном исследовании у пациентов с доказанной аспириновой астмой или непереносимостью НПВП введение нимесулида оказалось безопасным у 91,7% наблюдаемых [26].

Оценка показателей бронхиальной проводимости в двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании с участием 20 пациентов с аспириновой астмой выявила, что нимесулид сравним с плацебо по влиянию на показатели сопротивления дыхательных путей и ОФВ₁ (рис.) [27].

Пероральный нимесулид в дозе 100 мг хорошо переносился как клинически, так и функционально (без значительных

Рис. Средние (\pm стандартная ошибка среднего) изменения сопротивления дыхательных путей (САП) (А) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (В) после провокационной пробы с плацебо (физраствором), ингаляции раствора лизин-аспирина или приема 100 мг нимесулида [28]

Fig. Mean (\pm standard error of the mean) changes in airways resistance (AWR) (A) and forced expiratory volume during first second (FEV₁) (B) following a provocative test with placebo (normal saline), inhalation of lysin/aspirin solution, or administration of 100mg of nimesulide [28]



изменений ОФВ₁ и удельного сопротивления дыхательных путей после приема лекарства), в отличие от ацетилсалициловой кислоты, вызывавшей значительное увеличение сопротивления дыхательных путей (до 150%) и снижение ОФВ₁ (до –30% через 2 часа после введения) [27, 28].

Безусловно, уникальный эффект нимесулида в ингибировании выработки гистамина очень важен при оценке рисков поражения ЖКТ, ведь спектр действия гистамина чрезвычайно широк именно в верхних отделах ЖКТ и влияние на его продукцию может иметь дополнительное значение для минимизации этих рисков [29]. В эксперименте показано, что нимесулид уменьшает стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты в желудке опытных животных [30]. Исследование, посвященное поиску и оценке средств с гастропротективными свойствами (*extract Rumex patientia L.*), продемонстрировало, что введение нимесулида даже в очень больших дозах (300 мг/кг) не приводило к развитию НПВП-индуцированных эрозий и язв у экспериментальных животных, в отличие от других НПВП, применявшихся в этой работе (диклофенака, ибупрофена и мелоксикама) [31].

Более поздние исследования (Süleyman H. и соавт.) выявили, что на экспериментальных моделях нимесулид статисти-

чески значимо увеличивает противовоспалительный эффект мелоксикама, диклофенака, ибупрофена, при этом уменьшая ulcerогенное действие диклофенака и мелоксикама и предотвращая возникновение язвенных дефектов [32]. В клинической практике одномоментное назначение двух и более НПВП (за исключением топических форм) приводит к повышению риска повреждения ЖКТ и не рекомендовано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимую роль в реализации противовоспалительного и анальгетического действий нимесулида (Найз®) играет широкий спектр свойств, не связанных с ингибированием ЦОГ-2. Исследования этих уникальных свойств продолжаются, что открывает все более широкие перспективы применения нимесулида (Найз®) в неврологической и широкой терапевтической практике [33–35]. Одним из интересных эффектов следует признать воздействие на секрецию гистамина, связанную как с иммунными, так и с неиммунными механизмами. Это проясняет более выраженное обезболивающее и противовоспалительное влияние нимесулида (Найз®) и невысокий риск побочных явлений со стороны дыхательной и пищеварительной систем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., ред. Боль. Практическое руководство для врачей. М.: изд-во РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno N.N., Kukushkin M.L. et al. Pain. Practical manual for medical professionals. M: RAMS Publishing House; 2012. 512 p. (in Russian)]
2. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. и др. Краткий курс истории НПВП. Научно-практическая ревматология. 2012; 50(3): 101–16. [Karateev A.E., Uspensky Yu.P., Pakhomova I.G. et al. A concise course of the history of NSAIDs. Rheumatology Science and Practice. 2012; 50(3): 101–16. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-718
3. Вёрткин А.Л., Прохорович Е.А., Горюлева Е.А. и др. Эффективность и безопасность применения Кеторола для купирования болевого синдрома на догоспитальном этапе. Неотложная терапия. 2004; 1–2(16–17): 12–17. [Vertkin A.L., Prokhorovich E.A., Goruleva E.A. et al. The efficacy and safety of Ketorol for pain relief in prehospital settings. Rescue Therapy. 2004; 1–2(16–17): 12–17. (in Russian)]
4. Кнорринг Г.Ю., Пахомова И.Г. Современные представления о механизмах действия нимесулида. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 18–22. [Knorring G.Yu., Pakhomova I.G. Mechanisms of action of nimesulide: current understanding. Doctor.Ru. 2020; 19(4): 18–22. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22
5. Хомяк Н., Мамчур В., Хомяк Е. 3D-эффект препарата Найз: как особенности фармакокинетики помогают справиться с болью. Фармацевт практик. 2017; 3: 32–4. [Khomyak N., Mamchur V., Khomyak E. 3D Effect from Nise: Pharmacokinetic features to cope with pain. 2017; 3: 32–4.]
6. Елисеев М.С. Нимесулид в лечении острой боли в ревматологической практике: почему ниша по-прежнему занята. Медицинский совет. 2016; 17: 110–12. [Eliseev M.S. Nimesulide for acute pain treatment in the rheumatological practice: why the niche is still occupied. Medical Council. 2016; 17: 110–12. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-17-110-112
7. Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G. et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell. 2009; 139(2): 267–84. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028
8. Caiazzo E., Talenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? Eur. J. Pharmacology. 2019; 848: 105–11. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044
9. Кнорринг Г.Ю., Вёрткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 38–42. [Knorring G.Yu., Vyortkin A.L. "Correct" nimesulide: a pharmacologist's opinion. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 38–42. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42
10. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P. et al. Increased tumor necrosis factor- α and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. Anesth. Analg. 2007; 104(4): 949–54. DOI: 10.1213/01.ane.0000258060.89380.27
11. Tool A.T., Verhoeven A.J. Inhibition of the production of platelet activating factor and of leukotriene B4 in activated neutrophils by nimesulide due to an elevation of intracellular cyclic adenosine monophosphate. Arzneimittelforschung. 1995; 45(10): 1110–14.
12. Bianchi M., Broggin M., Balzarini P. et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int. J. Clin. Pract. 2007; 61(8): 1270–7. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01453.x
13. Ottonello L., Dapino P., Pastorino G. et al. Nimesulide as a downregulator of the activity of the neutrophil myeloperoxidase pathway. Focus on the histoprotective potential of the drug during inflammatory processes. Drugs. Suppl. 1993; 1: 29–33. DOI: 10.2165/00003495-199300461-00007
14. Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge — the role of nimesulide. Curr. Med. Res. Opin. 2016; 32(1): 23–36. DOI: 10.1185/03007995.2015.1100986
15. Caiazzo E., Maione F., Morello S. et al. Adenosine signaling mediates the anti-inflammatory effects of the COX-2 inhibitor nimesulide. Biochem. Pharmacol. 2016; 112: 72–81. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.05.006
16. Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J. Факты и мифы о нимесулиде: доказательства и мнение экспертов. Здоров'я України. 2016; 17(390): 3–8. [Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J. Facts and myths about nimesulide: evidences and expert opinion. Health in Ukraine. 2016; 17(390): 3–8.]
17. Rainsford K.D.; Members of the Consensus Report Group on Nimesulide. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. Curr. Med. Res. Opin. 2006; 22(6): 1161–70. DOI: 10.1185/030079906X104849
18. Hattori Y., Seifert R., eds. Histamine and histamine receptors in health and disease. Springer; 2017. 363 p.
19. Haas H., Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. Nat. Rev. Neurosci. 2003; 4(2): 121–30. DOI: 10.1038/nrn1034
20. Casolaro V., Meliotta S., Marino O. et al. Nimesulide, a sulfonanilide nonsteroidal anti-inflammatory drug, inhibits mediator release from human basophils and mast cells. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 267(3): 1375–85.

21. de Paulis A., Ciccarelli A., Marinò I. et al. Human synovial mast cells. II. Heterogeneity of the pharmacologic effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(3): 469–78. DOI: 10.1002/art.1780400313
22. Rewari S., Gupta U. Modification of antihistaminic activity of cetirizine by nimesulide. *J. Assoc. Physicians India.* 1999; 47(4): 389–92.
23. Rossoni G., Berti F., Buschi A. et al. New data concerning the antianaphylactic and antihistaminic activity of nimesulide. *Drugs.* 1993; 46(suppl.1): S22–8. DOI: 10.2165/00003495-199300461-00006
24. Kotwani A., Puri R., Gupta U. Efficacy of nimesulide alone and in combination with cetirizine in acute allergic rhinitis. *J. Assoc. Physicians India.* 2001; 49: 518–22.
25. Senna G.E., Passalacqua G., Dama A. et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 35(10): 393–6.
26. Bavbek S., Celik G., Ediger D. et al. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J. Asthma.* 1999; 36(8): 657–63. DOI: 10.3109/02770909909055417
27. Bianco S., Robuschi M., Petrigni G. et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs.* 1993; 46(suppl.1): S115–20. DOI: 10.2165/00003495-199300461-00024
28. Бьянко С., Робуши М., Петриньи Дж. и др. Эффективность и переносимость нимесулида у пациентов с аспириновой бронхиальной астмой. *Рус. мед. журн.* 2010; 18(27): 1667–70. [Bianco S., Robuschi M., Petrigni G. et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Rus. Med. J.* 2010; 18(27): 1667–70. (in Russian)]
29. Кнорринг Г.Ю. К вопросу о гастроэнтерологической безопасности нимесулида. *Доктор.Ру.* 2019; 8(163): 54–8. [Knorring G.Yu. Gastroenterological safety of nimesulide. *Doctor.Ru.* 2019; 8(163): 54–8. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-54-58
30. Tavares I.A., Borelli F., Welch N.J. Inhibition of gastric acid secretion by nimesulide: a possible factor in its gastric tolerability. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001; 19(1 suppl.22): S13–15.
31. Süleyman H., Demirezer L.O., Kuruüzüm-Uz A. et al. Gastroprotective and antiulcerogenic effects of *Rumex patientia* L. extract. *Pharmazie.* 2002; 57(3): 204–5.
32. Süleyman H., Salamci E., Cadirci E. et al. Beneficial interaction of nimesulide with NSAIDs. *Med. Chem. Res.* 2007; 16(2): 78–87. DOI: 10.1007/s00044-007-9009-8
33. Вёрткин А.Л., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л. и др. Ведение пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики (клинические рекомендации). *Терапия.* 2018; 2(20): 8–17. [Vyortkin A.L., Karateev A.E., Kukushkin M.L. et al. Curation of patients with back pain for physicians and general practitioners (clinical recommendations). *Therapy.* 2018; 2(20): 8–17. (in Russian)]
34. Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р., Иголкина Е.В. и др. Наблюдение в лечении хронических заболеваний суставов. *Рус. мед. журн.* 2012; 23: 1177–85. [Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Igolkina E.V. et al. Nise in management of chronic arthropathies. *Rus. med. jourm.* 2012; 23: 1177–85. (in Russian)]
35. Dallegrì F., Ottonello L. Are there any differences among non-steroidal anti-inflammatory drugs? Focus on nimesulide. *Clin. Drug Investig.* 2007; 27(suppl.1): 15–22. DOI: 10.2165/00044011-200727001-00004 ■

Поступила / Received: 06.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.04.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АД	— артериальное давление	ОР	— относительный риск
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ВГС	— вирусный гепатит С	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	СД	— сахарный диабет
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ГТПП	— γ-глутамилтранспептидаза	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ДИ	— доверительный интервал	ФВ	— фракция выброса
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИЛ	— интерлейкин	ЦНС	— центральная нервная система
ИМТ	— индекс массы тела	ЦОГ	— циклооксигеназа
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	НbA1c	— гликированный гемоглобин
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	Ig	— иммуноглобулин