

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

38 (413) 2019



MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

том № 4

- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com



Легалон®

Легалон — натуральный
гепатопротектор с комплексным
и целенаправленным
действием на печень

Вашей печени
надежный БАСТИОН!

ЭФФЕКТЫ ЛЕГАЛОНА*

МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ

АНТИФИБРОТИЧЕСКИЙ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ

АНТИОКСИДАНТНЫЙ

ГЕПАТОТРОПНЫЙ

ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКИЙ

РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ

ДЕТОКСИКАЦИОННЫЙ

Показания к применению**:

В комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний печени, цирроза печени и токсических поражений печени (вызванных токсичными для печени веществами)**

Токсические поражения печени (алкоголизм; интоксикация галогенсодержащими углеводородами; соединениями тяжелых металлов; лекарственные поражения печени) и их профилактика***

*Мараховский Ю.Х. Легалон. Монография; **Инструкция по медицинскому применению препарата Легалон 140 мг П №011358/01-260609;

*** Инструкция по медицинскому применению препарата П № 011359/02-240609

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

RU.LEG.19.12.26 декабрь 2019. РУ Легалон 70мг П №011359/02 от 24.06.2009 (внесены изменения 29.11.16). Легалон 140 мг П №011358 (изменения 29.11.16)

Практическая гастроэнтерология. Том 4

Медицинский алфавит №38 (413) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфавит»

Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48

E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Синица

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94

Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Академика
Королева, д. 13, стр. 1, офис. 804 А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А.С. Ермолов

**Объединенный редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»**

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.

Амхадова Малан Абдурашидовна, д.м.н., проф.

Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.

Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.

Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.

Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.

Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.

Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.

Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.

Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.

Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.

Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.

Малева Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.

Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.

Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.

Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.

Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.

Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.

Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.

Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.

Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.

Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.

Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.

Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.

Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.

Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.

Щербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.

Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы

журнала «Практическая гастроэнтерология»

Е.П. Гершман, medalfavit1@mail.ru, (495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения, распространения
и выставочной деятельности

Б.Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 16 декабря 2019 года.

Содержание

- 5 Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз: случайное сочетание или закономерная взаимосвязь?
В.А. Ахмедов, Т.И. Меликов
- 9 Функциональные расстройства билиарного тракта в практике специалистов амбулаторного звена: оптимальный выбор терапии
С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева
- 19 Кальциево-фосфорный баланс при коморбидном течении язвенной болезни и артериальной гипертензии и его коррекция блокаторами медленных кальциевых каналов
Л.А. Фомина
- 23 Гипераммониемия в клинической практике: анализ собственных клинических наблюдений
З.М. Галеева, О.Ф. Галиуллин, Е.Г. Езюкова, Р.Г. Тухбатуллина
- 27 Метаболические гепатотропные схемы в программах сопроводительной нутриционной поддержки онкопациентов с колоректальным раком и раком поджелудочной железы: Ремаксол в структуре инфузионно-нутриционной терапии
Л.Н. Костюченко, М.В. Костюченко
- 37 Функциональные и метаболические нарушения у пациентов с желчнокаменной болезнью после перенесенной холецистэктомии
С.В. Тихонов, В.Д. Декканова, Н.В. Бакулина, М.Д. Коржева, М.А. Калинина
- 44 Дисбиотические изменения у больных неалкогольной жировой болезнью печени
Е.С. Сирчак, В.И. Грига, Й.И. Пичкар, Н.Ю. Курчак
- 48 Дисбиоз кишечника, повышение проницаемости кишечной стенки и неалкогольная жировая болезнь печени
Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова, Е.В. Балукова
- 54 Метод биоимпедансометрии как способ оценки метаболизма при колоректальном раке и раке поджелудочной железы
Л.Н. Костюченко, А.Д. Круглов, М.В. Костюченко, А.Э. Лычкова
- 60 Подписка

Contents

- 5 *Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: random combination or regular relationship?*
V.A. Akhmedov, T.I. Melikov
- 9 *Functional disorders of biliary tract in practice of outpatient specialists: optimal treatment choice*
S.N. Mekhtiev, O.A. Mekhtieva
- 19 *Calcium-phosphorus balance in comorbid peptic ulcer disease and arterial hypertension and its correction of calcium channel blockers*
L.A. Fomina
- 23 *Hyperammonemia in clinical practice: analysis of own clinical observations*
Z.M. Galeeva, O.F. Galiullin, E.G. Yeziukova, R.G. Tukhbatullina
- 27 *Metabolic hepatotropic regimens in programs of accompanying nutritional support for cancer patients with colorectal cancer and pancreatic cancer: Remaxol in structure of infusion and nutritional therapy*
L.N. Kostyuchenko, M.V. Kostyuchenko
- 37 *Functional and metabolic disorders in patients with cholelithiasis after undergone cholecystectomy*
S.V. Tikhonov, V.D. Dekkanova, N.V. Bakulina, M.D. Korzheva, M.A. Kalinina
- 44 *Disbiotic changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease*
E.S. Sirchak, V.I. Griga, Y.I. Pichkar, N. Yu. Kurchak
- 48 *Colon dysbiosis, increasing of intestinal wall permeability and non-alcohol fatty liver disease*
Yu. P. Uspensky, N. V. Baryshnikova, E. V. Balukova
- 54 *Method of bioimpedancemetry for assessing metabolism in colorectal cancer and pancreatic cancer*
L.N. Kostyuchenko, A.D. Kruglov, M.V. Kostyuchenko, A.E. Lychkova
- 60 *Subscription*



Редакционный совет

Главный редактор

Минушкин Олег Николаевич (г. Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по ЦФО, гл. гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента России, зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента России

Алексеев Сергей Алексеевич (г. Хабаровск), д.м.н., проф., гл. гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа, гл. гастроэнтеролог Хабаровского края, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ДВФМУ», рук. клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 ДВЖД

Бордин Дмитрий Станиславович (г. Москва), д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ Московский клинический НПЦ им. А.С. Логинова, проф. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФДПО, интернатуры и ординатуры ГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»

Григорьева Ирина Николаевна (г. Новосибирск), д.м.н., проф. кафедры терапии центра постдипломного образования врачей медицинского факультета БГУ ВО «НГУ», в.н.с., рук. сектора биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»

Еремина Елена Юрьевна (г. Саранск), д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ имени Н.П. Огарева», директор гастроэнтерологического центра, гл. гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия, заслуженный врач Республики Мордовия

Лазебник Леонид Борисович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова», президент Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Национальной медицинской палаты, член правления Московского научного общества терапевтов, вице-президент Общества геронтологов

Левченко Светлана Владимировна (г. Москва), к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Ливзан Мария Анатольевна (г. Омск), д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней лечебного факультета и проректор по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «ОмГМУ», гл. гастроэнтеролог Омской области

Максимов Валерий Алексеевич (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «РМАПО», академик Российской академии медико-технических наук, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России, заслуженный врач России, заслуженный деятель науки России,

Орешко Людмила Саварбековна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова»

Осипенко Марина Федоровна (г. Новосибирск), д.м.н., проф., врач высшей категории, гл. терапевт и гл. гастроэнтеролог г. Новосибирска Минздрава Новосибирской области, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ученый секретарь, член центральной методической комиссии по терапии лечебного факультета, рук. департамента по науке, инновациям и информатизации, член проблемной комиссии по внутренним болезням, член диссертационного совета по внутренним болезням ФГБОУ ВО «НГМУ»

Сайфутдинов Рафик Галимзянович (г. Казань), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии ФГБОУ ДПО «КГМА» гл. гастроэнтеролог Республики Татарстан, председатель Общества гастроэнтерологов РТ, заслуженный деятель науки РТ, академик ЕА АМН, член-корр. АН ВШ, гл. ред. журнала «Дневник казанской медицинской школы»

Скворцов Всеволод Владимирович (г. Волгоград), д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВО «ВолГМУ»

Ткаченко Евгений Иванович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова», первый вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), вице-президент НОГР по Северо-Западному федеральному округу, член правления Ленинградского научного общества терапевтов имени С.П. Боткина

Editorial Board

Editor-in-Chief

Minushkin O. N.
MD, DMSci, professor

Alekseenko S. A.
MD, DMSci, professor

Bordin D. S.
MD, DMSci, professor

Grigoryeva I. N.
MD, DMSci, professor

Eryomina E. Yu.
MD, DMSci, professor

Lazebnyk I. B.
MD, DMSci, professor

Levchenko S. V.
MD, PhD, assistant professor

Livzan M. F.
MD, DMSci, professor

Maksimov V. A.
MD, DMSci, professor

Oreshko L. S.
MD, DMSci, professor

Osipenko M. F.
MD, DMSci, professor

Saifutdinov R. G.
MD, DMSci, professor

Skvortsov V. V.
MD, DMSci, assistant professor

Tkachenko E. I.
MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ НАШЕГО ИЗДАНИЯ!

Важная информация о форме цитирования материалов, опубликованных в журналах серии «Медицинский алфавит»

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), в целях унификации ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый аппендицит. // Медицинский алфавит. Сер. «Практическая гастроэнтерология» — 2019. — Т. 1. № 3 (312). — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты **medalfavit@mail.ru**.

Неалкогольная жировая болезнь печени и псориаз: случайное сочетание или закономерная взаимосвязь?



В. А. АХМЕДОВ

В. А. Ахмедов, д.м. н, проф., зав. кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования

Т. И. Меликов, ординатор кафедры

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: random combination or regular relationship?

V. A. Akhmedov, T. I. Melikov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Резюме

За последние 10 лет становится все более очевидным, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является мультисистемным заболеванием, которая поражает множество органов и систем посредством метаболических и иммунологических нарушений. Недавние наблюдательные исследования показали, что распространенность НАЖБП значительно выше у пациентов с псориазом (встречается у 50 % этих пациентов). Примечательно, что псориаз ассоциируется с НАЖБП даже после учета признаков метаболического синдрома и других потенциальных факторов, воздействующих на лечение. В некоторых исследованиях также было высказано предположение, что у пациентов с псориазом чаще встречаются более распространенные и активные формы НАЖБП, чем у лиц без псориаза. Применение лекарственной терапии пациентов с сочетанием НАЖБП и псориаза с включением препарата Легалон является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, псориаз, Легалон.

Summary

Over the past 10 years, it has become increasingly evident that nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a multisystem disease that affects multiple extra-hepatic organ systems and interacts with the regulation of several metabolic and immunological pathways. Recent observational studies have shown that the prevalence of NAFLD is remarkably higher in psoriatic patients (occurring in up to 50 % of these patients) than in matched control subjects. Notably, psoriasis is associated with NAFLD even after adjusting for metabolic syndrome traits and other potential confounding factors. Some studies have also suggested that psoriatic patients are more likely to have the more advanced forms of NAFLD than non-psoriatic controls. The use of drug therapy in patients with a combination of NAFLD and psoriasis with the inclusion of the drug Legalon is pathogenetically justified.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, psoriasis, Legalon.

Псориаз — это хроническое рецидивирующее иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, поражающее примерно 2–3 % взрослого населения во многих частях света [1]. Распространенность этого заболевания у взрослых колеблется от приблизительно от 1,0 % (США) до 8,5 % (Норвегия). Псориаз часто ассоциируется с множественными метаболическими сопутствующими заболеваниями, включающими ожирение, сахарный диабет второго типа, метаболический синдром и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [2, 3, 4]. Точная этиология псориаза в значительной степени неизвестна. Тем не менее убедительные доказательства указывают на то, что псориаз является хроническим воспалительным заболеванием кожи, возникающим на предрасполагающей генетической основе.

Эпидемиологические доказательства связи НАЖБП с псориазом

Учитывая тесную взаимосвязь метаболического синдрома как с псориазом [5, 6], так и с НАЖБП [7], неудивительно, что эти заболевания могут сосуществовать у одного и того же человека. В исследовании «случай — контроль» с участием 130 пациентов с хроническим бляшечным псориазом (ни один из которых не лечился метотрексатом или другими потенциально гепатотоксичными лекарственными средствами) и 260 подобранных здоровых контролей (Gisondi *et al.*) [8] документально подтверждено, что распространенность НАЖБП была почти в два раза выше среди пациентов с псориазом, чем среди контрольных лиц (47 против 28 %; $p < 0,001$). Это различие оставалось значительным (37 против 21 %; $p < 0,01$) даже после исключения

субъектов с умеренным потреблением алкоголя (то есть тех, кто употреблял менее 30 г алкоголя в день).

Пациенты с псориазом и НАЖБП также имели более высокий уровень циркулирующего С-реактивного белка, ИЛ-6 и более низкие уровни адипонектина, чем пациенты без НАЖБП. Кроме того, НАЖБП была связана с большей клинической степенью тяжести псориаза, которая оценивалась по шкале индекса и степени тяжести псориаза (PASI) после поправки на многие факторы кардиометаболического риска [8]. В другом ретроспективном исследовании Miele *et al.* [9] обнаружили, что распространенность НАЖБП составляет 59,2 % в амбулаторной когорте из 142 взрослых пациентов с псориазом. Пациенты с НАЖБП чаще имели псориазический артрит и характеризовались более тяжелым течением НАЖБП, что

оценивалось неинвазивно по шкале фиброза НАЖБП. Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что распространенность НАЖБП очень высока у пациентов с псориазом (затрагивает до 50% этих пациентов) независимо от сосуществующих компонентов метаболического синдрома. Кроме того, относительно поздняя стадия неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), выявленная в результате биопсии печени пациентов с псориазом, указывает на возможность повышенного риска долговременных осложнений, связанных с печенью, у этой группы пациентов.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости более тщательного мониторинга и оценки наличия НАЖБП у людей с хроническим бляшечным псориазом.

Потенциальные биологические механизмы, связывающие псориаз и НАЖБП

На сегодняшний день основные механизмы, связывающие НАЖБП с псориазом, сложны и до конца не изучены. Тем не менее выявление патофизиологических механизмов, связывающих эти заболевания, имеет клиническую значимость, поскольку может предложить перспективу для новых фармакологических подходов.

Хотя печень является ключевым регулятором метаболизма глюкозы и ведущим источником множества воспалительных и коагуляционных факторов [10, 11], тесные взаимосвязи псориаза и НАЖБП с висцеральным ожирением и резистентностью к инсулину значительно затрудняют выявление непосредственного вклада НАЖБП в воспалительные и метаболические проявления псориаза. Воспаленная (дисфункциональная) висцеральная жировая ткань играет ключевую роль в развитии резистентности к инсулину, прогрессировании хронического воспаления, возможно, через секрецию множества факторов, таких как повышенное выделение незатерифицированных жирных кислот, увеличение продукции различных гормонов и провоспалительных адипоцитокинов (включая также TNF- α , IL-6, лептин, висфатин и резистин) и снижение выработки адипонекти-

на [12, 13]. При наличии ожирения и резистентности к инсулину увеличивается приток незатерифицированных жирных кислот в печень. В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что незатерифицированные жирные кислоты играют ключевую роль в непосредственном содействии повреждению печени за счет увеличения внутрипеченочного окислительного стресса и активации воспалительных путей [14, 15].

Накопленные данные указывают на то, что НАЖБП, особенно ее воспалительная и прогрессирующая форма (НАСГ), может усугубить резистентность к инсулину, предрасполагает к атерогенной дислипидемии и высвобождает множество провоспалительных, прокоагулянтных, прооксидантных и профиброгенных медиаторов (например, С-реактивный белок, IL-6, фибриноген, ингибитор активатора плазминогена-1, трансформирующий фактор роста- β), которые могут играть важную роль в патофизиологии псориаза [16, 17, 18]. Можно предположить, что высвобождение этих провоспалительных, прооксидантных и проатерогенных медиаторов из стеатозной и воспаленной печени может неблагоприятно влиять на тяжесть псориаза за счет увеличения пролиферации кератиноцитов, усиления воспаления и активизации различных молекул сосудистой адгезии.

Лечение псориаза и его возможные последствия для НАЖБП

Существует множество вариантов лечения псориаза, которые классифицируются как местная и системная терапия либо фототерапия. Системные препараты, такие как метотрексат, циклоспорин и ацитретин, показаны для лечения псориаза от умеренной до тяжелой степени, особенно когда заболевание широко распространено или устойчиво к местной терапии. В случае непереносимости, неэффективности или противопоказаний к фототерапии или обычным системным методам лечения, пациенты с псориазом могут получать терапию более новыми биологическими агентами, которые включают антагонисты TNF- α (этанерцепт, адалимумаб и ин-

фликсимаб), моноклональные анти-IL-2, -23, устекинумаб и анти-IL-17 моноклональные антитела секукинумаб и икзекзимаб [19].

Хотя фототерапия или местное лечение не вызывают значительных изменений метаболических параметров и тестов функции печени, некоторые фармакологические методы лечения могут отрицательно влиять на имеющиеся заболевания (включая НАЖБП) или оказывать взаимодействие с лекарственными средствами, которые обычно используются для их лечения [19]. В частности, метотрексат следует назначать с осторожностью при наличии ожирения, сахарного диабета второго типа или НАЖБП из-за повышенного риска лекарственного фиброза печени [20]. Повреждение печени, вызванное метотрексатом, имитирует гистологическую картину НАЖБП. Таким образом, лекарственное повреждение печени всегда должно учитываться у пациента со стеатозом печени, который ранее лечился метотрексатом [21]. Точно так же циклоспорин следует использовать осторожно среди пациентов с псориазом и с сопутствующим метаболическим синдромом. Этот препарат может усугубить сахарный диабет второго типа, артериальную гипертензию и предрасполагать к атерогенной дислипидемии и гиперурикемии [22]. Ацитретин является производным витамина А, который используется для лечения псориаза с начала 1980-х годов. Применение ацитретина ограничено его потенциальными побочными эффектами (например, негативными эффектами на кожу и слизистые оболочки, дислипидемией и гепатотоксичностью). Эти эффекты могут быть уменьшены при использовании более низких доз ацитретина или в сочетании с другими методами лечения [23].

Биологические препараты представляют собой значительное достижение в лечении псориаза [24, 25, 26, 27]. Как правило, биологические агенты не оказывают негативного влияния на метаболические параметры и уровни ферментов печени в сыворотке, как это могут делать обычные системные методы лечения. Эффективность биологической терапии выше, чем у традиционных

методов лечения, потому что они лучше переносятся в долгосрочной перспективе. Вместе с тем на сегодняшний день мероприятия по изменению образа жизни с увеличением двигательной нагрузки — 150–200 минут аэробных упражнений в неделю за 3–5 сеансов (быстрая ходьба, велотренинг) являются наиболее эффективным терапевтическим вариантом, который хорошо подходит как для пациентов с НАЖБП, так и с псориазом [28, 29, 30].

На сегодняшний день, помимо модификации характера питания и увеличения аэробной физической активности, большое значение в терапии пациентов с НАЖБП отводится гепатопротекторным препаратам, основным вектором действия которых является нормализация функциональной активности печени, улучшение регенеративных процессов, а также повышение устойчивости печеночной ткани к действию разнообразных патогенных факторов [31]. Одной из самых известных групп, обладающих большой историей практического применения, являются биофлавоноидные препараты природного происхождения. История применения данных биофлавоноидов насчитывает более 200 лет, когда с гепатопротективной целью стали использовать различные препараты, изготовленные из расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) [31]. В последние годы из нее выделено много компонентов, обладающих гепатопротекторными свойствами. Базисными биофлавоноидами в силимарине являются силибинин, силидианин, силикристин, изосилибинин, среди которых именно силибинин характеризуется наибольшей биологической активностью.

Одним имеющихся на фармацевтическом рынке препаратов, обладающих наибольшей доказательной базой, является оригинальный гепатопротектор Легалон®, содержащий в составе наибольшее количество силибинина (77%). Благодаря такому высокому содержанию силибинина препарат является эффективным гепатопротектором, обладающим поливалентным спектром действия, позволяющим перекрыть большую часть патофизиологических механизмов развития практически любых хронических диффузных заболева-

ний печени [32]. Одним из ключевых рычагов действия препарата является повышение содержания восстановленного глутатиона в печени за счет высокого содержания в Легалоне® силибинина. Именно этот механизм способствует значительному повышению защиты печени от окислительного стресса и поддержанию ее нормальной дезинтоксикационной функции [32]. Как известно, глутатион способствует выведению токсинов печенью, является мощным естественным антиоксидантом и стимулирует обмен веществ. Как было показано в исследованиях [33, 34], силимарин обладает связывающим действием на свободные радикалы, тормозящим эффектом на перекисное окисление липидов и стимулирующим синтез глутатиона, что обуславливает комплексный антиоксидантный потенциал препарата Легалон® в целом.

Дополнительным противовоспалительным действием силимарина является блокирующее влияние препарата на ферменты, вырабатывающие медиаторы воспаления, — лейкотриен В₄, простагландин Е₂, что приводит к дополнительному подавлению воспалительного процесса [34].

Оказывая стимулирующее влияние на синтез белка и рибосомальных РНК, силимарин проявляет регенеративный эффект, способствуя восстановлению структурных единиц гепатоцитов при повреждениях печеночных клеток факторами самой разной этиологии [35].

Дополнительно препарат оказывает и мембраностабилизирующий эффект, встраиваясь в мембрану гепатоцита и способствуя тем самым восстановлению нормальных показателей биохимического анализа крови, в частности нормализации уровней билирубина у 82 % больных и АСТ у 60 % после терапии силимарином, что показано в клинических наблюдениях [36].

Кроме того, препарат способствует предотвращению действия одного из ключевых провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) на клетки Купфера, тем самым активно реализуются его противовоспалительный эффект и антифиброзное действие [36]. Прием препарата также позволяет замедлить

активацию звездчатых клеток и тем самым способствовать снижению процесса коллагенообразования, что особенно полно реализуется на фоне длительного приема силибинина.

Особую актуальность лечение препаратом Легалон® приобретает у пациентов с лекарственно-индуцированными заболеваниями печени с клиническими и биохимическими признаками активности, а тем более на фоне стеатоза. В частности, пациентам с псориазом и НАЖБП необходимы профилактические курсы лечения при необходимости длительного приема гепатотоксичных препаратов для лечения псориаза, например при назначении терапии метотрексатом [37].

Проведение медикаментозной терапии пациентам, имеющим в анамнезе указание на диффузные заболевания печени любой этиологии или страдающим алкогольной и никотиновой зависимостью, следует также проводить под прикрытием с назначением Легалона® [38].

Следовательно, при подозрении или доказанном повреждении печени медикаментозного происхождения, особенно на фоне жирового гепатоза как проявления НАЖБП, во время проведения активной системной терапии псориаза рекомендуется сопровождать курсы базисного лечения одновременным назначением препарата Легалон® в дозе 140 мг три раза в сутки в качестве лечебного воздействия с последующим переходом на поддерживающую дозу 70 мг три раза в сутки как профилактическую терапию на протяжении последующих 3–4 месяцев.

Заключение

Растущее количество клинических данных свидетельствует о тесной взаимосвязи между НАЖБП и псориазом. Опубликованные исследования показывают, что НАЖБП является очень частым заболеванием среди взрослых пациентов с псориазом (затрагивает до 50 % из них) и что пациенты с псориазом и НАЖБП чаще имеют метаболический синдром и более тяжелую степень кожного заболевания, чем лица без НАЖБП. Кроме того, пациенты с псориазом имеют более высокий риск развития более тяжелых форм НАЖБП (то есть примерно у четверти из них

может развиваться НАСГ в течение заболевания). Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, является ли НАЖБП явным эпифеноменом сосуществующих признаков метаболического синдрома или же это независимый фактор риска развития и прогрессирования псориаза. Дополнительные исследования также необходимы для более тщательного выяснения предполагаемых биологических механизмов, связывающих НАЖБП с псориазом. Конкретные медиаторы этой новой гепатодермальной оси нуждаются в дальнейшем изучении, чтобы найти инновационные лекарства и методы лечения.

При выборе фармакологического лечения следует также учитывать наличие НАЖБП, так как некоторые препараты для лечения псориаза потенциально гепатотоксичны. Эти данные подразумевают, что пациенты с псориазом должны регулярно проходить скрининг на НАЖБП и что следует рассмотреть возможность направления этих пациентов к гепатологу для дальнейшей оценки состояния гепатобилиарной системы. Оптимальный метод скрининга в настоящее время неизвестен. Однако, учитывая внутренние ограничения сыровоточных уровней ферментов печени, в качестве первоначального скринингового теста для НАЖБП можно использовать УЗИ и эластографию печени в сочетании с использованием шкалы фиброза НАЖБП или других неинвазивных систем оценки фиброза. Эти процедуры полезны для выявления пациентов с подозрением на НАСГ среди пациентов с псориазом [31, 32]. Более того, все эти пациенты должны регулярно проходить диспансерное наблюдение для мониторинга развития связанных с печенью метаболических и сердечно-сосудистых осложнений [33].

Список литературы

1. Parisi R., Symmons D. P., Griffiths C. E., Ashcroft D. M. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J. Investig. Dermatol.* 2013; 133: 377–385.
2. Griffiths C. E., Barker J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263–271.
3. Gottlieb A. B., Chao C., Dann F. Psoriasis comorbidities. *J. Dermatol. Treat.* 2008; 19: 5–21.

4. Anstee Q. M., Targher G., Day, C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 330–344.
5. Lonardo A., Ballestri S., Marchesini G., Angulo P., Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig. Liver Dis.* 2015; 47: 181–190.
6. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J. Hepatol.* 2015; 62: S47–S64.
7. Sommer D. M., Jenisch S., Suchan M., Christophers E., Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2006; 298: 321–328.
8. Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* 2009; 51: 758–764.
9. Miele L., Vallone S., Cefalo C., la Torre G., di Stasi C., Vecchio F. M., D'Agostino M., Gabrielli, M. L., Vero V., Biolato M. et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* 2009; 51: 778–786.
10. Birkenfeld A. L., Shulman G. I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* 2014; 59: 713–723.
11. Matsumoto T., Suzuki N., Watanabe H., Irie M., Iwata K., Anan A., Nakane H., Yoshikane M., Nishizawa S., Souda T. et al. Nonalcoholic steatohepatitis associated with psoriasis vulgaris. *J. Gastroenterol.* 2004; 39: 1102–1110.
12. Byrne C. D., Targher G., Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: Implications for cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 1155–1161.
13. Hunter C. A., Jones S. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat. Immunol.* 2015; 16: 448–457.
14. Shulmann G. I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1131–1141.
15. Stefan N., Häring H. U. The role of hepatokines in metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9: 144–152.
16. Gisondi P., Barba E., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 30: 282–287.
17. Abedini R., Salehi M., Lajevardi V., Beygi S. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Exp. Dermatol.* 2015; 40: 722–727.
18. Kulkarni N. M., Jaji M. S., Shetty P., Kurhe Y. V., Chaudhary S., Vijaykant G., Raghu L., Vishwakarma S. L., Rajesh B. N., Mookkan J. et al. A novel animal model of metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease and skin inflammation. *Pharm. Biol.* 2015; 53: 1110–1117.
19. Nasf A., Gisondi P., Ormerod A. D., Saiag P., Smith C., Spuls P. I., Arenberger P., Bachelez H., Barker J., Dauden E. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris — Update 2015—Short version — EDF in cooperation with EADV and IFC. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29: 2277–2294.
20. Kalb R. E., Strober B., Weinstein G., Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National psoriasis foundation consensus conference. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60: 824–837.
21. Hardwick R. N., Clarke J. D., Lake A. D., Canet M. J., Anumol T., Street S. M., Merrell M. D., Goedken M. J., Snyder S. A., Cherrington N. J. Increased susceptibility to methotrexate-induced toxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Toxicol. Sci.* 2014; 142: 45–55.
22. Tan K. W., Griffiths C. E. Novel systemic therapies for the treatment of psoriasis. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2016; 17: 79–92.
23. Dunn L. K., Gaar L. R., Yentzer B. A., O'Neill J. L., Feldman S. R. Acitretin in dermatology: A review. *J. Drugs Dermatol.* 2011; 10: 772–782.
24. Lestre S., Diamantino F., Veloso L., Fidalgo A., Ferreira A. Effects of etanercept treatment on lipid profile in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A retrospective cohort study. *Eur. J. Dermatol.* 2011; 21: 916–920.
25. Gisondi P., Conti A., Galdo G., Piaserico S., de Simone C., Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: A prospective cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168: 1124–1127.
26. Campanati A., Ganzetti G., di Sario A., Damiani A., Sandroni L., Rosa L., Benedetti A., Offidani A. The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J. Gastroenterol.* 2013; 48: 839–846.
27. Feagins L. A., Flores A., Ariens C., Park C., Crook T., Reimold A., Brown G. Nonalcoholic fatty liver disease: A potential consequence of tumor necrosis factor-inhibitor therapy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 27: 1154–1160.
28. Jensen P., Zachariae C., Christensen R., Geiker N. R., Schaad B. K., Stender S., Hansen P. R., Astrup A., Skov L. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: A randomized clinical study. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 795–801.
29. Gisondi P., del Giglio M., di Francesco V., Zamboni M., Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: A randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 1242–1247.
30. Al-Mutairi N., Nour T. The effect of weight reduction on treatment outcomes in obese patients with psoriasis on biologic therapy: A randomized controlled prospective trial. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2014; 14: 749–756.
31. Vahabzadeh M., Amiri N., Karimi G. Effects of silymarin on metabolic syndrome: a review. *J. Sci. Food Agric.* 2018; 98 (13): 4816–4823.
32. Alkatib S. M., Ismail M. K., AlMoula A. H., Alkenany I. R. Hepatoprotective role of Legalon 70 against hydrogen peroxide in chickens. *Int. J. Health Sci. (Qassim).* 2019; 13 (4): 17–21.
33. Hadi A., Pourmasoumi M., Mohammadi H., Symonds M., Miraghajani M. The effects of silymarin supplementation on metabolic status and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Complement Ther Med.* 2018; 41: 311–319.
34. Ou Q., Weng Y., Wang S., Zhao Y., Zhang F., Zhou J., Wu X. Silybin Alleviates Hepatic Steatosis and Fibrosis in NASH Mice by Inhibiting Oxidative Stress and Involvement with the NF-κB Pathway. *Dig. Dis Sci.* 2018; 63 (12): 3398–3408.
35. Perumpail B. J., Li A. A., Iqbal U., Sallam S., Shah N. D., Kwong W., Cholaneril G., Kim D., Ahmed A. Potential Therapeutic Benefits of Herbs and Supplements in Patients with NAFLD. *Diseases.* 2018; 6 (3): 80.
36. Taleb A., Ahmad K. A., Ihsan A. U., Qu J., Lin N., Hezam K., Koju N., Hui L., Qilong D. Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother.* 2018; 102: 689–698.
37. Vostálová J., Tinková E., Biedermann D., Kosina P., Ulrichová J., Rajnochová Svobodová A. Skin Protective Activity of Silymarin and its Flavonolignans. *Molecules.* 2019; 24 (6): 1022.
38. Chu C., Li D., Zhang S., Ikejima T., Jia Y., Wang D., Xu F. Role of silybin in the management of diabetes mellitus and its complications. *Arch. Pharm Res.* 2018; 41 (8): 785–796.
39. Castera L., Vilgrain V., Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 666–675.
40. Ballestri S., Romagnoli D., Nascimbeni F., Francica G., Lonardo A. Role of ultrasound in the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and its complications. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 9: 603–627.
41. Lonardo A., Ballestri S., Targher G., Loria P. Diagnosis and management of cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 9: 629–650.

Функциональные расстройства билиарного тракта в практике специалистов амбулаторного звена: оптимальный выбор терапии

С. Н. Мехтиев, д.м.н., проф., гл. врач²

О. А. Мехтиева, к.м.н., доцент



С. Н. Мехтиев



О. А. Мехтиева

¹Кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ООО «Гастроэнтерологический центр „Эксперт“», г. Санкт-Петербург

Functional disorders of biliary tract in practice of outpatient specialists: optimal treatment choice

S. N. Mekhtiev, O. A. Mekhtieva

First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Gastroenterological Centre 'Expert'; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье рассматривается современное представление о факторах риска, механизмах развития, критериях диагностики, методах лечения различных видов функциональных расстройств билиарного тракта. Особое внимание уделено адаптации лечебно-диагностических алгоритмов, сформулированных в IV Римских критериях, для амбулаторной практики с целью эффективного оказания помощи пациентам с данной патологией. Авторами предложена рабочая схема лечения и профилактики функциональных билиарных расстройств для использования в реальной клинической практике.

Ключевые слова: функциональные расстройства билиарного тракта, билиарная боль, функциональные расстройства желчного пузыря, сфинктера Одди, желчегонные средства, экстракт листьев артишока.

Summary

The article discusses the current understanding of risk factors, mechanisms of development, diagnostic criteria, therapy for various types of functional disorders of the biliary tract. Paying special attention for the adaptation of diagnostic and treatment algorithms which were described in the Rome criteria, rev. IV, for ambulant practice to provide effective medical assistance to patients with the pathology. The authors proposed the scheme of treatment and prophylaxis of functional disorders for using in clinical practice.

Key words: functional disorders of the biliary tract, biliary pain, functional gall-bladder and sphincter of Oddi disorders, choleric drugs, artichoke leaf extract.

Наиболее частыми жалобами, с которыми обращаются пациенты к врачам-терапевтам и гастроэнтерологам в поликлинике, являются боли и вздутие в верхней половине живота, горечь во рту и неустойчивый стул. При этом у многих больных причиной данных симптомов служат функциональные расстройства билиарного тракта (ФРБТ). Это связано с большим количеством предрасполагающих факторов к развитию данных нарушений и соответственно широкой распространенности заболеваний билиарной системы, встречающихся у 15% взрослого населения планеты [4, 5, 6]. В частности, в Северо-Западном регионе России каждая пятая женщина и каждый 15-й мужчина в возрасте старше 20 лет страдают ФРБТ. Следует заметить, что в 2/3 всех случаев — это вторичное заболевание, которое развивается на фоне уже имеющейся патологии желудочно-

но-кишечного тракта, в том числе других функциональных гастроинтестинальных расстройств, что требует проведения дифференциальной диагностики для правильного выбора лечебной тактики [4, 23, 28].

С момента принятия IV Римских критериев, посвященных функциональным нарушениям органов пищеварения, в том числе и ФРБТ, прошло уже 3 года [23]. Тем не менее далеко не все рекомендации применимы в рутинной практике специалистов амбулаторного звена в качестве стандартных диагностических и терапевтических подходов. В этой связи имеется насущная потребность в адаптации лечебно-диагностических алгоритмов, предложенных в IV Римских критериях, для поликлинической практики с целью эффективного оказания помощи пациентам с ФРБТ, что позволит уменьшить число инвазивных диагностических вмешательств, а также последующих холецистэктомий.

В данной статье авторы предлагают ответы на следующие вопросы.

1. Каковы современное определение и факторы риска развития ФРБТ?
2. Каковы механизмы развития и последствия ФРБТ?
3. Какие существуют критерии диагностики различных видов ФРБТ?
4. Какие методы диагностики ФРБТ можно применять в амбулаторной практике, и каковы показания для инвазивных вмешательств?
5. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику ФРБТ?
6. Какие современные методы лечения и профилактики ФРБТ применяются в амбулаторной практике?

По определению, ФРБТ — это комплекс клинических симптомов, обусловленных моторно-тонической дисфункцией желчного пузыря (ЖП) и сфинктеров желчевыводящих путей,

Таблица 1
Классификация ФРБТ

Е. Расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди	Е 1. Функциональная билиарная боль (ФББ)	Е 1а. Функциональное расстройство желчного пузыря (ФРЖП)
		Е 1б. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди (ФРБС)
	Е 2. Функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди (ФРПС)	

прежде всего сфинктера Одди (СО). Они проявляются нарушением оттока желчи и (или) повышением давления в двенадцатиперстной кишке (ДПК) с развитием болевого абдоминального синдрома в правом и (или) левом подреберье.

Ранее ФРБТ имели различные названия: бескаменные билиарные боли, дискинезия желчевыводящих путей, дисфункция ЖП и СО, ампулярный стеноз, постхолецистэктомический синдром.

Последняя классификация ФРБТ, предложенная в IV Римских критериях 2016 года, основана прежде всего на оценке симптома боли, что позволяет сразу предположить данный диагноз, уточнение которого может быть дополнено инструментальными признаками (табл. 1).

ФРЖП, в свою очередь, разделяют на ФРЖП по гипотоническому типу (встречается в 70 % случаев) и ФРЖП по гипертоническому типу.

На долю ФРСО приходится не менее 50 % всех случаев ФРБТ, что во многих случаях связано с широким применением холецистэктомий.

Следует отметить, что, несмотря на предложенную в 2016 году современную терминологию ФРБТ, врачам

амбулаторного звена, работающим в условиях страховой медицины, приходится классифицировать данную патологию согласно МКБ 10: К 82.8 — Дискинезия желчного пузыря и пузырного протока, К 83.4 — Спазм сфинктера Одди. Тем не менее клинический диагноз целесообразно формулировать, используя IV Римские критерии, что значительно облегчает дальнейший путь обследования пациента и дает возможность назначить наиболее эффективную терапию.

Факторы развития ФРБТ

Существует большой спектр первичных и вторичных причин, которые обуславливают высокую распространенность ФРБТ [5, 6, 14] (табл. 2).

Механизмы развития и последствия ФРБТ

В патогенезе ФРБТ на сегодняшний день рассматривается целый комплекс нарушений: воспалительные изменения в желчевыводящей системе (роль простагландина Е2), аномальная сократимость гладкой мускулатуры ЖП и сфинктеров билиарного тракта в ответ на нейрогуморальный стимулы (в том числе при выраженном дисбалансе веге-

тативной нервной системы, продукции холецистокинина [ХЦК]), висцеральная гиперчувствительность, расстройства центральной нервной системы, кросс-сенситизация (перекрестная активация ноцицептивных нейронов в области ЖП, СО при воспалительных заболеваниях соседних органов — ДПК, поджелудочной железы) [7, 15, 32, 33].

Помимо этого, *при ФРЖП* большое значение может иметь развитие микролитиаза и воспалительных изменений его стенки, которые приводят к нарушениям чувствительности ЖП к регулирующим гормонам. *При ФРБС* динамика сокращения и расслабления билиарного СО значимо изменяется после холецистэктомии вследствие нарушения cholecystosphincteric-reflexa (когда при повышении давления в ЖП происходит релаксация СО). Прерывание этого рефлекса может приводить к развитию стойкого спазма СО [16, 17, 31].

В результате ФРБТ происходит нарушение физиологического оттока желчи, осуществляющей важнейшие функции в работе пищеварительной системы и всего организма: эмульгирование жиров для оптимального действия панкреатической липазы;

Таблица 2
Этиопатогенетические факторы ФРБТ

Первичные	Вторичные
- Наследственная предрасположенность (ферментативные дефекты синтеза солюбилизаторов желчи, синдром Жильбера) - Врожденная патология желчевыводящей системы (слабость гладкой мускулатуры ЖП, аномалии строения ЖП, желчевыводящих путей) - Конституционная предрасположенность (астенический тип телосложения или ожирение) - Пожилыи возраст (снижение чувствительности мышц ЖП и СО к нейрогормональным стимулам) - Нарушение регуляции вегетативной нервной системы (дискоординация ЖП и сфинктеров желчевыводящей системы — СО, сфинктера Люткенса)	- Хронические заболевания ЖКТ (гастрит, дуоденит, колит, илеит, язвенная болезнь, целиакия, гепатит) - Хронические воспалительные процессы органов брюшной полости и малого таза (аднексит, киста яичника, пиелонефрит и др.) - Инфекции (бактериальные, вирусные, глистные, паразитарные, лямблиоз) - Гормональные расстройства (сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз, гиперэстрогемия (в том числе при беременности), ожирение) - Послеоперационные состояния — холецистэктомия (в случае развития ФРСО), резекция желудка, кишки, наложение анастомозов, ваготомия - Аллергические заболевания - Психозомоциональные перегрузки - Гиподинамия - Алиментарные нарушения (пища, бедная растительными волокнами, а также с избытком углеводов и животных белков, нерегулярное питание, переедание, быстрая еда, голодание с резкой редукцией массы тела, длительное парентеральное питание) - Применение лекарственных препаратов (пероральные контрацептивы, препараты для нормализации липидного обмена, цефтриаксон, производные сандостатина), приводящих к нарушению реологических свойств желчи

формирование щелочного pH в ДПК для активирования цепи кишечных и панкреатических протеолитических ферментов; растворение и всасывание жирорастворимых витаминов А, D, Е, К; выведение жирорастворимых метаболитов, лекарственных веществ, ксенобиотиков (того, что не может быть выведено с мочой); стимулирование перистальтики кишечника; бактериостатическое действие; участие в гепатоэнтеральной циркуляции (ГЭЦ) желчных кислот (табл. 3).

Современные критерии диагностики ФРБТ

Главным признаком ФРБТ, позволяющим заподозрить данную патологию, являются рецидивирующие приступы болей длительностью до 30 и более минут, локализующиеся в эпигастральной области и правом подреберье, с иррадиацией в правую лопатку — при боли *билиарного типа*; в левом подреберье с иррадиацией в спину — при боли *панкреатического типа*. Боль возникает через 15–20 минут после еды (при гипермоторном варианте) или через полтора–два часа после еды, нередко в середине ночи (при гипомоторном типе). Функциональная билиарная боль не уменьшается после стула, приема антацидов, перемене положения тела, что отличает ее от болевого синдрома при синдроме раздраженной кишки, язвенной болезни. Продолжительность боли может быть различной, а ее интенсивность способна приводить к госпитализации. Дополнительно при ФРБТ обнаруживаются признаки билиарной диспепсии: горечь во рту; воздушные отрыжки; чувство быстрого насыщения, тяжести и болей в эпигастрии, тошноты и эпизодической рвоты, приносящей облегчение, связанные с развитием дуоденальной гипертензии; неустойчивый стул (безболевого поносы, чередующиеся с запорами), вздутие в брюшной полости, обусловленные развитием СИБР.

Необходимо учитывать, что продолжительность данных симптомов должна быть не менее 3 месяцев на протяжении последнего года. При этом важную роль в провоцировании приступов боли играют психоэмоциональные факторы и алиментарные погрешности.

Таблица 3
Последствия нарушений сократительной функции ЖП и физиологического оттока желчи

Механизм	Последствия
Мальдигестия и мальабсорбция жиров	Похудание Стеаторея Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов Гипохолестеринемия (редко) Оксалатурия и развитие мочекаменной болезни
Нарушение активации панкреатических ферментов в ДПК	Вторичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы
Ухудшение бактерицидных свойств желчи (недостаточное ее концентрирование в ЖП)	Развитие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, кишечная диспепсия, диарея
Нарушение ГЭЦ желчных кислот вследствие их преждевременной деконъюгации и повышенной потери с калом в условиях СИБР и диареи	Нарушение реологических свойств желчи, билиарный сладж, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) Повреждение слизистой кишечника токсичными желчными кислотами
Нарушение моторной активности кишки	Чередование запоров (при застое желчи) и диареи (при повышенном сбросе желчи)
Дуоденальная гипертензия вследствие мальабсорбции жиров, СИБР	Дуоденогастральный рефлюкс, рефлюкс-гастрит, гастроэзофагеальный щелочной рефлюкс Ухудшение оттока желчи и панкреатического сока в ДПК вследствие снижения градиента давления

При объективном осмотре пациента с ФРБТ часто выявляются налет желто-коричневого цвета на корне языка (при развитии дуоденогастрального рефлюкса), болезненность при пальпации в точке Дежардена (в проекции СО), болезненность в точке Маккензи (в точке ЖП) — симптом Кера, чувствительность при пальпации поджелудочной железы по Гротту, в зоне Шоффара.

Согласно IV Римским соглашениям, для верификации диагноза ФРБТ требуется применение определенных лабораторно-инструментальных методов диагностики (табл. 4).

Как следует из предложенных критериев, для постановки диагноза ФРБТ требуется обязательное применение визуализирующих методов диагностики, позволяющих исключить структурные изменения ЖП, СО (УЗИ, ЭУЗИ, МСКТ, МРТ, манометрия СО). Однако большинство практикующих специалистов считают, что основной проблемой в оценке диагностических инструментальных методов при ФРБТ на сегодняшний день является отсутствие «золотого стандарта».

Методы диагностики ФРБТ в амбулаторной практике

Изначально диагностический подход при ФРБТ должен строиться на тщательном изучении факторов риска, анамнеза болезни и объективного осмотра пациента.

Лабораторный скрининг у больного с подозрением на билиарную патологию включает клинический анализ крови (исключение воспалительного процесса), копрограмму (часто обнаруживается стеаторея), биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин и его фракции, общий белок, амилаза, липаза, липидограмма, сахар, креатинин, С-реактивный белок). Как упоминалось выше, при ФРСО уровень печеночных и панкреатических ферментов может быть увеличен в два раза — не позднее 6 часов после болевого приступа. При ФРЖП, в отличие от других ФРБТ, нехарактерны изменения печеночных ферментов и амилазы. Во всех случаях их повышения требуется проведение дифференциального диагноза с холециститом, панкреатитом, гепатитом. При этом в ряде случаев при патологии печени повышение биохимических маркеров не исключает наличия ФРЖП, в связи с чем данные параметры отнесены не к основным, а поддерживающим критериям ФРЖП.

Инструментальным методом диагностики ФРБТ, широко доступным в амбулаторной практике, является УЗИ органов брюшной полости. Довольно полезным дополнением данного неинвазивного метода служит выполнение функционального

Таблица 4
Критерии диагностики ФРСО (IV Римские критерии)

ФББ	ФРЖП	ФРБС	ФРПС
Основные критерии			
1. Боль нарастает и становится постоянной, продолжительностью до 30 минут или более 2. Боль рецидивирует с разными промежутками (не обязательно ежедневно) 3. Боль достаточно интенсивная, чтобы мешать повседневной деятельности или быть причиной экстренной госпитализации 4. Боль недостоверно (менее 20%) связана с моторикой кишечника (не уменьшается после стула) 5. Боль несущественно (менее 20%) уменьшается после приема антацидов, при подавлении секреции соляной кислоты, после еды или изменения положения тела	1. Билиарная боль 2. Наличие самого ЖП 3. Отсутствие камней в ЖП или других структурных нарушений	1. Билиарная боль 2. Отсутствие камней желчных протоков или других структурных нарушений 3. Повышение печеночных ферментов или расширенный желчный проток более 0,6 см (один из двух, но не оба признака вместе)	1. Задокumentированные повторные эпизоды атак (обострений) панкреатита (типичной боли с повышением уровня амилазы или липазы в три раза выше нормы) и (или) визуальные доказательства острого панкреатита, по данным МСКТ, МРТ* (отек, выпот, очаги некроза) 2. Исключение других причин панкреатита 3. Отсутствие визуальных изменений поджелудочной железы, характерных для другой этиологии хронического панкреатита (структурных аномалий, микрохолелитиаза при ЭУЗИ*) 4. Повышенное давление панкреатического СО более 35 мм рт. ст. при манометрии
Поддерживающие критерии			
1. Боль может быть связана с тошнотой и (или) рвотой 2. Боль иррадирует в спину и (или) правую подлопаточную область 3. Боль вызывает нарушения сна (может приводить к пробуждению ночью) 4. Сохранный ЖП	1. Низкая сократительная способность ЖП (фракция выброса ЖП (ФВЖП) менее 50%), по данным визуализирующих методов исследования (не является специфическим признаком и не требуется для постановки диагноза) 2. Нормальные размеры холедоха (до 0,6 см) 3. Нормальные показатели печеночных ферментов, билирубина, амилазы и липазы	1. Нормальные показатели амилазы и липазы 2. Повышение уровня давления в СО при манометрии 3. Гепатобилиарная сцинтиграфия (нормальные показатели ФВЖП) 4. Холецистэктомия в анамнезе	1. Нормальные показатели АЛТ, АСТ, ЩФ, ГТП* (могут быть повышены при сопутствующей патологии печени) 2. Повышение амилазы и липазы крови, связанное по времени не менее чем с двумя эпизодами болей 3. Гепатобилиарная сцинтиграфия (нормальные показатели ФВЖП) 4. Холецистэктомия в анамнезе

Примечание: * МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭУЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГТП — гаммаглутамилтранспептидаза, ЩФ — щелочная фосфатаза.

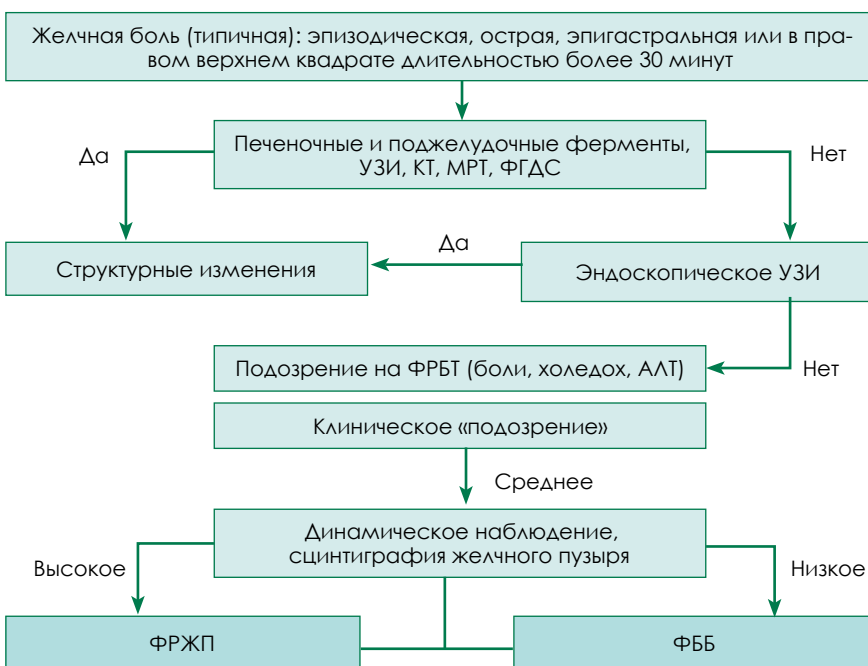


Рисунок 1. Алгоритм верификации диагноза ФРЖП.

теста (динамическое УЗИ) после пробы с пищевым раздражителем (например, прием 20 г сорбита в 100 мл воды) для оценки сократительной функции ЖП. Так, при ФРЖП по гипотоническому типу наблюдается замедление опорожнения ЖП (через 30–40 минут объем ЖП уменьшается не более чем на половину от первоначального объема) и снижение ФВЖП менее 50 %, при ФРЖП по гипертоническому типу ФВЖП составляет более 75 %, при ФРСО может выявляться расширение холедоха более 6 мм.

В сложных случаях и при необходимости проведения дифференциальной диагностики одним из самых информативных методов на сегодняшний день признано эндоскопическое УЗИ, которое дает возможность исключить стриктуры протоков, объ-

емные образования, микрохолецистохоледохолитиаз с размерами конкрементов менее 3 мм и другие органические изменения панкреато-билиарной системы [19].

Малоприменимыми на амбулаторном звене являются билиосцинтиграфия с иминодиуксусными кислотами, мечеными ^{99m}Tc , которая может выявлять нарушение опорожнения ЖП, обструкцию пузырного протока [24, 25], а также фракционное дуоденальное зондирование, позволяющее осуществить топическую диагностику поражений билиарной системы. При наличии стойкого синдрома холестаза пациентам показано выполнение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) [22, 26]. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и манометрия СО в настоящее время выполняются только в стационаре и по строгим показаниям с целью проведения дифференциальной диагностики, а также пациентам, нуждающимся в эндоскопическом лечении (при выявлении билиарной обструкции) [23].

При диагностике ФРБТ на амбулаторном этапе целесообразно выполнение фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) для оценки состояния ДПК, области большого дуоденального сосочка.

Алгоритмы диагностики ФРЖП, ФРБС и ФРПС, предложенные в IV Римских критериях, представлены на рис. 1, 2, 3.

Дифференциальная диагностика при ФРБТ

Дифференциальный диагноз при ФРБТ проводится в рамках самих типов данных нарушений (табл. 5), а также с другими заболеваниями,

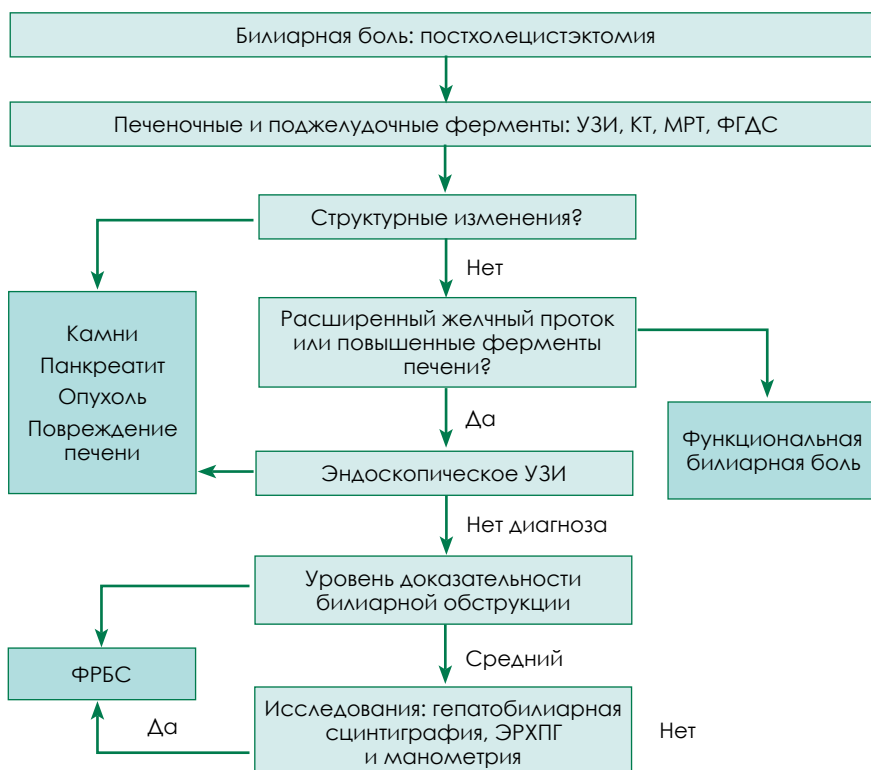


Рисунок 2. Алгоритм верификации диагноза ФРБС.

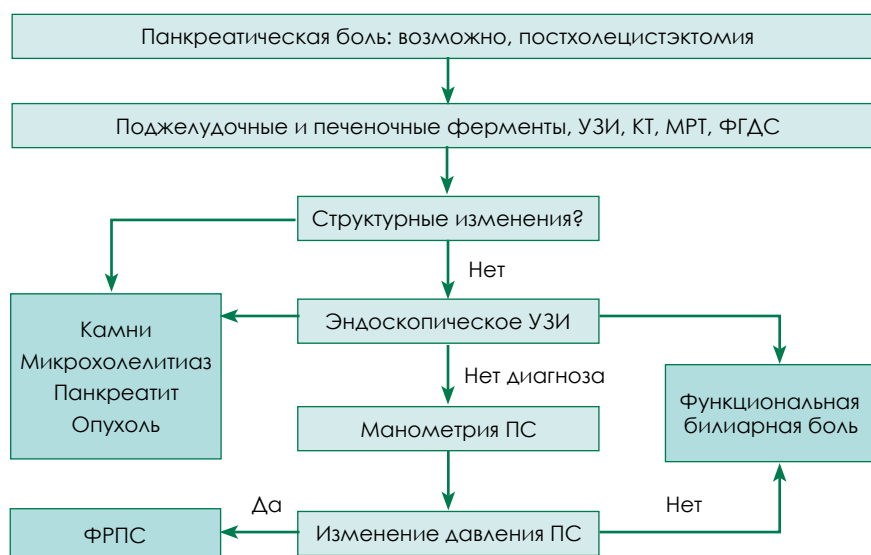


Рисунок 3. Алгоритм верификации диагноза ФРПС.

Таблица 5
Диагностические признаки различных вариантов ФРБТ

Вид ФРБТ	Типичная билиарная боль	Состояние ЖП	Тонус СО при манометрии	Размер холедоха	АЛТ, АСТ, билирубин	Амилаза, липаза
ФББ	+	N	N	N	N	N
ФРЖП	+	↓ФВ	N	N	N / ↑	N
ФРБС	+	N / отсутствует	↑	Более 0,6 см	↑	N
ФРПС	+	N / отсутствует	↑	Более 0,6 см	N / ↑	↑

Таблица 6
Дифференциальный диагноз билиарной боли при ФРБТ и желчной колике

Признак	Желчная колика	Билиарная боль
Провокация	Пища, тряска	Возможно, пища, стресс
Характер	Схваткообразный	Постоянный
Интенсивность	Высокая, нарастает	Умеренная
Локализация	Эпигастрий, правое подреберье	Эпигастрий
Продолжительность	Любая, до 12 часов	Чаше 20–30 минут
Иррадиация	Правое плечо, лопатка и др.	Правое подреберье
Суточный ритм	Поздняя, ночная	Любая
Тошнота, рвота	Часто, без облегчения	Редко
Желтуха	Может быть	Нет
Лихорадка	Часто	Нет
Симптомы холецистита	Часто	Нет
Лейкоцитоз, СРБ	Часто	Нет
Повышение активности АЛТ, АСТ	Часто	Возможно
Повышение активности ГГТП, ЩФ	Часто	Возможно
Повышение уровня билирубина	Возможно	Нет
УЗИ	Билиарная гипертензия, стенка ЖП более 3 мм, камень шейки	Нарушена сократимость ЖП после еды, билиарный сладж
ЭУЗИ	+ Камни протоков	Нет
МРХПГ	+ Камни протоков	Нет
ЭРХПГ	Обтурация камнем	Замедление выведения контраста 45 минут, расширение холедоха более 6 мм
Проба с нитратами	Отрицательная	Положительная
Проба со спазмолитиками	Отрицательная	Положительная

которые могут сопровождаться болевым абдоминальным синдромом, локализованным в эпигастральной области, правом и левом подреберьях.

Принципиально важно также различать ФББ и желчную колику, так как от этого зависит дальнейшая лечебная тактика (табл. 6).

Дифференциально-диагностический ряд при абдоминальной боли включает такие заболевания, как язвенная болезнь, функциональная диспепсия, патология большого дуоденального сосочка (папиллит, стеноз, опухоль), хронический панкреатит, ЖКБ, хронический холецистит, стриктуры, камни желчных протоков, большая культя ЖП после холецистэктомии, рак желчного пузыря, поджелудочной железы, желудка, синдром раздраженной кишки, костно-мышечные нарушения, инфаркт миокарда.

Современные методы лечения и профилактики ФРБТ в амбулаторной практике

При лечении и профилактике ФРБТ существуют общие подходы и свои особенности в зависимости от вида ФРБТ [9, 10] (табл. 7).

Необходимым условием, обеспечивающим эффективность терапии, является соблюдение диеты и рекомендаций по образу жизни.

Диета № 5: режим питания с частыми приемами небольших количеств пищи (5–6-разовое питание) с последним приемом пищи непосредственно перед сном, что способствует регулярному опорожнению желчных путей, устранению застоя желчи. При гипертоническом типе показано ограничение продуктов, стимулирующих сокращения пузыря, — животные жиры, мясные, рыбные, грибные бульоны. При дисфункции ЖП по гипотоническому

типу — пища с достаточным содержанием растительного жира (до 80 г в сутки), яйца, морковь, тыква, кабачки, зелень, отруби.

Важным аспектом эффективного лечения ФРБТ является коррекция факторов риска: нормализация психоэмоциональной сферы, физической активности, питания, лечение сопутствующих заболеваний органов брюшной полости, дисгормональных нарушений, компенсация углеводного и липидного обменов, исключение лекарственных препаратов, ухудшающих моторику ЖП и реологию желчи.

Основные подходы патогенетической терапии ФРБТ включают:

- улучшение реологических свойств желчи (УДХК, экстракт листьев артишока);
- восстановление двигательной активности желчного пузыря (экстракт листьев артишока);

Таблица 7
Рабочая схема лечения и профилактики ФРБТ

ФРЖП	ФРБС	ФРПС
Лечение обострения		
Диета № 5, дробное питание не менее пяти раз в день, исключая жирное, жареное, острое, копченое, алкоголь. Включает продукты, способствующие желчеоттоку (овсянка, гречка, творог, нежирные сорта рыбы и др.), естественные пребиотики		
1-й этап — коррекция моторики ЖП и дуоденальной гипертензии: - желчегонное средство (Хофитол® по 2 таблетки 3 раза в день за 20–30 минут до еды 2–4 недели при гипомоторном типе; - фермент (панкреатин по 10 000 ЕД 3 раза в день во время еды — 4 недели, затем раз в день в максимальный прием пищи; - антацид 3–4 раза в день через 30 минут после еды и на ночь — 1–2 недели	1-й этап — снижение базального давления СО и коррекция дуоденальной гипертензии: - желчегонное средство (Хофитол® по 2 таблетки 3 раза в день; - селективный спазмолитик (гимекромон 200 мг за 30 минут до еды; или мебеверин 200 мг за 20–30 минут до завтрака и ужина; или тримебутин 200 мг 3 раза в день — 4–8 недель); - фермент (панкреатин по 10 000 ЕД 3 раза в день во время еды — 4 недели, затем раз в день в максимальный прием пищи); - антацид 3–4 раза в день через 30 минут после еды и на ночь — 2 недели; - прокинетики по показаниям при дуоденогастральном рефлюксе	1-й этап — коррекция интрадуоденального pH, секреции поджелудочной железы, базального давления СО и дуоденальной гипертензии: - ингибитор протонной помпы (рабепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол) утром натощак и вечером в 20 часов — 4 недели, далее только утром — 4 недели; - селективный спазмолитик (мебеверин 200 мг за 20–30 минут до завтрака и ужина или тримебутин 200 мг 3 раза в день — 4–8 недель); - фермент (панкреатин по 25 000 ЕД 3 раза в день во время еды — 4 недели, затем раз в день в максимальный прием пищи); - антацид 3–4 раза в день через 30 минут после еды и на ночь — 1–2 недели
2-й этап — коррекция кишечного дисбиоза: - деконтаминация тонкой кишки (при СИБР) — рифаксимин 400 мг 3 раза в день — 7 дней в комбинации с энтеролом по 1 капсуле 2 раза в день 7 дней, затем - пребиотик — 4 недели; - пробиотик — 4 недели		
3-й этап — нормализация реологических свойств желчи: - УДХК по 250 мг через 30 минут после ужина — 2 недели, затем еженедельное титрование до средней суточной дозы 10–15 мг в 1–2 приема в течение 4–12 недель (в первые 2 недели приема УДХК целесообразно добавление селективного спазмолитика) или - экстракт листьев артишока (Хофитол®) по 2 таблетки 3 раза в день за 20 минут до еды курсами 4–12 недель		
Противорецидивное лечение		
1. Профилактика нарушений реологических свойств желчи: - диета № 5, гидрохолеретики (щелочные минеральные воды «Боржоми», «Ессентуки-4,-17», «Белинска Киселка» по 0,5–1,0 стакана, без газа, комнатной температуры, за 30 минут до еды 3 раза в день. Курс — месяц 2–3 раза в год); - коррекция факторов риска (несбалансированного питания, гиподинамии, курения, хронических очагов инфекции); - лечение сопутствующих заболеваний, вызывающих билирные нарушения, по возможности исключение таких медикаментов, как гормональные контрацептивы, цефалоспорины III поколения, фибраты; - УДХК в дозе 5–10 мг/кг однократно вечером 3 месяца — 2 раза в год; или Хофитол® по 1–2 таблетки 3 раза в день до еды курсами по 4–8 недель — 2 раза в год; - желчегонные сборы курсами по 4 недели — 2–3 раза в год		
2. Профилактика кишечного дисбиоза: курсы пребиотиков 2 раза в год		
Нормализация тонуса ЖП по требованию, курсами весной и осенью: - Хофитол® по 2 таблетки 3 раза в день до еды — 2–4 недели; - при гипотонии ЖП и отсутствии холелитиаза беззондовые тюбажи* (с отваром шиповника, кукурузными рыльцами, магнием, теплой минеральной водой) — раз в неделю	Нормализация тонуса СО — по требованию, курсами весной и осенью: - Хофитол® по 2 таблетки 3 раза в день до еды — 2–4 недели; - курсы селективных спазмолитиков: гимекромон или мебеверин или тримебутин; курсами 8–12 недель — 2 раза в год	
Хирургическое лечение		
Лапароскопическая холецистэктомия — при отсутствии эффекта терапии и выявлении снижения фракции выброса ЖП (при динамическом УЗИ или гепатобилисцинтиграфии) менее 35–20%	Эндоскопическая сфинктеропапилотомия — при неэффективной медикаментозной терапии, рецидивирующем панкреатите, обнаружении стеноза СО, микрохолелитиаза (по результатам ЭУЗИ). Предикторы эффективности данного лечения: возраст старше 40 лет, непостоянный характер боли, отсутствие ежедневного употребления опиоидов и гастростаза	
Стентирование большого дуоденального сосочка — при неэффективности эндоскопических методов		

Примечание: * — перед применением холеретиков и тюбажей важно предварительно убедиться в отсутствии активного воспалительного процесса в ЖП, наличии холелитиаза, выраженных деформаций и перегибов ЖП. Техника слепого тюбажа: утром натощак рекомендуется выпить в течение 30–40 минут 0,5 л теплой минеральной воды («Ессентуки», «Смирновская», «Славяновская») с добавлением 20 г сорбита, после чего лечь на правый бок на теплую грелку (продолжительность процедуры — 1 час).

- снятие спазма сфинктеров билиарного тракта (мебеверин, гимекромон, тримебутин) [11, 13, 21];
- коррекцию дуоденальной гипертензии и дуоденогастрального рефлюкса (деконтаминация ДПК [эубиотики, пробиотики, пребиотики], антациды, ферменты);

При ФРБТ часто используются желчегонные препараты, однако важно знать показания и противопоказания к их применению. Они показаны лицам с гипотонией ЖП при отсутствии камней в ЖП. К желчегонным средствам относятся:

1. холекинетики (повышают тонус ЖП, снижают тонус СО) — ксилит, сорбит, магния сульфат, масло растительное, экстракт листьев артишока);
2. холеретики (стимулируют образование желчи) — растительные средства (экстракт листьев артишока, бессмертник, кукурузные рыльца, мята, шиповника плоды, петрушка, дымянка, расторопша); препараты, содержащие желчные кислоты (хологон, аллохол, фестал, дигестал, холензим); синтетические (никотин, циквалон);
3. гидрохолеретики (минеральные воды «Ессентуки», «Арзни», «Смирновская», «Белинская Киселка»).

На сегодняшний день одним из желчегонных средств с высоким профилем безопасности и доказанной клинической эффективностью является препарат Хофитол® («Майоли Спиндлер», Франция), представляющий собой вытяжку из водного экстракта сока свежих листьев артишока [20, 27, 30]. Основными действующими веществами этого экстракта являются каффеоловая и хинная кислоты, биофлавоноиды, секвитерпенлактон, инулин. Кроме того, препарат содержит широкий спектр витаминов, макро- и микроэлементов. Данный препарат применяется в России более 20 лет и имеет широкую доказательную базу [3]. Хофитол® обладает уникальным двойным желчегонным действием: холеретическим и холекинетическим. Увеличивая секрецию желчи в 2,5 раза в первый час приема [30] и сокращая объем желчного

пузыря, Хофитол® уменьшает симптомы билиарной диспепсии более чем у 70 % пациентов [2].

Хофитол® также обладает способностью устранять билиарный сладж (БС). Так, по данным открытых сравнительных исследований, Хофитол® способствует элиминации БС I, II типов у 100 % пациентов, III типа — у 67 % пациентов к концу 28-го дня терапии [8].

В настоящее время у препарата Хофитол®, помимо желчегонного действия, достоверно подтверждены следующие клинические эффекты: гепатопротективный, антиоксидантный, дезинтоксикационный, диуретический, гипоазотемический и гипогликемический. Важным свойством препарата является влияние на липидный обмен в виде снижения уровня общего холестерина в плазме крови у лиц с легкой или умеренно выраженной гиперхолестеринемией. Этот механизм реализуется через снижение *de novo* синтеза холестерина за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, а также усиление выведения холестерина с желчью и подавление окисления ЛПНП [1, 34, 35].

На амбулаторном этапе важно выявить показания к хирургическому лечению ФРБТ (эндоскопической сфинктеропапиллотомии, стентированию СО, холецистэктомии). К ним относятся рецидивирующий панкреатит, стеноз СО, резкое снижение ФВЖП, неэффективность медикаментозной терапии в течение 3–6 и более месяцев или в случаях, когда симптомы приводят к стойкому нарушению трудоспособности и госпитализации [18, 29, 37].

Таким образом, диагностика и лечение ФРБТ на амбулаторном этапе должны базироваться на адаптированных для клинической практики современных диагностических и терапевтических представлениях, сформулированных в IV Римских критериях, которые, несмотря на то что не отвечают окончательно на все вопросы, существенно облегчают работу врача поликлиники по постановке диагноза и выбору дифференцированной терапии. Наиболее доступными инструментами неинвазивной диагностики при этом являются УЗИ, динамиче-

ское УЗИ и ФГДС. Перспективным способом дифференциальной диагностики может служить ЭУЗИ, которое начинает внедряться в клиническую практику. Самыми эффективными терапевтическими подходами при ФБР на сегодняшний день являются устранение факторов риска, применение строгой диеты, селективных спазмолитиков, УДХК, коррекция СИБР и дуоденальной гипертензии, взвешенное использование желчегонных препаратов, оптимальным среди которых является Хофитол®.

Список литературы

1. Банди Р., Уолкер Э., Миддлтон Р., Уоллис К., Хью К. Р., Симпсон К. Экстракт из листьев артишока (*Cynara scolymus*) способствует снижению уровня холестерина в плазме крови у здоровых в остальном взрослых людей с гиперхолестеринемией: Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование // *Phytomedicine*. — 2008. — № 15. — С. 668–675. www.sciencedirect.com.
2. Громова О., Торшин И. Хофитол — стандартизированный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты // *Трудный пациент*. — 2009. — № 4–5.
3. Ивашкин В. Т. Научное досье по препарату Хофитол // УДК 616–03, ББК 54.135.2. — Москва. — 2014.
4. Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л. Гастроэнтерология: Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 700 с.
5. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. — 2-е изд. перераб. и доп. — М: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. — 880 с.
6. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2001. — 264 с.
7. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Левченко О. Б. Дисфункция билиарного тракта: от патогенеза к выбору оптимальной терапии // *РМЖ*. — 2011. — № 28. — С. 1736–1741.
8. Маев И. В., Дичева Д. Т., Бурапина Т. А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2007. — № 4.
9. Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Функциональные расстройства желчного пузыря в практике терапевта // *Консилиум медикум. Гастроэнтерология*. — 2017. — Т. 19. — № 8. 1. — С. 35–41.
10. Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А., Куликова Ю. Р. Функциональное расстройство сфинктера Одди в практике терапевта // *Лечащий врач*. — 2017. — № 9.
11. Насонова С. В., Цветкова Л. И. Опыт применения Овестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2000. — № 3. — С. 87–90.
12. Применение урсодезоксихолевой кислоты (Урдоксы) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей: Методические рекомендации // В. И. Симаненков [и др.]. — СПб.: Фармпроект, 2010. — 28 с.
13. Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Каграманова А. В. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди // *Лечащий врач*. — 2014. — № 2. — С. 1–4.

ХОФИТОЛ®

Природная сила артишока,
проверенная наукой



Рекомендован РГА*
при дисфункции
желчного пузыря
и сфинктера Одди¹



* Российская гастроэнтерологическая ассоциация

1.Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шувалькова Ю.О., Баранская Е.К., Схлыбыстин А.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3): 63-80

Информация для специалистов здравоохранения.

www.chophytol.ru ООО «МАЙОЛИ СПИНДЛЕР»
127051 Москва, ул. Садовая-Самотёчная, д. 24/27
Тел: +7 (495) 664-83-03; e-mail: vopros@mayoly-spindler.ru

СДЕЛАНО ВО
ФРАНЦИИ

 **MAYOLY
SPINDLER**
LABORATOIRES

Хофитол® таблетки – РУ: П N013320/01
Хофитол® раствор – РУ: П N013320/02
10 - Chophytol – 2019

14. Функциональные билиарные расстройства: учеб.-метод. пособие / С. Н. Мехтиев, А. Н. Сорокина, О. А. Мехтиева [и др.]; под ред. д-ра мед. Наук проф. В. И. Трофимова. — СПб.: ПСПбГМУ, 2018. — 32 с.
15. Alcon S., Morales S., Camello P. J., et al. Contribution of different phospholipases and arachidonic acid metabolites in the response of gallbladder smooth muscle to cholecystokinin // *Biochem. Pharmacol.* — 2002. — N 64. — P. 1157–1167.
16. Amaral J., Xiao Z. L., Chen Q., et al. Gallbladder muscular dysfunction in patients with chronic acalculous disease // *Gastroenterology.* — 2001. — N 120. — P. 506–511.
17. Behar J., Corazzari E., Guelrud M., et al. Functional gall-bladder and sphincter of Oddi disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — N 130. — P. 1498–1509.
18. Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S. L., et al. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? // *Dig. Dis. Sci.* — 2014. — N 59. — P. 2850–2863.
19. Biswanath P. G., Tarun G. Role of Endoscopic Ultrasound in Gastrointestinal Surgery // *Indian. J. Surg.* — 2012. — N 74(1). — P. 73–78.
20. Bundy R., Walker A. F., Middleton R. W. Artichoke leaf extract (Cynara scolymus) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: A randomized, double blind placebo controlled trial // *Phytomedicine.* — 2008. — N 15. — P. 668–675.
21. Carr J. A., Walls J., Bryan L. J., et al. The treatment of gall-bladder dyskinesia based upon symptoms: results of a 2-year, prospective, non-randomized, concurrent cohort study // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* — 2009. — N 19. — P. 222–226.
22. Corwin M. T., Lamba R., McGahan J. P. Functional MR cholangiography of the cystic duct and sphincter of Oddi using gadoxetate disodium: is a 30-minute delay long enough? // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2013. — N 37. — P. 993–998.
23. Cotton P. B., Elta G. H., Carter C. R., Pasricha P. J., Corazzari E. S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders // *Gastroenterology.* — 2016. — Feb. 19. pii: S0016-5085(16)00224-9.
24. Delgado-Aros S., Cremonini F., Bredenoord A. J., et al. Systematic review and meta-analysis: does gall-bladder ejection fraction on cholecystokinin cholecystigraphy predict outcome after cholecystectomy in suspected functional biliary pain // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — N 18. — P. 167–174.
25. DiBaise J. K., Richmond B. K., Ziessman H. A., et al. Cholecystokinin-cholecystigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel // *Clin. Nucl. Med.* — 2012. — N 37. — P. 63–70.
26. Fidler J. L., Knudsen J. M., Collins D. A., et al. Prospective assessment of dynamic CT and MR cholangiography in functional biliary pain // *AJR. Am. J. Roentgenol.* — 2013. — N 201. — P. 271–282.
27. Foster J. Clinical uses of artichoke leaf extract // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* — 2007. — Vol. 64.
28. Goussous N., Kowdley G. C., Sardana N., Spiegler E., Cunningham S. C. Gallbladder dysfunction: how much longer will it be controversial? // *Digestion.* — 2014. — N 90 (3). — P. 147–54.
29. Hofeldt M., Richmond B., Huffman K., et al. Laparoscopic cholecystectomy for treatment of biliary dyskinesia is safe and effective in the pediatric population // *Am. Surg.* — 2008. — N 74. — P. 1069–1072.
30. Kirchoff R., et al. Increase in cholestasis by means of artichoke extract. Results of randomized placebo-controlled double-blind study // *Phytomedicine* 1994. — N 1 (2). — P. 107–115.
31. Lee Y. S., Kang B. K., Hwang I. K., Kim J., Hwang J. H. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge // *Journal of clinical gastroenterology.* — 2015. — N 49 (7). — P. 594–598.
32. Ozden N., DiBaise J. K. Gallbladder ejection fraction and symptom outcome in patients with acalculous biliary-like pain // *Dig. Dis. Sci.* — 2003. — № 48. — P. 890–897.
33. Pozo M. J., Camello P. J., Mawe G. M. Chemical mediators of gallbladder dysmotility // *Curr. Med. Chem.* — 2004. — N 11. — P. 1801–1812.
34. Rangboon V., Noroozi M. The Effect of Artichoke Leaf Extract on ALT and AST in the Patients with NASH // *International Journal of Hepatology.* — 2016. — Article ID 4030476.
35. Rodriguez T. S., et al. Choleretic activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats // *Phytomedicine.* — 2002. — N 9. — P. 687–693.
36. Sharma B. C., Agarwal D. K., Dhiman R. K., et al. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy // *Gastroenterology.* — 1998. — N 115. — P. 124–128.
37. Veenstra B. R., Deal R. A., Redondo R. E., et al. Long-term efficacy of laparoscopic cholecystectomy for the treatment of biliary dyskinesia // *Am. J. Surg.* — 2014. — N 207. — P. 366–370.

Для цитирования. Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Функциональные расстройства билиарного тракта в практике специалистов амбулаторного звена: оптимальный выбор терапии // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология».* — 2019. — Т. 4. — 38 (413). — С. 9–18.



РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ НАЦИОНАЛЬНАЯ ШКОЛА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ, ГЕПАТОЛОГИИ РГА

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ НА 2020 ГОД



КОНТАКТЫ:

Остроумов Александр Сергеевич
моб.: +7 (910) 460 0228
e mail: fin.fin@ru.net
ostroumov.a.s@mail.ru

Курбачкий Илья Сергеевич
моб.: +7 (926) 066 7867
e mail: ikurb@yandex.ru

МЕРОПРИЯТИЕ	ДАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
XXXIV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Желудок 2020. Метаболическая организация функций желудка» (400–450 участников)	6 февраля	Москва, гостиница «Рэдиссон Славянская»
116 Международная Весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (1000 участников)	28 февраля – 1 марта	Москва, гостиница «Холидэй Инн Сокольники»
Выездная сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	09–10 апреля	Краснодар, Гостиничный комплекс Екатеринбургский
XXXV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Pancreas 2020. Как сберечь жизнь больным с заболеваниями поджелудочной железы» (250–300 участников)	4 июня	Москва, гостиница «Рэдиссон Славянская»
XXXVI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Пищевод 2020» (400–450 участников)	10 сентября	Москва, гостиница «Холидэй Инн Сокольники»
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (1000 участников)	25–27 сентября (даты проведения могут быть уточнены)	Москва
XXVI Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя (3000–4000 участников)	28–30 сентября (даты проведения могут быть уточнены)	Москва
Выездная сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	Ноябрь–декабрь (дата проведения будет уточнена)	Оренбург
XXXVII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Intestinum 2020. Воспаление, моторика, микробиом» (300–400 участников)	3 декабря	Москва, гостиница «Рэдиссон Славянская»

Кальциево-фосфорный баланс при коморбидном течении язвенной болезни и артериальной гипертензии и его коррекция блокаторами медленных кальциевых каналов

Л. А. Фомина, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Calcium-phosphorus balance in comorbid peptic ulcer disease and arterial hypertension and its correction of calcium channel blockers

L. A. Fomina

Tver State Medical University, Tver, Russia

Резюме

Рецидиву язвенной болезни, коморбидному ее течению с артериальной гипертензией сопутствует кальциево-фосфорный дисбаланс, характеризующийся значимым повышением кальция и снижением фосфора крови, способствующий повышению кислотно-пептического фактора, формированию гипермоторного дискинеза желудка, нарушению регионарной микроциркуляции и процессов репарации, активации ulcerозного процесса в гастродуоденальной зоне. Применение в комплексе терапии нифедипина способствует восстановлению кальциево-фосфорного баланса, функций желудка и регионарной микроциркуляции, уменьшает сроки и повышает процент рубцевания язв, нормализует артериальное давление.

Ключевые слова: язвенная болезнь, артериальная гипертензия, коморбидность, кальций, фосфор, микроциркуляция, функции желудка, нифедипин.

Summary

Recurrence of peptic ulcer disease, its comorbid with arterial hypertension is accompanied by calcium-phosphorus imbalance, contributing to the increase of acid-peptic factor, the changes of motor function of the stomach, regional microcirculation, activation of the ulcer process. The use of nifedipine in the therapy of comorbid peptic ulcer disease and arterial hypertension, contributes to the restoration of calcium-phosphorus balance, gastric functions and regional microcirculation, reduces the time and increases the frequency of scarring of ulcers.

Key words: peptic ulcer disease, arterial hypertension, comorbidity, calcium, phosphorus, microcirculation, stomach functions, nifedipine.

Введение

Совершенствование методов лечения и профилактики привело к существенному увеличению продолжительности жизни при хронических неинфекционных заболеваниях и возрастанию количества больных с коморбидной патологией [1, 2].

Коморбидность характеризуется взаимодействием общих патогенетических механизмов патологий, изменением клинических проявлений болезней, требует применения комплексной терапии с учетом особенностей нескольких заболеваний, что позволяет уменьшить полипрагмазию без снижения эффективности лечения и сократить количество побочных эффектов [3].

Предыдущие наши исследования показали, что рецидив язвенной болезни (ЯБ) протекает на фоне дисфункции кальцийрегулирующей системы (КРС), проявляющейся повышением активности паращитовидных желез с увеличением уровней паратиринина и кальция, снижением уровня фосфора крови, способствующих усилению

основных патогенетических механизмов, возникновению и поддержанию ulcerозного процесса в гастродуоденальной зоне (ГДЗ) [4].

Роль КРС в механизмах артериальной гипертензии (АГ) доказана рядом исследований, свидетельствующих о повышении активности паращитовидных желез, изменении кальциево-фосфорного метаболизма при данной патологии [5,6,7].

Это свидетельствует, что и ЯБ, и АГ имеют общие патогенетические механизмы, требующие коррекции [8, 9].

Учитывая, что кальций и фосфор оказывают воздействие в норме и патологии на механизмы формирования артериального давления (АД) [10, 11, 12], секреторную и моторную функции желудка, состояние микроциркуляции и гемостаза [13, 14], важным является выяснение кальциево-фосфорного баланса в патогенезе коморбидного течения ЯБ с АГ и оправданности возможности использования в комплексе лечения данных патологий блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК).

Цель исследования

Выяснить состояние кальциево-фосфорного баланса, как показателя функциональной активности КРС при коморбидном течении ЯБ с АГ, и влияние его сдвигов на активность ulcerозного процесса, состояние функций желудка и регионарной микроциркуляции. Определить патогенетическую оправданность и эффективность БМКК в комплексном лечении этих патологий.

Материалы и методы

Обследовано 103 пациента с гастродуоденальными язвами (ГДЯ) и 30 здоровых лиц — добровольцев в возрасте $31,8 \pm 3,5$ года для отработки собственных нормативов. Все пациенты были разделены на три группы. Первую составили больные с рецидивом ЯБ и АГ I–II степени, I стадии, без постоянной антигипертензивной терапии. Во вторую вошли соответствующие им по возрасту, полу и локализации язвы больные только с рецидивом ЯБ (мэтчинг). Каждая группа включала 23 пациента (15

Таблица 1
Показатели кальциево-фосфорного баланса при коморбидном течении ЯБ с АГ и только рецидиве ЯБ (М ± σ)

Показатели КРС	Здоровые	I группа (рецидив ЯБ и АГ), n = 23	II группа (рецидив ЯБ), n = 23	P
Кальций крови, ммоль/л	2,04 ± 0,18 (n = 30)	2,28 ± 0,12*	2,22 ± 0,09*	0,047
Фосфор крови, ммоль/л	1,08 ± 0,10 (n = 15)	1,01 ± 0,07 *	1,03 ± 0,06*	0,233

Примечание: * — статистическая значимость различий со здоровыми лицами; P — статистическая значимость различий между первой и второй группами; n — число обследованных.

Таблица 2
Показатели секреторной и моторной функций желудка при коморбидном течении ЯБ с АГ и только рецидиве ЯБ (М ± σ)

Показатели	Здоровые, n = 12	I группа (рецидив ЯБ и АГ), n = 23	II группа (рецидив ЯБ), n = 23
Общая КП:			
• базальная секреция, ммоль/ч	2,11 ± 1,15	4,33 ± 2,15*	3,93 ± 1,73*
• стимулированная секреция, ммоль/ч	4,25 ± 2,51	5,88 ± 2,86*	5,44 ± 2,52*
Свободная НСЛ:			
• базальная секреция, ммоль/ч	0,67 ± 0,79	2,48 ± 2,03*	2,00 ± 1,54*
• стимулированная секреция, ммоль/ч	1,60 ± 1,10	3,12 ± 2,15*	2,92 ± 1,91*
Пепсин желудочного сока, г/л	30,20 ± 12,0	48,73 ± 18,22*	44,85 ± 16,87*
ГМП, г/л	0,18 ± 0,06	0,11 ± 0,02*	0,12 ± 0,02*
Амплитуда биопотенциалов ЭГГ, мВ	0,18 ± 0,06	0,31 ± 0,06*	0,27 ± 0,07*
Частота биопотенциалов ЭГГ в минуту	2,99 ± 0,29	2,78 ± 0,35	2,81 ± 0,38

Примечание: * — статистическая значимость различий со здоровыми; n — количество обследованных.

мужчин и 8 женщин; средний возраст 43,4 ± 4,1 года). Пациентам этих двух групп назначалась комплексная терапия, включающая цитопротекторы, антисекреторные средства, а при положительных тестах на *Helicobacter pylori* — препараты I линии эрадикационной терапии в течение 14 дней. Кроме того, для устранения функциональных сдвигов в КРС применялся БМКК нифедипин по 0,01 трехкратно в течение 2–4 недель. Для уточнения эффективности использования нифедипина была сформирована третья группа (контрольная), включающая 57 больных (41 мужчина и 16 женщин; средний возраст 39,3 ± 10,2 года) с рецидивом ЯБ без сочетанной патологии, в комплексной терапии которых нифедипин не применялся.

Всем больным в динамике проводились клиническое и эндоскопическое исследования, изучались кальций и фосфор крови, кислото-пепсиногено-гастромукопротеидо-образующая функции желудка и его биоэлектрическая активность методом электрогастрографии (ЭГГ), состояние регионарной микроциркуляции в биоптатах слизистой оболочки (СО) перидульцерозной зоны и области рубца. Рубцевание язв оценивали через 4 недели после начала терапии.

Результаты и их обсуждение

Исследования показали, что и при коморбидной патологии, и только рецидиве ЯБ (первая и вторая группы) до начала лечения при наличии достаточно выраженных болевого и диспепсического синдромов, эндоскопически определяемой язвы с перидульцерозным воспалением выявлялось значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня кальция и снижение уровня фосфора крови по сравнению со здоровыми лицами (табл. 1).

Однако при коморбидной патологии уровень кальция крови в целом был значимо ($p < 0,05$) выше, а фосфора — несколько ниже, чем у больных только с рецидивом ЯБ.

Изучение показателей секреторной и моторной функций желудка установило, что у пациентов обеих групп при рецидиве ЯБ увеличение уровня кальция и снижение уровня фосфора крови сопровождалось значимым ($p < 0,05$) повышением показателей кислото- и пепсиногенообразования, снижением продукции гастромукопротеидов (ГМП) и признаками гипермоторного дискинеза желудка, несколько ($p > 0,1$) более выраженными при коморбидной патологии (табл. 2).

При изучении регионарной микроциркуляции в биоптатах СО перидуль-

церозной зоны выявлено, что у пациентов обеих групп отмечались ее изменения. Однако при коморбидном течении ЯБ с АГ имелись нарушения в большей степени тромбоэмболического характера, на что указывали более выраженный спазм артериол, неравномерность их калибра в сочетании с умеренным расширением, полнокровием и извитостью венул, повышенной агрегацией форменных элементов крови, небольшим периваскулярным отеком.

У больных только с рецидивом ЯБ преобладали нарушения конечного кровотока тромбгеморрагического характера с выраженными периваскулярными изменениями в виде отека и геморрагий.

Полученные данные о состоянии кальциево-фосфорного баланса, функций желудка, регионарной микроциркуляции при коморбидном течении ЯБ с АГ, аналогичные только при рецидиве ЯБ, положительные наши результаты использования БМКК при лечении рецидива ЯБ без фоновой патологии [15, 16], применение препаратов этой группы при лечении АГ [17] явились основанием изучить эффективность включения в комплексную терапию этой категории больных нифедипин трехкратно по 0,01 в течение курса противоязвенной терапии. Этот выбор был направлен для снижения активности па-

Таблица 3
Показатели эффективности лечения в группах больных (M ± σ)

Показатели эффективности лечения	Основная группа (рецидив ЯБ и АГ) — комплексная противоязвенная терапия и нифедипин, n = 23	Контрольная группа (рецидив ЯБ) — комплексная противоязвенная терапия без нифедипина, n = 57
Сроки ликвидации болевого синдрома, дни	6,05 ± 2,89*	9,37 ± 3,36
Сроки ликвидации диспепсии, дни	6,3 ± 2,66*	8,41 ± 2,65
Сроки рубцевания язв, дни	20,05 ± 2,6*	22,50 ± 3,91
Частота рубцевания язв, %	91,3*	84,2

Примечание: * — статистическая значимость различий между группами; n — количество обследованных.

Таблица 4
Показатели кальциево-фосфорного баланса, секреторной и моторной функций желудка в группах под влиянием лечения (M ± σ)

Показатели	Здоровые, n = 12	Основная группа (рецидив ЯБ и АГ) Комплексная противоязвенная терапия и нифедипин, n = 23	Контрольная группа (рецидив ЯБ) Комплексная противоязвенная терапия без нифедипина, n = 57
Кальций крови, ммоль/л	2,04 ± 0,18	2,06 ± 0,06	2,15 ± 0,14 *
Фосфор крови, ммоль/л	1,08 ± 0,10	1,09 ± 0,04	1,04 ± 0,07
Общая КП: • базальная секреция, ммоль/ч • стимулированная секреция, ммоль/ч	2,11 ± 1,15 4,25 ± 2,51	2,43 ± 1,18 3,77 ± 2,07	3,45 ± 1,67* 4,79 ± 2,31
Свободная HCl: • базальная секреция, ммоль/ч • стимулированная секреция, ммоль/ч	0,67 ± 0,73 1,60 ± 1,10	1,02 ± 0,84 1,73 ± 1,34	1,64 ± 1,13* 2,54 ± 1,63*
Пепсин, г/л	30,20 ± 12,00	32,93 ± 12,64	43,98 ± 13,9*
ГМП, г/л	0,18 ± 0,06	0,18 ± 0,03	0,15 ± 0,04
Амплитуда биопотенциалов ЭГГ, мВ	0,18 ± 0,06	0,19 ± 0,04	0,21 ± 0,07
Частота биопотенциалов ЭГГ в минуту	2,99 ± 0,29	2,87 ± 0,23	2,88 ± 0,38

Примечание: * — статистическая значимость различий со здоровыми; n — количество обследованных.

тогенетических факторов при рецидиве ЯБ и АГ, связанных с кальциево-фосфорным дисбалансом, и одновременно приведения к стабилизации уровня АД.

Для уточнения эффективности нифедипина при лечении коморбидного течения рецидива ЯБ с АГ выполнялось сравнение с контрольной группой больных с рецидивом ЯБ без фоновой патологии, применявших комплексную терапию без включения данного препарата.

Клинические наблюдения показали, что больные хорошо переносили применение нифедипина и не имели побочных симптомов. У всех обследованных с ЯБ и АГ в процессе лечения отмечались нормальные цифры АД (110–125 / 70–80 мм рт. ст.) и не было необходимости дополнительного использования других антигипертензивных средств.

У пациентов с коморбидной патологией, применявших дополнительно к основной противоязвенной терапии нифедипин, по сравнению с контрольной группой без этого препарата в лечении, выявлялось существенное

($p < 0,05$) укорочение средних сроков болевого синдрома, диспепсических расстройств, рубцевания язв и увеличение частоты их заживления к концу 4-недельного срока лечения (табл. 3).

Применение нифедипина наряду с клиническим эффектом способствовало положительному влиянию на кальциево-фосфорный баланс и функции желудка (табл. 4).

Уровни кальция и фосфора крови у больных с коморбидной патологией на фоне применения нифедипина нормализовались и статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от их содержания у больных контрольной группы с терапией без БМКК, кальций крови в которой оставался существенно ($p < 0,05$) выше нормы, а фосфор был несколько ($p > 0,1$) снижен после проведенной терапии. Это может свидетельствовать о повышенной готовности к активации ulcerозного процесса при повторном воздействии этиологических факторов у этих больных.

Включение нифедипина наряду с ликвидацией кальциево-фосфорного

дисбаланса способствовало нормализации показателей секреторной и моторной функций желудка. В контрольной группе после проведенного лечения при сохраняющемся увеличении уровня кальция и некотором снижении фосфора крови оставалось значимое ($p < 0,05$) повышение показателей кислото- и пепсиногенообразующей функций желудка.

При изучении регионарной микроциркуляции в биоптатах, взятых из области рубца, выявлено, что применение нифедипина в лечении коморбидно протекающих ГДЯ способствовало более полному и быстрому (в среднем на 4 дня) ее восстановлению по сравнению с пациентами без его использования.

Выводы

1. Коморбидное течение рецидива ЯБ с АГ сопровождается кальциево-фосфорным дисбалансом в виде повышения уровня кальция и снижения уровня фосфора крови, отражающих функциональные сдвиги в КРС в целом.

- Повышение уровня кальция крови является одним из патогенных механизмов ассоциации ЯБ и АГ, способствующим активации кислотно-пептического фактора, развитию моторных нарушений ГДЗ, формированию микроциркуляторных расстройств и ряда симптомов фоновой патологии.
- Применение в комплексе терапии коморбидного течения ЯБ с АГ нифедипина, устраняющего патогенное влияние кальциево-фосфорного дисбаланса, является клинически эффективным и способствует снижению полипрагмации в лечении этой патологии.

Список литературы

- Верткин А. Л. Коморбидность / А. Л. Верткин, А. С. Скотников. — Текст: непосредственный // Лечащий врач. — 2013. — № 6. — С. 66–69.
- Минушкин О. Н. Подход к лечению трудно рубцующихся гастродуоденальных язв (ГДЯ) / О. Н. Минушкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 44. С. 25.
- Ширицкий В. С. Коморбидные заболевания — актуальная проблема клинической медицины / В. С. Ширицкий, И. В. Ширицкий. — Текст: непосредственный // Сибирский медицинский журнал. — 2014. — Том 29, № 1. — С. 7–12.
- Чернин В. В. Кальцийрегулирующая система и рецидив язвенной болезни / В. В. Чернин, Л. А. Фомина. — Текст: непосредственный // Терапевтический архив. — 2016. — Том 88, № 2. — С. 10–15.
- Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism / M. D. Walker, J. B. Fleischer, M. R. Di Tullio [et al.]. — Text: visua // J. Clin. Endocrinology Metab. — 2010. — Vol. 95, N5. — P. 2172–2179.
- Панькин В. И. Гиперпаратиреоз: диагностика, клинические признаки и современные подходы к лечению / В. И. Панькин. — Текст: непосредственный // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — № 1 (49). — С. 87–98.
- Генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертензии при дефиците экзогенного кальция (паратиреоидный гипертензивный фактор) / С. К. Чурина, Н. З. Клюева, О. С. Антонова [и др.]. — Текст: непосредственный // Артериальная гипертензия. — 2014. — Том 20, № 5. — С. 342–348.
- Звенигородская Л. А. Клинико-диагностические особенности заболеваний органов пищеварения с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы / Л. А. Звенигородская, Л. Б. Лазебник, Ю. В. Тараченко. — Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2006. — № 5. — С. 139–140.
- Ивашкин В. Т. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины / В. Т. Ивашкин, Г. А. Минасян, А. М. Уголев. Текст: непосредственный // Ленинград: Наука, 1991. — 303 с.
- Искендеров Б. Г. Артериальная гипертензия и метаболизм кальция / Б. Г. Искендеров. Текст: непосредственный // Пенза: Издательство ГОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, 2010. — 225 с.
- Янковская Л. В. Кальций-фосфорный обмен у женщин с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская, В. А. Снежицкий, С. А. Ляликов. — Текст: непосредственный // Кардиология в Беларуси. — 2013. — № 5 (30). — С. 74–85.
- Тармаева И. Ю. Оценка дисбаланса химических элементов у пациентов с артериальной гипертензией / И. Ю. Тармаева, С. Ю. Багушкина, Н. В. Ефимова. — Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. — 2016. — Том 97, № 4. — С. 501–507.
- Ивашкин В. Т. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов, И. В. Маев. — Текст: непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — Том 17, № 5. — С. 1–11.
- The stomach divalent ion-sensing receptor scar is a modulator of gastric acid secretion / J. P. Geibel, C. A. Wagner, R. Caroppo [et al.]. — Text: visua // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276, N43. — P. 39549–39552.
- Фомина Л. А. Роль кальцийрегулирующей системы в патогенезе и саногенезе язвенной болезни и коррекция ее сдвигов при лечении рецидива заболевания / Л. А. Фомина. — Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2016. — № 10 (134). — С. 19–24.
- Чернин В. В. Патогенетические основы применения антагонистов кальция в лечении рецидива язвенной болезни / В. В. Чернин, Л. А. Фомина. — Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 4. С. 41–48.
- Маколкин В. И. Антагонисты кальция — препараты выбора при лечении артериальной гипертензии / В. И. Маколкин. — Текст: непосредственный // Российский медицинский журнал. — 2007. — № 22. — С. 1599.

Для цитирования. Фомина Л. А. Кальциево-фосфорный баланс при коморбидном течении язвенной болезни и артериальной гипертензии и его коррекция блокаторами медленных кальциевых каналов // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 4. — С. 38 (413). — С. 19–22.



II Школа гастроэнтерологов профессора О. Н. Минушкина

СТАНДАРТЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

ФГБУ «ПОЛИКЛИНИКА № 1» Управления делами Президента РФ
Москва, Сивцев Вражек пер., 26/28

12 марта 2020 г.
09:00 - 14:00

12
МАР ' 20



ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА

09:00–10:00	Регистрация	11:50–12:00	ПЕРЕРЫВ
10:00–11:50	Пленарное заседание. Председатель: О. Н. Минушкин	12:00–14:00	Пленарное заседание. Председатель: О. Н. Минушкин
10:00–10:10	Открытие Школы. О. Н. Минушкин	12:00–12:15	Психотропная терапия функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. М. А. Самушия
10:10–10:20	Заболевания пищевода. Общие представления. Л. В. Масловский	12:15–12:30	Рефлюкс-эзофагит у больных с резекцией желудка или гастрэктомией. Патогенез, лечебные подходы. Л. В. Масловский
10:20–10:50	Возможности манометрии высокого разрешения в диагностике заболеваний пищевода. А. С. Трухманов	12:30–12:45	Потенциал и значение цитопротективной терапии при ГЭРБ. Л. В. Масловский
10:50–11:00	Клинический разбор. Л. В. Масловский	12:45–13:00	Вирусы и ГЭРБ. Есть ли связь? Д. В. Данилов
11:00–11:30	Функциональные расстройства пищевода (Функциональная изжога, функциональная загрудинная боль пищевода, функциональная дисфагия, ком в пищеводе). Диагностика, лечение, алгоритм ведения больных. О. Н. Минушкин	13:00–13:15	Рефрактерная ГЭРБ — определение, причины и пути преодоления. И. Д. Лоранская
11:30–11:40	Клинический разбор (функциональные расстройства). А. М. Чеботарева	13:15–13:30	5 Маастрихтские соглашения (основные положения, практическая реализация). О. Н. Минушкин
11:40–11:50	Ответы на вопросы. Дискуссия.	13:30–13:45	Ответы на вопросы. Дискуссия.
		13:45–14:00	Подведение итогов. Закрытие Школы.

Гипераммониемия в клинической практике: анализ собственных клинических наблюдений

З. М. Галеева, к.м.н., доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины¹

О. Ф. Галиуллин, заслуженный врач Республики Татарстан, гл. врач²

Е. Г. Езюкова, зав. поликлиникой ст. Юдино²

Р. Г. Тухбатуллина, д.ф.н., проф. института фармации³

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань

²НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Казань» ОАО «РЖД» Казанского отделения Горьковской дороги, г. Казань

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

Hyperammonemia in clinical practice: analysis of own clinical observations

Z.M. Galeeva, O.F. Galiullin, E.G. Yeziukova, R.G. Tukhbatullina

Kazan State Medical Academy — the Branch of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Branch Clinical Hospital at Kazan Railway Station, Kazan State Medical University; Kazan, Russia

Резюме

В статье приводятся научные данные о роли аммиака в организме человека, подробно разбирается механизм образования и утилизации аммиака в организме. Отдельно освещены вопросы этиологии и отдельных форм патогенеза гипераммониемии, ее влияния на процессы фиброобразования в печени и роли в нем звездчатых клеток печени. Приводятся данные о влиянии гипераммониемии на когнитивные функции головного мозга с развитием энцефалопатии, что имеет большое значение в клинической практике, при проведении диспансеризации. Приводятся данные собственных наблюдений, освещены вопросы лекарственной терапии.

Ключевые слова: аммиак, гипераммониемия, энцефалопатия, стеатоз, лечение.

Summary

The article presents scientific data on the role of ammonia in the human body, examines in detail the mechanism of formation and utilization of ammonia in the body. The questions of etiology and separate forms of pathogenesis of hyperammonemia, and its influence on the processes of fibrosis in the liver and the role of stellate liver cells in it are highlighted separately. The data on the influence of hyperammonemia on cognitive functions of the brain with the development of encephalopathy are presented, which is of great importance in clinical practice, during medical examination. The data of own observations are given, the questions of drug therapy are highlighted.

Key words: ammonia, hyperammonemia, encephalopathy, steatosis, treatment.

Гипераммониемия — это метаболическое нарушение, вызванное избыточным количеством аммиака в крови. Основным источником образования аммиака в организме человека является азот пищевого белка, образующийся в ходе реакций дезаминирования аминокислот в печени. При распаде аминокислот образуется свободный аммиак, обладающий сильным токсическим действием на ЦНС. Дополнительными источниками образования аммиака являются разложение мочевины и белка уреазы положительной микрофлорой желудочно-кишечного тракта, образование аммиака в мышечной ткани при физической нагрузке, распад глутамина в тонкой кишке, адсорбция аммиака в почках при гипокалиемии и (или) алкалозе.

Обезвреживание аммиака происходит за счет превращения в мочевину в ходе реакций, называемых циклом мочевины. Недостаточность фер-

ментов цикла мочевины встречается с частотой 1 : 30000 и служит одной из наиболее частых причин гипераммониемии в неонатальном и грудном возрасте и проявляется в виде симптомов нарушения функции головного мозга [1]. Аммиак обладает выраженными нейротоксическими свойствами, а повышение уровня его содержания в крови и тканях организма способно индуцировать развитие энцефалопатии. Образование и удаление аммиака осуществляется рядом ферментных систем и обычно связано с обменом глутамата. Концентрация аммиака внутри клетки определяется балансом между аммиакообразующими и аммиакпотребляющими ферментными системами в цитоплазме и митохондриях. Результаты исследований ученых на животных показали, что активность всех анализируемых ферментов распределяется неравномерно среди разных тканей и изменяется разнонаправленно при острой

аммиачной интоксикации. Результаты позволили им предположить, что аммиак- и глутамат-метаболизирующие ферменты функционально различны в разных тканях, что в печени, неокортексе, мозжечке, стриатуме и гиппокампе функционируют фундаментально разные механизмы их регуляции и вносят новый вклад в понимание патогенеза гепатоэнцефалопатии [1, 2]. Также показано, что острое введение аммиака приводит к изменениям в транспорте Ca^{2+} в митохондриях мозжечка и данные процессы не происходят в неокортексе, гиппокампе и стриатуме [2].

Выделение аммиака осуществляется преимущественно через почки (около 80%), примерно 20% мочевины повторно поступает в ЖКТ, где вновь разлагается уреазой положительными бактериями до аммиака. Детоксикация аммиака в организме осуществляется преимущественно в митохондриях перипортальных гепатоцитов за счет

связывания в орнитинном цикле с аминокислотами и образованием нетоксичной мочевины. Частично детоксикация аммиака происходит в мышечной ткани в процессе синтеза глутамина при участии фермента глутаминсинтетазы, также эта реакция с меньшей интенсивностью проходит в астроцитах головного мозга и перивенозных гепатоцитах печени. Образующийся глутамин выделяется с мочой. Следовательно, являясь основным источником аммиака, печень служит местом его обезвреживания, поэтому гипераммониемия развивается прежде всего при хронических заболеваниях печени (ХЗП) [4, 5].

Гипераммониемия может быть первичной, обусловленной врожденным дефицитом (дефектом) отсутствием специфического фермента, и вторичной вследствие поражения печени. Гипераммониемия связана с тяжелыми заболеваниями печени, прежде всего с циррозом, в 90 % случаев, в остальных 10 % следует учитывать нецирротические причины. В последние годы показано, что у больных со стеатозом печени при отсутствии клинических признаков воспаления и печеночно-клеточной недостаточности уже имеется выраженное снижение детоксикации аммиака обоими путями: уменьшается синтез и мочевины и глутамина за счет выраженного снижения активности соответствующих ферментов в печени [1, 2]. Гипераммониемия активирует звездчатые клетки печени (ЗКП), и следствием этого является усиленное коллагенообразование и прогрессирующее фиброзирование. ЗКП являются основными профиброгенными клетками органа. Хроническое повреждение печени под влиянием различных этиологических факторов (алкоголь, вирусная инфекция, лекарства, холестаз и др.) способствует их активации и дифференцировке в миофибробластоподобные клетки, которые приобретают сократительные, противовоспалительные и фиброгенетические свойства. При этом ЗКП пролиферируют, из них исчезают капли жира, увеличивается шероховатая эндоплазматическая сеть, в них появляется специфический белок гладких мышц (α -актин), увеличивается количество рецепторов к цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез [4].

В клинической практике наиболее частым проявлением гипераммониемии является печеночная энцефалопатия при патологии печени, представляющая собой спектр нервно-психических расстройств на фоне острой или хронической печеночно-клеточной недостаточности и (или) портосистемном шунтировании крови.

В последние годы в связи с совершенствованием диагностических методик становится актуальным выделение клинических признаков печеночной энцефалопатии, особенно на стадии с минимально выраженными проявлениями — так называемая латентная печеночная энцефалопатия (ЛПЭ). Выявление ЛПЭ имеет большое значение в клинической практике, при проведении диспансеризации лиц многих профессий, таких как водители, машинисты, операторы и т.д. Измерение уровня аммиака в сыворотке крови должно быть основным исследованием у всех пациентов с энцефалопатией неизвестного происхождения, даже если функция печени нормальная. Знание клиницистом о нецирротической гипераммониемической энцефалопатии может способствовать ранней диагностике и инициированию иногда спасающего жизнь лечения [6, 7, 8, 9].

Развитие диагностических методов за последние годы позволяет определять концентрацию аммония в крови в корреляции с клиническими проявлениями печеночной энцефалопатии и, что особенно важно, своевременно проводить коррекцию гипераммониемии.

Клинические наблюдения

На базе поликлиники станции Юдино НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Казань» ОАО «РЖД» проведена оценка степени энцефалопатии и уровня гипераммониемии у работников локомотивных бригад дирекции тяги ОАО «РЖД» станции Казань. Обеспечение безопасности движения является одной из важнейших задач РЖД. Стратегия развития железнодорожного транспорта до 2030 года и корпоративная стратегия определяют ее решение в качестве безусловного приоритета. В утвержденной Правительством России стратегии развития отрасли сказано: «Повышение уровня

безопасности функционирования железнодорожного транспорта является важнейшим государственным приоритетом развития и модернизации отрасли, научных исследований и текущей эксплуатационной работы».

Целью работы было оценить взаимосвязь между степенью энцефалопатии и уровнем аммиака в капиллярной крови работников локомотивных бригад.

Обследовано 103 машиниста мужского пола в возрасте от 21 до 57 лет (средний возраст составил $41,02 \pm 1,47$ года). Всем обследуемым проводился тест связи чисел (ТСЧ) по стандартной методике с использованием двух вариантов теста. При выполнении теста более чем за 40 с проводилось измерение аммиака в капиллярной крови аппаратным методом с помощью анализатора PocketChem BA. С помощью ланцета прокалывался безымянный палец правой руки, первая капля капиллярной крови удалялась, последующая набиралась в капиллярную трубку и наносилась на тест-полоску, которая вставлялась в анализатор аппарата. Спустя 180 с (время, установленное производителем аппарата PocketChem BA, которое необходимо для реакции) на экране оборудования появлялся результат. За норму принимали значение аммиака менее 54 мкмоль/л. В случае выявления гипераммониемии обследуемым амбулаторно выполнялись ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате Philips ClearVue 550 и биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, общий билирубин, прямой билирубин и непрямой билирубин, сахар, холестерин). При выявлении ультразвуковых признаков патологии и изменениях биохимических маркеров проводилась консультация гастроэнтеролога.

Полученные результаты

Из 103 обследованных машинистов выполнение ТСЧ более чем за 40 с было отмечено у 91 обследуемого, что составило 88,3 % от общего числа обследованных, при этом латентная энцефалопатия была зафиксирована у 50 обследуемых (48 %), 1–2-я степень — у 34 (33 %), 2-я степень — у 6 (6 %) и 3-я

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

АММИАК МОЖЕТ НЕГАТИВНО ВЛИЯТЬ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ И СТИМУЛИРОВАТЬ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА²



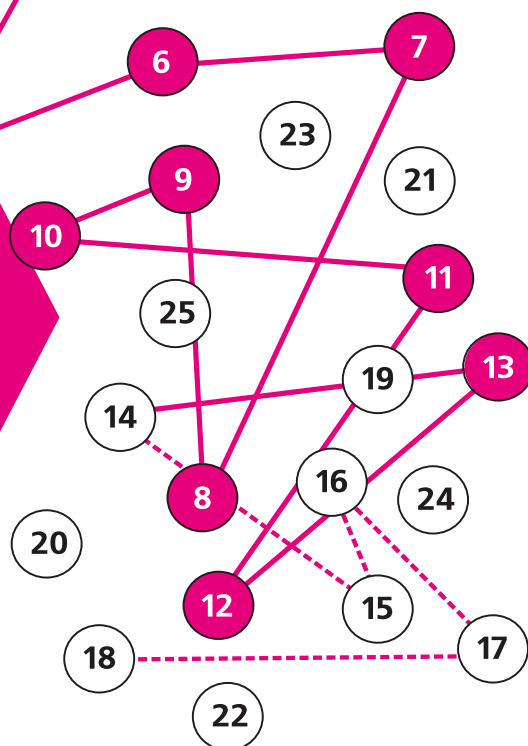
**СПОСОБСТВУЕТ
НОРМАЛИЗАЦИИ**
«ПЕЧЕНОЧНЫХ» ПРОБ
(АЛТ, АСТ, ГГТП)³

**МОЖЕТ ПОМОЧЬ
СНИЗИТЬ**
ВЫРАЖЕННОСТЬ АСТЕНИЧЕСКОГО
СИНДРОМА

Обладает гепатопротекторными свойствами у пациентов с жировой болезнью печени⁴

**СПОСОБСТВУЕТ
УЛУЧШЕНИЮ
ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ**

Для диагностики пациентов
используйте Тест связи чисел
на сайте www.ТЕСТПЕЧЕНИ.РФ



1 - Е. А. Агеева, С. А. Алексеенко «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии». 2 - R. Jalan, F. De Chiara et al. J. Hepatology 2016 vol.64 p. 823-833. 3 - Grungreiff K., Lambert-Baumann J., Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219-226, 4 - Butterworth R. F., Canbay A., Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Digestive Disease, 2018 (2 - Р. Джалан, Ф. Де Киара и др. Гепатология 2016 изд. 64, с. 823-833. 3. Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й., Медицинский Мир, 2001; 52: 219-226, 4. Баттерворт Р., Канбей А., Гепатопротекция L-Орнитином L-аспартатом в НАЖБП, Болезни органов пищеварения, 2018).
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007

Таблица 1
Зависимость уровня аммиака от степени энцефалопатии

Возраст (лет)	Количество обследуемых (n = 91)	Результаты ТСЧ, с (M ± m)	Значения аммиака, мкмоль/л (M ± m)
50–59	16	64,81 ± 4,22	111,50 ± 9,87
40–49	24	65,46 ± 3,61	104,75 ± 9,39
30–39	31	64,03 ± 13,79	137,29 ± 8,67
20–29	20	59,89 ± 4,81	151,33 ± 20,75

Таблица 2
Значения аммония до и после лечения

Возрастная группа	Аммоний до лечения, M ± m	Аммоний после лечения, M ± m	Число пациентов, n	Значимость различий, p
50–59	111,50 ± 9,87	67,80 ± 6,90	16	0,001
40–49	104,75 ± 9,39	54,04 ± 3,67	24	0,001
30–39	137,29 ± 8,67	64,67 ± 3,59	31	0,001
20–29	151,33 ± 20,75	70,56 ± 10,11	20	0,002

Таблица 3
Средние значения ТСЧ до (ТСЧ № 1) и после (ТСЧ № 2) лечения

Возрастная группа	ТСЧ № 1	ТСЧ № 2	Число пациентов	p
50–59	64,81 ± 4,22	47,69 ± 2,01	16	0,0009
40–49	65,46 ± 3,61	46,79 ± 1,88	24	0,00003
30–39	64,03 ± 3,79	45,10 ± 1,32	31	0,00001
20–29	59,89 ± 4,81	44,56 ± 1,43	9	0,00755

степень — у 1 (1%); гипераммониемия отмечалась во всех группах обследуемых с признаками энцефалопатии, выявленной по ТСЧ (табл. 1).

При ультразвуковом (УЗ) обследовании органов брюшной полости УЗ-признаки стеатоза печени выявлены у 53 обследованных (65%), из них у 32 (60,4%) — гепатомегалия и повышение аминотрансфераз, по данным биохимического анализа крови.

Всем обследуемым с наличием гипераммониемии была назначена терапия L-орнитином-L-аспаратом (LOLA) в дозе 9 г в сутки в течение 3 месяцев. После окончания терапии повторно проводились ТСЧ и исследование показателей аммония в капиллярной крови.

LOLA, стабильная соль орнитина и аспарагиновой кислоты, предоставляет важный субстрат синтеза для глутамина и мочевины — основных компонентов дезаминирования. Глутамин-синтетазная реакция активизируется под действием L-орнитина-L-аспартата не только в печени, но и в мышцах.

Важным является и то, что аспарат встраивается в цикл Кребса, то есть увеличивает синтез макроэргов и снижает образование молочной кислоты, что в свою очередь уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для токсических веществ. Основные фармакологические свойства LOLA: L-орнитин-L-аспарат обладает двойным механизмом за счет встраивания обеих аминокислот в орнитиновый цикл. LOLA повышает толерантность к белку и обладает анаболическим действием, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты. Мембраностабилизирующий эффект обуславливает антиоксидантное действие L-орнитин-L-аспартата, этот эффект особо значим при хронических заболеваниях печени. Обе аминокислоты играют ключевую роль в детоксикации аммиака и биосинтезе пролина и полиамина. Полиамины считаются основными для синтеза ДНК и репликации клеток и, как было показано, сти-

мулируют регенерацию печени. Было показано *in vitro*, *in vivo* и в перфузированных органах, что синтез мочевины из аммиака ограничен эндогенным орнитином и что орнитин может фармакологически способствовать образованию мочевины в большей степени, чем любое подавление аммиака другими способами. Применение LOLA уменьшает уровень аммиака в крови, вызванный различными причинами.

Данные по результатам ТСЧ и показателям аммония в капиллярной крови до лечения и после него представлены в табл. 2 и 3.

Полученные данные убедительно продемонстрировали улучшение показателей когнитивной функции головного мозга в виде нормализации ТСЧ и снижении концентрации аммония в капиллярной крови на фоне терапии L-орнитином-L-аспаратом, а также важность и необходимость продолжения исследования в данном профессиональном сообществе.

Список литературы

1. Косенко Е. А., Тихонова Л. А., Каминский Ю. Г. Аммиак и ферменты обмена аммиака в разных отделах мозга при гипераммониемии. // Нейрохимия. — 2015. — том 32. — № 2. — С. 160–168.
2. Каминский Ю. Г., Косенко Е. А. Гомеостаз митохондриального кальция нарушается в мозжечке, но не в других отделах мозга при хронической гипераммониемии. // Нейрохимия. — 2014. — Том. 31. — № 2. — С. 171–175.
3. Халецкая О. В., Суслова М. А., Апенкина А. В. и др. Наследственные болезни обмена с синдромом гипераммониемии и дебютом в неонатальном периоде (клинический случай). // Медицинский альманах. — 2018. — № 3 (54). — С. 82–86.
4. Джалан Р., Чиара Ф., Баласубраманиян В. и др. Аммиак приводит к патологическим изменениям в звездчатых клетках печени, и является целью при лечении портальной гипертензии. // Журнал гепатологии. — 2016. — Том 64. — С. 823–833.
5. Голованова Е. В. Эндогенный аммиак как причина *circulus vitiosus* в прогрессировании заболеваний печени. // Фарматека. — 2017. — № 6 (339) — С. 1–7.
6. Голованова Е. В. Аммиак-актуальная проблема врача и пациента в терапевтической практике. // Терапия. — 2018. — № 2 (20) — С. 49–55.
7. Алексеев С. А., Агеева Е. А., Полковникова О. П. Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. // Медицинский альманах. — 2018. — № 1 (58). — С. 57–59.
8. Вялов С. С. Эндотоксины, аммиак, жировая болезнь и фиброз печени. // Гастроэнтерология. — 2018. — № 7 (151) — С. 18–23.
9. Плотникова Е. Ю., Сухих А. С. Различные варианты гипераммониемии в клинической практике. // Медицинский совет. — 2018. — № 14 — С. 34–42.

Для цитирования. Галеева З. М., Галиуллин О. Ф., Езюкова Е. Г., Тухбатуллина Р. Г. Гипераммониемия в клинической практике: анализ собственных клинических наблюдений // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 4. — 38 (413). — С. 23–26.



Метаболические гепатотропные схемы в программах сопроводительной нутриционной поддержки онкопациентов с колоректальным раком и раком поджелудочной железы: Ремаксол в структуре инфузионно-нутриционной терапии



А. Н. Костюченко



М. В. Костюченко

А. Н. Костюченко, проф., зав. лабораторией нутрицевтики¹
М. В. Костюченко, зав. отделом по патентной и изобретательской работе²

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Metabolic hepatotropic regimens in programs of accompanying nutritional support for cancer patients with colorectal cancer and pancreatic cancer: Remaxol in structure of infusion and nutritional therapy

L. N. Kostyuchenko, M. V. Kostyuchenko

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Инфузионно-нутриционная сопроводительная терапия обеспечивает профилактику метаболических осложнений и их нутриционную коррекцию у онкопациентов с колоректальным раком (КРР) и раком поджелудочной железы. Материал и методы. У пациентов с КРР и раком поджелудочной железы оценивалась эффективность детоксикационной алиментации. Нутриционную недостаточность уточняли по АВД, нутриционный риск — по NRI, саркопению — биоимедансометрией. Гематологические индексы интоксикации (индекс Кребса, индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ) рассчитывали по известным формулам. Гепатологические параметры (общий белок, альбумин, билирубин, АЛТ, АДГ) и содержание мочевины и креатинина крови, а также электролитный ее состав определяли общепринятыми методиками, участие кишечника в детоксикации отслеживали по уровням цитрулина плазмы и активности кишечной микробиоты. Тяжесть состояния оценивалась по APACHE II, качество жизни — по ECOG. Результаты. Выявлена связь между показателями гомеостаза и эндотоксикоза, а также более положительная динамика при применении схем детоксикационного питания с добавлением Ремаксола. Заключение. При КРР T₃-T₄ целесообразно применять комбинацию нутриционных составов с дополнением гепатотропных фармаконутриентов, в частности ремаксола.

Ключевые слова: детоксикационное питание, Ремаксол, нутрициология.

Summary

Infusion-nutrient accompanying therapy provides prevention of metabolic complications and their nutrient correction in oncopathients with colorectal cancer (CRC) and pancreatic cancer. Material and methods. In patients with CRC and pancreatic cancer the effectiveness of detoxification alimentation was evaluated. Nutritional deficiency was specified by alimetal-volemic diagnoses (AVD), nutritional risk-by NRI, sarcopenia by bioimedsanometry. Hematological indices of intoxication (Krebs index, leukocyte index of intoxication) were calculated according to known formulas. Hepatological parameters (total protein, albumin, bilirubin, ALT, etc.) and the content of blood urea and creatinine, electrolytes were determined by conventional methods, the participation of the intestine in detoxification was monitored by plasma citrulline levels and activity of the intestinal microbiota. The severity of the condition was assessed by APACHE II, the quality of life by ECOG. Results. The relationship between indicators of homeostasis and endotoxycosis, as well as more positive dynamics in the application of detoxification regimens with the addition of Remaxol. Conclusion. In CRC T₃-T₄, it is advisable to use a combination of nutrient compositions with the addition of hepatotropic pharmaconutrients, in particular, Remaxol.

Key words: detox diet, Remaxol, nutrition science.

Целью сопроводительной нутриционной поддержки (НП) при опухолях пищеварительного тракта является профилактика метаболических осложнений и использование возможностей нутриционной реабилитации и нутриционной коррекции в борьбе с ними. Существуют три направления сопроводительной нутриционной коррекции: 1) базовая сопроводительная нутритивная коррекция пациентов с онкопатологией в целом; 2) нутриционная реабили-

тация пациентов с онкопатологией и сопутствующими заболеваниями; 3) нутриционная помощь паллиативным пациентам.

В каждом из направлений учитываются известные к настоящему времени основные метаболические синдромы, характерные для онкопациентов. Так, из особенностей метаболического ответа при раке следует отметить, что фаза ebb может не иметь очерченной клинической картины и при выраженном окислительном

стрессе и угнетении CARS быстро перейти во flow-фазу. Присутствие синдрома анорексии-кахексии (CACS) со снижением аппетита, массы тела более чем на 5 % за 6 месяцев, ИММ приводит к различной степени тяжести прекахексии, кахексии или даже рефрактерной кахексии (от 0 до 100 баллов). Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма, выражающийся в реакции мышечного протеолиза, саркопении, повышении уровня цитокинов, росте энергетических

и пластических потребностей, высокой скорости окисления липидов, толерантности организма к ПВ в целом при снижении скорости окисления глюкозы и росте белковых потерь (потери Рт до 6 г в сутки соответствуют первой степени, 12 г в сутки — второй и более 12 г в сутки — тяжелой степени), что отражается в ИНР [1]. Благодаря работам Ю. М. Гальперина, А. М. Уголева и их соратников (Л. Н. Костюченко, Т. З. Ивановой, М. В. Уденской, М. Я. Симонова и др.) выделен также синдром кишечной недостаточности и определены фундаментальные основы энтеральной зондовой алиментации (принцип химусоподобия наиболее усвояемых рационов, оптимальная их осмотичность, глубина гидролиза, соотношение питательных компонентов, допустимое соотношение воды и сухого остатка в смесях, а также сохранность процессов гетерофазного полостного пищеварения на флоккулах, необходимость коррекции микробиоты кишечника и др.). В целом процессы мышечного катаболизма и механизмы протеолиза описаны в целом ряде исследований [2, 3 и др.], выявивших пути деградации белка, мышечного истощения за счет убиквитин-протеасомной системы [4, 5], белка дистрофина, ферроптоза, цитоплазматической гипоксии и др. В выборе составов для нутриционного сопровождения существенную роль играют и сведения о метаболизме опухолевой клетки. Например, нормальная клетка может усвоить гликоген, а раковая — глюкозу; нормальные клетки мало поглощают фолат, а раковые имеют рецепторы для захвата этого витамина и жадно его поглощают; раковые клетки поглощают бор в 3–4 раза больше, чем здоровые клетки и т.д. Прогностически важную роль, как и значение в выборе нутриционной коррекции, играет уровень общей и внеклеточной воды организма (рост прогностически неблагоприятен и часто свидетельствует о рефрактерности усвоения нутритивов). Особенности онкопроцесса, важными для расчета НП, особенно в условиях паллиатива, оказались также стадия опухолевого процесса [6], тип (объем) выполненной операции [7], ис-

ходный нутриционный статус, фаза канцерогенеза (инициация, промоция, прогрессия) [6], режим проводимой химиотерапии [8, 9], при неверной тактике НП вызывающие метаболические осложнения, побочные явления и оказывающие токсический эффект. Все это способствовало возникновению новых направлений нутриционной сопроводительной терапии в комплексном лечении опухолей.

Материал и методы

Опираясь на данные литературы о новых направлениях сопроводительной нутритивной поддержки онкологических больных и результаты собственных наблюдений, мы выделили группы пациентов: 1) с низким нутриционным риском (НР), нуждающихся только в хирургической реабилитации; 2) оперированных пациентов со средним НР, получающих химиотерапевтическую коррекцию и продолжающих сохранять относительно удовлетворительное качество жизни; 3) группу пациентов с низким НС и крайне высоким НР (тяжелые паллиативные пациенты). В каждой группе нами оценивалась эффективность детоксикационной алиментации с применением специальной программы. При этом нутриционную недостаточность оценивали по АВД, нутриционный риск — по NRI, саркопению — биоимедансометрией. Гематологические индексы интоксикации (индекс Кребса, индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ) рассчитывали по известным формулам. Гепатологические параметры (общий белок, альбумин, билирубин, АЛТ, ЛДГ) определяли общепринятыми методиками. Участие кишечника, его возможности в плане детоксикации отслеживались по уровням цитрулина плазмы и активности кишечной микробиоты (по результатам изучения короткоцепочечных жирных кислот копрофильтрата [КЦЖК]). Кроме того, исследовались содержание мочевины и креатинина крови, а также электролитный ее состав. Тяжесть состояния оценивалась по APACHE II, качество жизни — по ECOG. Для объективизации полученных результатов использовались математические методы их оценки — факториальный анализ и метод вариационной статистики с применением критерия достоверности Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Для персонализированного создания программ сопроводительной НП на первом этапе по данным литературы о метаболических осложнениях НП и на основании результатов собственных исследований мы выработали критерии, позволяющие сформировать группы пациентов, требующие определенных рекомендаций. Так, характеризуя метаболические осложнения вследствие неадекватной алиментационной коррекции, можно отметить встречающийся в 30–32 % случаев дефицит неэстерифицированных жирных кислот (НЕЖК), необходимых для синтеза фосфолипидов и важных в первую очередь для построения клеточных структур, в том числе митохондрий, который развивается уже через 2–3 дня парентерального питания (ПП) без использования липидов, то есть необходимо 1–2 % от калорической потребности обеспечивать этими веществами [10]. В то же время следует помнить об угрозе синдрома жировой перегрузки (весьма грозной метаболической патологии с развитием гиперлипидемии, лихорадки, гепато- и спленомегалии, анемии, лейкопении, тромбоцитопении, нарушения коагуляции, гемолиза и ретикулоцитоза, отклонения функциональных печеночных тестов), часто связанного с ятрогенными триглицеридемиями при назначении жировых эмульсий без учета противопоказаний к их назначению (билирубин более 90, липоидный нефроз, гипогликемия, декомпенсированный СД и др.). Возможно развитие наведенной азотемии и гипераминоацидемии, когда показаны среды направленного действия (аминостерил-гепа и др., содержащие L-орнитин-L-аспартат). Не следует забывать и о прогностически неблагоприятном у онкопациентов росте уровня внеклеточной воды. При крайне высоком НР у паллиативных пациентов отмечается, по нашим данным биоимедансометрии, и рост уровня общей воды [11]. Ятрогенные дисгликемии встречаются реже, так как выявленная инсулинорезистентность даже при хирургическом диабете предусматривает обязательную консультацию эндокринолога [12, 13, 14].

В отдельных случаях у наблюдаемых возникали дизэлектrolитемии (дефицит или перегрузка железом, дисбаланс кальция, магния, селена, цинка). В наших наблюдениях у пациентов с колоректальным раком (КРР) встречались чаще корригируемые железодефицитные состояния, тактика при которых нами описана в ряде работ [7, 15]. Учитывая, что в средах ПП нет микро- и макроэлементов, следует обращать внимание и на этот факт при назначении программ сопроводительной нутриционной терапии. Одно из значимых направлений современного нутриционного сопровождения в онкологии — иммунонутрициология [16, 17, 18 и др.], диктующая необходимость включать в структуру сопроводительной нутритивной коррекции (наряду с традиционными компонентами) соединения с доказанным иммуномодулирующим действием (табл. 1), — как минимум, аргинин, омега-3 жирные кислоты, РНК и др.).

Аминокислоты

Аргинин
Валин
Глутамин
Лизин
Метионин
Цистеин

Нуклеотиды

Аденин
Гуанин
Тимин
Цитозин

Аминокислоты

Глутамин
Лейцин
Метионин
Треонин
Цистеин

Полиненасыщенные жирные кислоты

Омега-3
Омега-6

Пробиотики

Пробиотики

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Таблица 1
Влияние различных нутриентов на клеточный и гуморальный иммунитет [19]

Микроэлементы

Железо
Селен
Цинк

Витамины

B₆
Фолиевая кислота

Микроэлементы

Селен
Цинк

Нуклеотиды

Аденин
Гуанин
Тимин
Цитозин

Витамины

A
B₂
B₆
B₁₂
C
PP
Фолиевая кислота
Пантотеновая кислота
Биотин

Таблица 2
Изменения анатомо-функциональных соотношений органов и систем организма при различных видах панкреато-дуоденальной резекции

Виды ПДР	Особенности хирургической операции	Особенности физиологических сдвигов и нутритивно-метаболических нарушений	Инфузионно-нутритивная коррекция
Стандартная ПДР	Удаляются треть — две трети желудка, двенадцатиперстная кишка (полностью или частично до брыжеечных сосудов, а после пересечения культи кишки «хвостик» под эти сосуды), головка поджелудочной железы (ПЖ) с крючковидным отростком, желчный пузырь, дистальная часть желчного протока. В удаляемый комплекс входят супра- и инфрапилорические передние панкреатодуоденальные лимфоузлы, узлы по ходу общей печеночной артерии и холедоха	Желчные кислоты и их энтерогепатическая циркуляция претерпевают изменения, панкреатические ферменты, обычно поступающие в тонкую кишку, практически не принимают участия в пищеварительном процессе из-за их недостатка	Включение в структуру инфузионно-нутритивного лечения гепатопротекторов (урсодезоксихолевая кислота и аналоги). Диазон на ранних этапах реабилитации, в кишку — панкреатические ферменты, соматостатин и (или) аналоги. Антибиотики, 5-фторурацил, фибриновый клей. Корректоры микробиоты
МРПЖ	Объем удаляемой ткани ПЖ за счет тела железы составляет 20–30% (головка, продуцирующая основной объем секрета, сохраняется, секрет хвоста железы поступает непосредственно в тощую кишку, так как культю ПЖ анастомозируют с желудком или кишкой)	Панкреатические ферменты, поступающие в тонкую кишку, принимают участие в пищеварительном процессе. С этим связано быстрое купирование симптомов внешнесекреторной недостаточности	Диазон, реконван. Профилактика демпинг-синдрома
ПСПДР	Пилорус, часть двенадцатиперстной кишки и желчный пузырь не удаляются. Контраргументы: не удаляются супра-, инфра- и ретропилорические лимфоузлы, послеоперационный период в 25–50% случаев осложняется гастростазом, в 5–12% — пептическими гастродуоденальными язвами [22, 23]	Более адекватные переваривание и моторика (переход пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку и, по-видимому, частичное сохранение флоккулообразования, снижение частоты секреторной диареи и демпинг-синдрома, сохраняются более благоприятные условия для декомпрессии желчных протоков), практически отсутствуют нейрогуморальные нарушения [24–26 и др.]. Удаление ДПК при ПСПДР как хемосенсорной зоны, выпадение основной кишечной фазы секреции, места приложения действия панкреатических ферментов и продуцента гастроинтестинальных гормонов также приводят к нарушению деятельности пищеварительно-транспортного конвейера, но в значительно меньшей степени, чем при стандартной ПДР	В связи с этим энзимотерапия выступает в заместительной и корригирующей роли. [20, 21]. Расщепленные смеси + флоккулы + кишечные ферменты. Контроль интестинальных гормонов и коррекция. Корректоры микробиоты. Профилактика демпинг-синдрома

Таблица 3
Группы пациентов в зависимости от характера метаболических сдвигов, выявленных на основании параметров алиментационно-волеимического диагноза

3 группы пациентов		
Пациенты, подвергшиеся радикальному хирургическому и (или) комплексному лечению	Пациенты, получавшие только паллиативную помощь	Пациенты, находившиеся на момент исследования на различных схемах химиотерапии
Снижение ЖЕЛ и резервов дыхания ниже 60 % как прогностический фактор сложного п/о периода Вторичный иммунодефицит различной степени выраженности Снижение ФВ сердца ниже 50% 3–8 баллов по APACHE Потребности около 90 г/сут белка, энергопотребности 2500–2600 ккал/сут Дефицит циркулирующего белка, невыраженный дефицит соматических белков ПИФ и АСФ практически не определяются и др.	Дефицит жидкости в тканевом секторе Дефицит циркулирующих калия, магния, цинка Снижение общей липидной массы Снижение соматического белка ИНТОКСикационный синдром (степень интоксикации, как правило, средняя) Печеночно-почечная дисфункция. Степень тяжести 8–9 по APACHE. Потребности в белке 110–120 г/сут Энергопотребности 3500–4000 ккал/сут Нарушение активности кишечной микробиоты Угнетение пищеварительно-транспортной функции Шкала Карновского более 50 Молекулярные маркеры (ПИФ высокий при АСФ в норме	Синдром кишечной недостаточности В ряде случаев — наличие стом Молекулярные маркеры (повышенный липолиз, повышенный катаболизм мышечного белка при сниженном его синтезе в мышцах Шкала Карновского 40 и более баллов АВД более 33 (чаще 42) баллов Эндотоксикоз (может быть 1, 2 или 3 степени, чаще 2 степени) Потребности около 1700–2000 ккал/сут, протеиновые потребности 78–84 г/сут Печеночно-почечная дисфункция различной выраженности Дефицит жидкости Снижение соматического белка, висцерального Снижение общих липидов Дефицит железа, калия Тяжесть 12 и более по APACHE

Примечание: первая группа — пациенты с низким и средним НР; вторая — пациенты с высоким НР, подвергшиеся химиотерапии; третья группа — пациенты с высоким НР, нуждающиеся только в паллиативной нутритивной поддержке.

Несомненно, основным принципом НП является персонализация [7, 11]. При этом ряд авторов (в том числе и мы) рекомендуют особое внимание уделять функциональному резерву (ФР) органов, лимитирующих усвоение. Так, нами в ранее выполненных работах показано, что при угнетении функций функций кишечника, в частности при раке кишечника, следует выбирать тактику постепенного нагнетания пищевой нагрузки (вначале применять солевые энтеральные растворы, затем частично расщепленные составы, лишь потом постепенно переходить к сбалансированным смесям и высокобелковым высокоэнергетическим рационам (IASGO, 2018).

При выборе программ сопроводительной НП следует также обратить внимание на характер и объем оперативного вмешательства [7]. Например, при выполнении различных видов панкреато-дуоденальной резекции (ПДР) изменяются анатомо-функциональные соотношения органов и систем организма (табл. 2).

Как видно, при выполнении стандартной ПДР, когда удаляются треть — две трети желудка, двенадцатиперстная кишка (полностью или частично до брыжеечных сосудов, а после пересечения культи кишки «уходит» под эти сосуды), головка поджелудочной железы (ПЖ) с крючковидным отростком, желчный пузырь, дистальная часть желчного протока), нутритивная программа должна пополняться пищеварительными ферментами, корректорами микробиоты и регуляторами энтерогепатической циркуляции, мерами профилактики демпинг-синдрома. При пилоросохраняющей ПДР программа НП может быть более мягкой. Нами при выборе программы сопроводительной коррекции учитывалось также влияние на нутритивный статус сопутствующих заболеваний и примененных препаратов для их лечения. Например, при введении нутритивных смесей в сочетании с анальгетиками опиоидного действия следует учитывать тормозное действие последних на перистальтику и, как следствие, на процессы всасывания. Поэтому в состав нутритивных

программ целесообразно вводить составы с пищевыми волокнами — ПВ (лактолоза и др.). В плане ПН (подбора схем нутритивной коррекции) при оценке микробиома нам удалось выделить три типа его изменений, в зависимости от которых программа НП дополнялась соответствующими фармаконутриентами. При угнетении микробиоты в программу вводили мукофальк или актофлор С, при демпинг-подобном синдроме — корректоры двигательной активности, при СИБР — нифуроксозид или аналоги.

При оценке метаболических параметров у пациентов с КРР и раком головки ПЖ выделены три группы пациентов, каждой из которых соответствует определенная степень нутритивного риска НР (табл. 3). Эти нарушения позволяют выбирать персонализированные программы НП для выделенных групп. В каждой из групп проявляется ведущий симптомокомплекс, определяющий необходимость дополнительной фармакоррекции в структуре НП.

Так, видно, что во второй и третьей группах особо выделяется интоксикационный синдром, определяющий в значительной степени тяжесть состояния, качество жизни и другие функции организма и потребности в нутриентах. Интоксикация, развивающаяся при онкологии, наступает практически у каждого больного. Связано это с тем, что при злокачественных новообразованиях нарушаются процессы нормального метаболизма, и в тканях и биологических жидкостях организма накапливаются токсические эндогенные элементы. Эндогенное отравление при онкологии обусловлено одновременным влиянием на организм сразу нескольких провоцирующих факторов: а) нарушением процессов метаболизма; б) распадом злокачественной опухоли; в) накоплением применяемых во время лечения лекарственных препаратов; г) выделением опухолями специфических веществ (PIF и др.), иммуносупрессантов; д) осложнениями химио- или лучевой терапии; е) ятрогенными, связанными с недоучетом метаболических осложнений нутритивной коррекции. Понятно, что причиной возникновения интоксикации организма при онкологии на ранних стадиях является циркуляция продуктов метаболизма клеток

Таблица 4
Некоторые электролитные и обменные нарушения, проявляющиеся в крови при распаде опухоли

Увеличение содержания мочевой кислоты	Оседание кристаллов мочевой кислоты в канальцах почек может закончиться острой недостаточностью почек. Процесс усугубляют обезвоживание и лактацидоз
Увеличение содержание фосфатов	Увеличение уровня фосфатов в крови сопровождается снижением уровня кальция. Такие изменения приводят к повышению нервной возбудимости и судорогам. Фосфат кальция, откладываясь в почках, также провоцирует нарушение почечной функции
Увеличение содержание калия	Избыток калия опасен вероятностью сбоя в работе сердца (нарушается ритм), что может закончиться смертью

Продукты метаболизма распадающейся опухоли повреждают мембранные структуры клеток (нормальных) различных органов. Происходит окисление жиров. Образуются опасные частицы — свободные радикалы. За счет этого у больных, страдающих раком, отмечается склонность к гемолизу (разрушению) эритроцитов и снижается уровень гемоглобина

новообразования в крови, на поздних стадиях — распад опухоли. К этому добавляются интоксикационные эффекты химио- и лучевой терапии и возможные общехирургические осложнения. При распаде опухоли в крови происходят следующие электролитные и обменные нарушения (табл. 4): увеличивается содержание мочевой кислоты (оседание кристаллов мочевой кислоты в канальцах почек может закончиться острой недостаточностью почек, процесс усугубляют обезвоживание и лактацидоз); увеличивается содержание фосфатов в крови (увеличение уровня фосфатов в крови сопровождается снижением уровня кальция, что приводит к повышению нервной возбудимости и судорогам, а фосфат кальция, откладываясь в почках, также провоцирует нарушение почечной функции); растет содержание калия в крови (избыток калия опасен вероятностью сбоя сердечного ритма). Продукты метаболизма распадающейся опухоли повреждают мембранные структуры нормальных клеток различных органов, инициируется перекисное окисление жиров, образуются опасные частицы — свободные радикалы. За счет этого у больных, страдающих раком, отмечается склонность к гемолизу (разрушению) эритроцитов и снижается уровень гемоглобина. При интоксикации организма у онкологических больных наблюдаются головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, неустойчивый стул, пониженный аппетит; общая слабость, быстрая утомляемость, сонливость; ощущение перебоев в сердце, тахикардия, перепады артериального давления, снижение массы тела; возможно появление одышки; бледность кожи, акроцианоз (посинение кончика носа, ушей), синюшность губ; признаки почечной и печеночной недостаточности; в крови повышается ко-

Таблица 5
Нутриционный диагноз

1. Внешние признаки метаболических нарушений
2. Антропометрия (ТКЖС, недостаточность висцерального и соматического жира по номограммам)
3. Дефициты основных компонентов плазмы
4. Соматометрия (обмен, водные разделы, ИММ)
5. Тяжесть состояния по APACHE и наличие и уровень кахексии, фаза метаболического ответа (катаболизм в ebb- или flow; анаболизм эуболизм), выраженность синдрома гиперметаболизма/гиперкатаболизма (по стадии распада белка)
6. Нутриционная недостаточность в баллах по АВА с учетом ФР органов, лимитирующих усвоение; степень интоксикации
7. Потребности
8. Сопутствующие нозологии, лимитирующие выбор нутритивных сред
9. БЭН (Е-46)
10. Саркопения (М 62.84)
11. Нутриционный риск
12. Рекомендации по режимам клинической алиментации (ПП, ЭП смешанное и в каком темпе реабилитации)

личество лейкоцитов и СОЭ, снижается уровень белка, эритроцитов, возникают и другие изменения.

Поэтому особенно актуально использовать для диагностики метаболических нарушений известный современный нутриционный диагноз, структура которого приведена в табл. 5.

Применение полного обследования нутриционных параметров позволяет оценить функциональные возможности, функциональный резерв органов, лимитирующих усвоение нутриентов и обеспечивающих метаболическую безопасность и профилактирующее развитие интоксикации.

При этом модуляция детоксикационного ответа осуществляется за счет следующих основных механизмов:

1) монооксигеназной системы печени; 2) специфической и неспецифической иммунной систем; 3) выделительных систем почек, кишечника, легких. Заниматься профилактикой раковой интоксикации довольно сложно. Необходимо регулярно следить за содержанием электролитов, функцией печени и почек, контролировать уровень гемоглобина и свертывающую способность крови. Помимо употребления жидкости в достаточном объеме, своевременного опорожнения кишечника, контроля состояния сердечной деятельности показано детоксикационное питание — еще одно новое направление онконутрициологии. Для оценки тяжести раковой интоксикации применяют стандартные показатели, используя при этом различные шкалы. Некоторые из них приведены в табл. 6.

Известны также шкалы оценки степени тяжести гепатотоксичности и частоты гепатотоксических реакций при применении различных противоопухолевых препаратов [9]. Наряду с перечисленными показателями могут потребоваться данные о состоянии различных органов и систем больного с раковой интоксикацией, полученные при проведении ЭКГ, анализов мочи, анализов крови на гормоны и других исследований. Выделение при этом степени интоксикации (по различным классификациям) позволяет проводить персонализированную коррекцию возникших нарушений, особое место среди которых занимает снижение влияния гепатотоксических эффектов (табл. 7), в том числе при применении различных противоопухолевых препаратов (табл. 8).

По степени тяжести интоксикация при онкологии делится на: легкую, которая хорошо поддается терапии и может самостоятельно пройти через несколько

Таблица 6
Оценка степени тяжести интоксикационного синдрома

Определение степени тяжести эндотоксикоза (по В. Н. Чернову и соавт.)

Критерии	Степень интоксикации		
	I	II	III
1. Частота пульса, уд/мин	До 110	110–130	Более 130
2. Частота дыхания, раз/мин	До 22	23–30	Более 30
3. Нарушения функции центральной нервной системы	Лёгкая эйфория	Заторможенность, психомоторное возбуждение	Интоксикационный делирий
4. Суточный диурез (мл) или почасовой диурез (мл/кг/ч)	Более 1000,0 >7	800–1000,0 0,7–0,5	Менее 800,0 <0,5
5. Перистальтика кишечника	Вялая	Отсутствует, стимуляция малоэффективна	Отсутствует
6. ЛИИ, усл. ед. (в норме 1,5±0,5)	Менее 3	3–6	Более 6
7. Мочевина сыворотки крови, ммоль/л (норма 6,64±0,47)	<10,0	10,0–12,9	>13
8. Миоглобин, мг/л	<512	512–1024	>1024
9. Концентрация СМП крови (г/л)	<3	3,0–6,0	>6,0
10. ЦИК, усл. ед.	<110	110–150	>150

Маркеры эндогенной интоксикации

- **Лейкоцитоз** (увеличение количества лейкоцитов в венозной крови более 10×10^9 /л)
- **Лейкоцитарный индекс интоксикации /ЛИИ/** (Кальф-Калиф Я.Я., 1941)/N = от 0,3 до 1,5/
- **Ядерный индекс интоксикации /ЯИИ/** (Дашташ Г.А., 1978). При ЯИИ= 0,05–0,08 состояние больного оценивается как удовлетворительное; при ЯИИ = 0,3–1,0 – средней степени тяжести; более 1,0 – тяжелое

Показатель	Степень эндогенной интоксикации		
	I	II	III
Билирубин, мкмоль/л:			
общий	12,3±0,01	17,46±0,001	17,7±0,01
прямой	5,4±0,05	8,1±0,07	9,4±0,01
непрямой	6,9±0,03	9,3±0,01	8,4±0,01
Мочевина сыворотки крови (норма 6,64±0,47 ммоль/л)	7,47±0,52	10,1±0,69	16,34±1,8
Общий белок, г/л	71,3±0,01	62,5±0,01	58,4±0,016
Трансаминазы, ммоль/(ч*л)			
АСТ	0,4±0,01	0,6±0,02	0,97±0,002
АЛТ	0,38±0,004	0,58±0,01	1,1±0,01
ЦИК, усл. ед.	30,1±0,06	36,3±0,001	78,8±0,02
НТ, ед. 1 мл	23,3±0,02	49,2±0,003	57,3±0,02
СМ, усл. ед. при 280 нм	0,283±0,001	0,57±0,002	0,775±0,002
СМ, усл. ед. при 254 нм	0,312±0,0003	0,704±0,0003	0,981±0,0001
Концентрация среднемолекулярных пептидов (норма 0,182±0,015 усл. ед.)	0,266±0,03	0,4±0,06	0,535±0,06
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ, норма 1)	3,1±0,4	5,4±0,07	6,8±0,03
Лимфоцитарный индекс интоксикации (ЛФИИ, норма 1,3±0,5)	1,3±0,5	8,7±0,7	11,6±0,4
Парамещийный тест (норма 18,1±2,44 мин.)	16,4±0,66	12,1±0,87	9,64±0,81

Оценка тяжести эндогенной интоксикации (В. К. Гостищев)

Клинический признак	Степень интоксикации		
	1	2	3
Сознание	Сохранено, эйфория	Сопор, ступор, психомоторное возбуждение	Сопор, делирий, кома (I–III степени)
ЧСС, мин.	До 110	110–130	Более 130
Частота дыхания, мин.	До 22	До 30	Более 30
Цвет кожных покровов	нормальный	Бледный	Землистый, акроцианоз, гиперемия
Температура тела, °С.	До 38	Выше 38	35–40
ЛИИ (N до 1)	1–3	3–5	Более 5

Степени тяжести гепатотоксичности

National Institute of Health Drug Induced Liver Injury (DILI)

- Степень 1 (минимальные повреждения) — изолированное повышение АЛТ и (или) ЩФ.
- Степень 2 (умеренные повреждения) — повышение билирубина и коагулопатия.
- Степень 3 (серьезные повреждения) — госпитализация.
- Степень 4 (острая печеночная недостаточность) — дисфункция других органов, тяжелая энцефалопатия, почечная недостаточность.
- Степень 5 — смерть или трансплантация печени.

дней после начала; средней тяжести — длительное воздействие на системы и органы с развитием осложнений; тяжелой степени — опасная форма, при которой поражению подлежат все органы и системы, опухоль в это время распадается интенсивнее, приводя к гибели больного. Чаще всего на завершающих стадиях онкопатологии развивается общая интоксикация тяжелой степени.

Нами при оценке возможностей детоксикационной алиментации, в частности при КРР в стадиях T_3 – T_4 при-

менялись интоксикационные индексы Кребса, Гаркави и др. Детоксикационное питание дополняли препаратами гепатотропного действия, в частности вводили в структуру программ НП Ремасол в качестве фармаконутриентной составляющей. Следует отметить, что традиционно лечение раковой интоксикации — симптоматическое, включающее, как правило, противорвотные (метоклопрамид, домперидон, ондансетрон, мегас или др.), слабительные средства (лактолоза, препараты сенны,

форлак, касторовое масло, гутталакс, вазелиновое масло), клизмы (при неэффективности слабительных препаратов), сорбенты (полисорб, энтеросгель, полифепан, активированный уголь), препараты железа при анемии (Сорбифер Дурулес, Мальтофер, Феррум Лек, Монофер), обезболивающие (НПВС), антиаритмические, седативные средства, энтеросорбцию, при наличии тяжелых электролитных нарушений — гемодиализ или плазмаферез. Однако к настоящему времени исследованы некоторые факторы диеты, влияющие на эндогенную продукцию N-нитрозокомпонентов, многие из которых обладают выраженной канцерогенной и мутагенной активностью. Так, показано, что добавление в пищу бифидогенных факторов (факторов, способствующих росту бифидобактерий), олигосахаридов сои приводит к значительному снижению содержания общих N-нитрозокомпонентов в фекалиях крыс в сравнении с пищей

без добавки данного фактора [28, 29]. Выявлена детоксикационная роль белка натуральных продуктов за счет специфической системы биоадсорбции для глутатиона липидов омега-3, углеводов через образование глюкуроновой кислоты и НАДФ-Н [30, 31]. Имеются ряд рекомендаций по использованию натуральных нутриентов в зависимости от фазы канцерогенеза (табл. 9).

В последние годы появилась метаболическая эррология — наука о метаболических осложнениях (в том числе ятрогенных), к которым можно отнести синдром жировой перегрузки, дефицит НЭЖК [32], наведенную азотемию и гипераминоацидемию, дизгидрии, ятрогенные дизгемии [12, 33], тяжелую резистентную к коррекции БЭН [13, 34 и др.], дизэлектролитемии (в том числе весьма опасный дефицит циркулирующего калия, натрия, магния и др., железодефицит или гемосидероз, дефицит других электролитов и микроэлементов и т.д.). В результате таких осложнений возникают как различные дефицитные состояния, так и интоксикационные синдромы. Одним из направлений метаболической эррологии является детоксикационное питание — детоксикационная нутриционная коррекция,

Таблица 8
Частота проявлений гепатотоксичности при химиотерапии противоопухолевыми препаратами [27]

Препараты	Частота гепатотоксичности, %
Цитарабин	44–100
Флуорозидоксидин	42–100
Оксалиплатин	до 80
CMF (циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил)	до 77
Нитрозомочевина	15–67
Таксаны, фторпиримидины, иринотекан	до 47
Гемтузумаб	31
Метотрексат	10–30
Пентостатин	19
Препараты платины	до 15
Аналоги цитидина (гемцитабин)	до 10
Винкалоиды	до 7–8
Антрациклины	до 5

особенно необходимая пациентам с онкозаболеваниями пищеварительного аппарата. Нами в структуру НП пациентов с высоким и крайне высоким НР в тяжелой стадии интоксикации, как указывалось выше, вводились препараты гепатотропного действия, в частности Ремаксол. Ремаксол вводили от 3 до 6 дней по 400,0 в сутки со скоростью 40 капель в минуту. Получен некоторый положительный эффект (табл. 10).

Для объективизации показателей эндотоксикоза на данном этапе работы

мы попытались дать сравнительную количественную оценку его выраженности с привлечением математических методик (табл. 11). Для количественной характеристики признаков использовался показатель, отражающий процентное отклонение от нормы исследуемого параметра: $\Delta\% = \left(\frac{B-A}{A}\right) 100\%$, где А — начальное, В — измененное значение оцениваемого параметра, $\Delta\% 1$ — по отношению к показателям нормы, $\Delta\% 2$ — по отношению к контролю (группа сравнения).

Таблица 9
Некоторые рекомендации в зависимости от фазы канцерогенеза

ФАЗА ИНИЦИИ			
Встречающиеся мутации Мембранные: АМК, ФА, НЕЖК, витамин Е и др. — масла физалиса, паслена Метаболические антимутагены: Р-450 (1-я фаза детоксикации): сульфиды, их оксиды чеснока, лука, лимонная кислота, эллаговая и галловая кислоты, флавоноиды чая и пр.; Репарационные: женьшень, левзея, эоутерококк, Zn, Co, Se, ванилин и др.)	Мембранные антимутагены	Аминокислоты	Рыба, мясо, молочные продукты, овощи
		Полиненасыщенные жирные кислоты	Подсолнечное, оливковое, тыквенное, кукурузное масла
		Витамин Е	Фрукты, овощи, отруби, растительные масла
		Изотиоцианаты крестоцветных	Капуста, редька, хрен, репа, редис, горчица, брокколи
		Тиогликозиды, индолы	Репа, редька, редис, брюссельская капуста
		Монотерпены	Цитрусовые, мята, тимьян, валериана
	Метаболические антимутагены	Растительные фенолы (танины галлоловой кислоты)	Темный виноград, орехи, клубника, малина
		Полифенолы	Чай, вино, виноград
		Флавоноиды	Шиповник, петрушка, рябина, брусника, лук, смородина, клюква, виноград, черника
		Куркумин	Куркума, васоби
		Кумарины	Сельдерей, петрушка, пастернак, инжир
		Хлорофилл	Зеленые овощи, зелень
	Репарационные антимутагены	Изофлавоны	Соя
		Антиоксиданты (карнозин, витамины А, С, Е, селенресвератрол, убихинон)	Овощи, фрукты, ягоды, зелень, продукты животного происхождения
		Цианамальдегид и др. альдегиды	Ваниль, кукурузное, хлопковое, подсолнечное, соевое масло
		Соли кобальта	Лук, капуста, томаты, салат, картофель, черная смородина
		Селен	Морепродукты, рис, пророщенная пшеница
		Сесквитерпеновые лактоны и гликозиды	Женьшень, левзея, элеутерококк
		Панаксозиды	Левзея
		Диаллил-сульфид	Чеснок
		Магний	Орехи, овощи, крупы
		Витамины А, С, РР	

ФАЗА ПРОМОЦИИ			
Факторы транскрипции, свободные радикалы, белки Bcl-2, апоптоз	Индукторы апоптоза	Лектины	Иван-чай, фасоль, горох
		Цитохром С	Сердце крупного рогатого скота, свиней
		Кофеин	Чай, кофе
		Полиненасыщенные жирные кислоты	Растительные масла
		Панаксозиды	Женьшень
		Сульфوران	Брокколи, хрен, васоби
		Протеаза	Мясо, сычуг, поджелудочная железа, семенники половозрелых животных, киви, папайя, инжир, имбирь, ананас
		Селен	Чеснок, лук-порей, бразильский орех, соя, рыба, отруби, пшеница
		Куркумин	Имбирь, куркума, тыква
		Ресвератрол	Овощи и фрукты(кожица винограда), красное вино
		Витамин D	Рыбий жир, желток куриного яйца, сельдь, лосось, сливочное масло
		Тритерпеновые сапонины	Женьшень
		Фукоидан	Фукус
		Гинестеин	Соя, кукуруза, люцерна, лен, солодка, клевер, женьшень, шпинат, брокколи, хмель, злаки
		Полифенолы	Чай, вино, виноград
ФАЗА ТОКСИЧЕСКОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА			

Таким образом, детоксицирующая НП с Ремаксолом позволяла более эффективно снижать нарастание нарушений в системе гомеостаза, а частота гепатотоксических осложнений химиотерапии, как и в литературных данных, варьировала от 14,3 до 100,0%. При этом, как видно из факториального анализа, для дальнейшего совершенствования детоксикационных мероприятий может быть использована не только гепатопротективная коррекция, но и нутритивная,

направленная на механизмы кишечной детоксикации, что, как известно, связано с циклом превращений орнитина-цитруллина в безопасную мочевины, а также детоксицирующим эффектом белков, липидов. Таким образом, положительный эффект Ремаксоло, по-видимому, был связан не только с удачно подобранным комплексом веществ, входящих в данный препарат и обеспечивающих онкопротекторное гепатотропное действие (табл. 12), но и с сочетанным

детоксицирующим влиянием алиментационных составов, содержащих белки, омега-3 жирные кислоты, корректоры микробиоты и иммунокорректоры. Это и позволяло, по-видимому, на протяжении длительного времени профилактировать метаболические осложнения при проведении базового лечения.

Выводы

1. При проведении НП у пациентов с раком головки ПЖ и КРР в стадиях T₃-T₄ целесообразно уточнять алиментационно-волемический диагноз и на основании полученных критериев выделять группы персонализированной НП (группу с низким НР и практическим отсутствием интоксикационного и болевого синдромов; группу оперированных пациентов среднего НР и средней степени интоксикационного синдрома, получавших химиотерапию и сохраняющих относительно активный образ жизни;

Таблица 10
Связь между нарушениями показателей гомеостаза и развитием эндотоксикоза (показателями эндотоксикоза) у пациентов с колоректальным раком в стадиях T₃-T₄, получавших традиционную схему неоадьювантной нутритивной поддержки и схему детоксикационного питания

Неоадьювантная НП при применении традиционной схемы (контрольная группа)			Неоадьювантная НП при применении схемы детоксикационного питания с введением Ремаксоло (группа наблюдения)		
Индекс Кребса	ИЛСОЭ	Индекс Гаркави	Индекс Кребса	ИЛСОЭ	Индекс Гаркави
4,00 ± 0,53 (при норме 1,80 ± 0,46)	1,61 ± 0,46 (при норме 1,48 ± 0,76)	2,30 ± 0,46 (при норме 0,30-1,12)	3,10 ± 0,49 (при норме 1,80 ± 0,46)	1,47 ± 0,46 (при норме 1,87 ± 0,76)	1,80 ± 0,41 (при норме 0,30-1,12)

Таблица 11
Лабораторные показатели у больных КРР в стадиях T₃-T₄ в зависимости от схемы терапии

Показатель	Норма	Группа наблюдения	Δ%1	Δ%2	Контрольная группа	Δ%1
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,5 ± 2,5	7,8 ± 1,9	20,0	-67,2	13,1 ± 1,8	101,00
Гемоглобин	120	91,0 ± 3,4	-24,1	-19,0	97,2 ± 2,9	6,37
Лимфоциты	4,1	3,2	-0,9		2,8	-39,00
Цитруллин плазмы, ед./мл	3,8	2,9 ± 1,8	-3		1,9 ± 1,8	34,10
Альбумин	45,0 ± 3,7	31,1 ± 2,9	-30,0	5,7	29,4 ± 1,7	76,00
Фазовый угол (по МЕДАСС)	4,2	6,7	59,5	-2,9	6,9	2,90
Внеклеточная вода	7,0	9,2 ± 1,9	31,0	-20,2	11,1 ± 1,7	58,20

Ремаксол для печени – время для жизни!



Препарат инициальной терапии
при поражениях печени
различного генеза

- способствует повышению эффективности химиотерапии
- способствует предупреждению токсических печеночных осложнений
- способствует улучшению качества жизни
- удобная схема применения: 4 дня 1 раз в день во время проведения ХТ и РЧА

включен в перечень*
ЖНВЛП



РЕКЛАМА. Рег. № ЛСР-009341/09 от 21.08.2017

 **Полисан**

Инфузионный гепатотропный препарат

* Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-п

www.polysan.ru

Таблица 12
Комплексное действие препарата Ремаксол
(цит. по С. В. Оковитому, 2014)

1 ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА	- Антигипоксический эффект; - Энергизирующее действие; - Непрямое антиоксидантное действие;
2 МЕТИОНИН	- Образование S-аденозилметионина (SAM); - Поддержание пула восстановленного глутатиона (GSH); - Обезвреживание токсичных метаболитов лекарственных веществ; - Синтез фосфолипидов.
3 НИКОТИНАМИД	- Восстановительные биосинтезы в составе дегидрогеназ; - Детоксикация ксенобиотиков в печени; - Энергетический обмен; - Репаративные процессы.
4 ИНОЗИН	- Увеличение общего пула пуриновых нуклеотидов; - Образование макроэргов и вторичных мессенджеров; - Небольшое подавление активности ксантиноксидазы; - Уменьшение продукции высокоактивных форм и соединений O_2.
5 ПОЛИИОННЫЙ РАСТВОР	- Объем-зависимое детоксицирующее действие.
Выраженное влияние на проявление токсемии, холестаза и цитолиза. Мягкий антидепрессивный и антиастенический эффекты.	
Универсальный гепатотропный препарат для применения при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах.	

группу паллиативных пациентов, требующих лишь паллиативной нутриционной алиментации с учетом тяжелого интоксикационного и болевого синдромов).

2. Применение полного обследования нутриционных параметров позволяет оценить функциональные возможности, функциональный резерв органов, лимитирующих усвоение нутриентов и обеспечивающих метаболическую безопасность и профилактирующее развитие интоксикации.
3. Включение в программу НП паллиативных пациентов, требующих детоксикационного питания, фармаконутриента Ремаксол позволяет снизить интоксикационные индексы Кребса, Гаркави, СОЭ даже при крайне высоком НР.
4. Введение корректоров микрофлоры является еще одним из факторов детоксикации у пациентов с КРР в стадиях T_3 – T_4 .
5. Сочетание питательных составов, содержащих белки, липиды, микроэлементы с гепатотропными фармаконутриентами (Ремаксол, в частности), способствует профилактике метаболических ослож-

нений при коррекции метаболического статуса у пациентов с КРР и раком поджелудочной железы.

Список литературы

1. Moore FA, Phillips SM, McClain CJ et al. Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. Review article // *Nutr Clin Pract*. 2017; 32 (1_suppl). P. 1215–1275.
2. Zhou J, Zhang YY, Li QY, Cai ZH. Evolutionary History of Cathepsin L (L-like) Family Genes in Vertebrates. *Int J Biol Sci* 2015; 11 (9). P. 1016–1025. DOI: 10.7150/ijbs.11751.
3. Heyland DK, Weijs PJ, Coss-Bu JA et al. Protein Delivery in the Intensive Care Unit: Optimal or Suboptimal? // *Nutr. Clin. Pract*. 2017. 32 (1_suppl). P. 58S–71S.
4. Guttridge D. C. Making Muscles Grow by G Protein-Coupled Receptor Signaling / *Science Signaling*. 2011. Vol. 4, Issue 201, pp. pe45.
5. Fearon K. C., Glass D. J. & Guttridge D. C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. // *Cell metabolism*, 2012; 16 (2). P. 153–166.
6. Пилат Т. А., Кузьмина А. П., Измерова Н. И. Детоксикационное питание. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 683 с.
7. Костюченко А. Н. и соавт. Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта. — М.: БОР-ГЕС. — 2019. — 320 с.
8. Добровольская Н. Ю., Николаев А. А., Петрова М. В. и др. Ксенон как компонент терапии сопровождения при химиотерапии больных раком молочной железы. — // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология 2019; № 4 (57). — С. 6–9.
9. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. // под ред. М. И. Давыдова. — М., 2018–224 с.
10. Surani S. R., Ratnani I., Guntupalli B., et al. Severe insulin treatment with intravenous chromium in septic Shock patients... // *World J. Diabetes*. — 2012. — Vol. 3. — Suppl. 9. — P. 170–173.

11. Kostyuchenko L. N., Kuzmina T. N., Dobrovolskaya N. Yu., Kruglov A. D., Lychkova A. E. — Материалы конгресса IASGO, 2018. — р. 221–222.
12. D'Amico M. et al. High glucose ventricular instability and increases vasomotion induces in rats. // *Diabetologia*. 2001; 44. P. 464–470.
13. Adolph M. Lipid emulsions in total parenteral nutrition — state of the art and future perspectives // *Clinical Nutrition*, 2001; 20 (4). P. 11–14.
14. AKE Recommendations: Enteral and Parenteral Support in Adults. 2000, Germany-Austria, p. 84.
15. Костюченко А. Н., Михайлянц Г. С., Данилов М. А., Костюченко М. В., Круглов А. Д., Носкова К. К., Лычкова А. Э. Коррекция железодефицитных состояний при колоректальном раке средствами нутритивной поддержки. Выездовой пленум РОХ и XIX Съезд хирургов Дагестана «Актуальные вопросы хирургии». 6–7 июня 2019 г., г. Махачкала.
16. Beisel W. R. History of Nutritional Immunology: Introduction and Overview / W. R. Beisel // *J. Nutr.* — 1992. — Vol. 122. — P. 591–596.
17. Santora R. (Molecular mechanisms of pharmaconutrients) / R. Santora, R. A. Kozar // *World J. Surg.* — 2009. — Vol. 33. — N9. — P. 1815–1821.
18. Tran B., Gupta V., Strange N. et al. Immunonutrition and pre surgical wellness, critical elements in pathway improved outcomes... Congress Abstract. ASER, 2017.
19. Хорошилов И. Е. Клиническое питание и нутриционная поддержка. СПб., 2018. — 191 с.
20. Коротко Г. Ф. Желудочное пищеварение, его функциональная организация и роль в пищеварительном конвейере. Ташкент: Медицина, 1980. 219 с.
21. Коротко Г. Ф., Ковалевская О. В. Послеоперационная реабилитация больных с панкреатической недостаточностью // Ферментозаместительная терапия в абдоминальной хирургии: Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. — Волгоград: Москва, 2000. С. 11–13.
22. Данилов М. В., Федоров В. Д. Хирургия поджелудочной железы: рук. для врачей. Москва, 1995. 511 с.
23. Traverso LW. What are the problems associated with the surgical treatment of patients with pancreatic cancer? // *Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1998; 5 (2): 138–42.
24. Кубышкин В. А., Вишневецкий В. А., Буриев И. М., Вуколов А. В. Важнейшие осложнения панкреатодуоденальных резекций // *Анналы хирургической гепатологии*. Межд. конф. хирургов-гепатологов стран СНГ. Киев, 1998. Т. 3. № 3. С. 230.
25. Мирошников Б. И., Лабазанов М. М., Макаревич А. К. Опыт 110 панкреато-дуоденальных резекций // *Вестник хирургии*. 1997. Т. 156. № 6. С. 53–57.
26. Yeo C. J. Leak after Whipple resection: preventable? // *HPB Surg*. 1998; 11 (2): 133–6.
27. Давыдов М. И., Ганцев Ш. Х. Онкология. М., 2019. 920 с.
28. Rumney J., Rowland I. R., Saito Y., Hirachara T. // *Microb. Ecol. Health and Disease*. — 1994. — V. 7, N1. — P. 600.
29. Wilson B., Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galactooligosaccharides // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2017 Mar; 32; Suppl 1: 64–68.
30. Vincenzini M. T., Favilli F., and Iantomasi T. Intestinal uptake and transmembrane transport systems of intact GSH: Characteristics and possible biological role. // *Biochimica et Biophysica Acta*, 1992; 1113. P. 13–23.
31. Bagga D. et al. Dietary modulation of omega-3 / omega-6 polyunsaturated fatty acid ratios in patients with breast cancer. // *Journal of the National Cancer Institute*. 1997; 89. 15. P. 1123–1131.
32. Surani S. R., Ratnani I., Guntupalli B. et al. Severe intravenous chromium in septic Shock patients... // *World J. Diabetes*. — 2012. Vol. 3. Suppl. 9. P. 170–173.
33. Fiacadori E. et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance. // *Clin. Nutr.*, 2004; 23 (4): 848–849.
34. Kelly A., Tappenden; Beth Quatrara et al. Critical Role of Nutrition in Improving Quality of Care: An Interdisciplinary Call to Action to Address Adult Hospital Malnutrition. — // *J Parenter Enteral Nutr.* — 2013; 37. P. 482.

Для цитирования. Костюченко А. Н., Костюченко М. В. Метаболические гепатотропные схемы в программах сопроводительной нутриционной поддержки онкопациентов с колоректальным раком и раком поджелудочной железы: Ремаксол в структуре инфузионно-нутриционной терапии // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология»*. — 2019. — Т. 4. — 38 (413). — С. 27–36.



Функциональные и метаболические нарушения у пациентов с желчнокаменной болезнью после перенесенной холецистэктомии

С. В. Тихонов, к.м.н., доцент¹

В. Д. Декканова, клинический ординатор¹

Н. В. Бакулина, д.м.н., проф.¹

М. Д. Коржева, ст. лаборант¹

М. А. Калинина, врач-хирург третьего хирургического отделения²

¹Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», г. Санкт-Петербург

Functional and metabolic disorders in patients with cholelithiasis after undergone cholecystectomy

S. V. Tikhonov, V. D. Dekkanova, N. V. Bakulina, M. D. Korzheva, M. A. Kalinina

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, City Hospital № 2; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье описаны результаты клинического наблюдательного исследования пациентов с желчнокаменной болезнью, перенесших холецистэктомию. Особое внимание уделяется метаболическим заболеваниям у пациентов с желчнокаменной болезнью, механизм развития функциональных и метаболических нарушений после холецистэктомии — генетическим, гормональным факторам, а также роли микробиоты и желчных кислот.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, дислипидемия, дисфункция сфинктера Одди, желчные кислоты.

Summary

The article describes the results of a clinical observational study of patients with cholelithiasis after cholecystectomy. The article is about the metabolic disorders in patients with gallstone disease, the mechanisms of development of functional and metabolic disorders after cholecystectomy. Particular attention is paid to the genetic, hormonal mechanisms, the role of microbiota and bile acids.

Key words: gallstone disease, cholecystectomy, dyslipidemia, Oddi sphincter dysfunction, bile acids.

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) или холелитиаз — многофакторное и многостадийное заболевание гепатобилиарного тракта с генетической предрасположенностью, характеризующееся патологическими изменениями обмена холестерина и (или) билирубина с образованием камней в желчных путях [1]. Основным вариантом лечения ЖКБ является холецистэктомия — хирургическое удаление одного из органов-мишеней существующих метаболических нарушений. Сохраняющиеся после холецистэктомии дефекты метаболизма, в частности хроническое нарушение синтеза холестерина и желчных кислот (ЖК), могут обуславливать возникновение функциональных и органических расстройств в гепатобилиарнопанкреатической и гастродуоденальной зонах в послеоперационный период.

ЖКБ является одной из самых распространенных «болезней благополу-

чия». По мнению В. Х. Василенко, это плата за долгую и счастливую жизнь [2]. В Европе при проведении ультразвуковых исследований холелитиаз выявляется у 9–21 % населения, а заболеваемость составляет 0,63 случая на 100 человек в год [3]. За последние десятилетия в мире наблюдается тенденция увеличения заболеваемости ЖКБ как по результатам ультразвуковых исследований, так и аутопсий, что может быть связано с изменением стереотипа питания и пандемией ожирения [4, 5].

Среди всех гастроэнтерологических заболеваний ЖКБ занимает второе место по стоимости для системы здравоохранения США, уступая место лишь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [6].

Основным вариантом терапии ЖКБ является хирургическое удаление желчного пузыря — холецистэктомия. Ежегодно, по данным Всемирного союза хирургов, в мире выполняется более 1,5 млн холецистэктомий [7]. В Соеди-

ненных Штатах Америки проводится около 700 тыс., в Германии — 190 тыс., в России — 600 тыс. операций в год. По частоте проведения среди всех хирургических операций холецистэктомия занимает второе место, уступая лишь аппендэктомии [10]. Летальность при лапароскопическом доступе находится на уровне 0,1 % [11].

Несмотря на эффективность и безопасность данного оперативного вмешательства, у ряда пациентов сохраняются жалобы, предшествовавшие холецистэктомии, или появляются новые.

Материалы и методы

В наблюдательном исследовании приняли участие 27 пациентов с ЖКБ. Участникам исследования проводились физикальное, клиническое обследование, включая определение выраженности гастроэнтерологических жалоб, эндоскопическое обследование верхних отделов желудочно-кишеч-

Таблица 1
Факторы риска ЖКБ у мужчин и женщин

Фактор риска	Отношение шансов
<i>Женщины</i>	
Множественные беременности и (или) роды (более трех)	4,62
ИМТ > 26 кг/м ²	4,57
Нерациональное питание	3,94
<i>Мужчины</i>	
Гиподинамия	4,25
Дислипидемия	3,87
Отягощенная наследственность	2,05

Таблица 2
Факторы риска ЖКБ в зависимости от типа камней

Факторы риска формирования холестериновых камней	Факторы риска формирования билирубиновых камней
<i>Немодифицируемые факторы риска</i>	
Возраст	Возраст
Женский пол	
Наследственность	
Национальность	
<i>Модифицируемые факторы риска</i>	
Высококалорийная, богатая простыми углеводами диета	Обширная резекция желудка (черные камни)
Низкое содержание пищевых волокон	Цирроз печени
Беременность	Болезнь Крона
Гиподинамия	Хронический гемолиз (черные камни)
Ожирение, метаболический синдром	Муковисцидоз (черные камни)
Сахарный диабет второго типа, инсулинорезистентность	Инфекции желчевыводящих путей (коричневые камни)
Резкое снижение веса, колебания веса	
Парентеральное питание	
Лекарства: эстрогены, прогестерон, октреотид, цефтриаксон, тиазидные диуретики	
Бариатрические операции, гастрэктомия	
Хронический гепатит С	

ного тракта, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биоимпедансометрия с целью определения компонентного состава организма, лабораторное обследование, включавшее анализ мочи, клинический и биохимический анализ крови. Всем пациентам была проведена лапароскопическая холецистэктомия, контрольный осмотр проводился через 3 месяца после проведенного оперативного вмешательства.

Результаты

В исследовании приняли участие 4 (15%) мужчины и 23 (85%) женщины среднего возраста $51 \pm 6,9$ года.

Средний ИМТ пациентов составил $29 \pm 4,2$ кг/м², обхват бедер — $97,8 \pm 14,5$ см, обхват талии — $101,1 \pm 15,7$ см.

У участников исследования были выявлены следующие коморбидные ЖКБ состояния: избыточный вес (ИМТ более 25 кг/м²) — 10 (37%) пациентов, ожирение (ИМТ более 30 кг/м²) — 10 (37%); абдоминальное ожирение — 21 (77%); сахарный диабет (СД второго типа) — 9 (33%); дислипидемия — 14 (51%); неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — 18 (66%); стеатогепатит — 4 (14%) пациента.

Лапароскопическая холецистэктомия прошла без осложнений у всех 27 пациентов.

Через 3 месяца после оперативного вмешательства у больных имелись следующие гастроэнтерологические жалобы: изжога беспокоила 6 (22%) пациентов; регургитация — 5 (18%); чувство горечи в ротовой полости возникало у 4 (14%); чувство тяжести и переполнения в эпигастрии — у 7 (26%); боль в правом подреберье — у 8 (30%); послабление стула — у 3 (11%); задержки стула — у 8 (30%) пациентов. Вышеописанные жалобы после перенесенной холецистэктомии могут носить транзиторный характер, однако в ряде случаев они могут являться проявлением хронической патологии.

Обсуждение результатов

Эпидемиология ЖКБ

Преобладание среди пациентов с ЖКБ женщин среднего возраста, имеющих избыточный вес или ожирение, является стандартной ситуацией. Так, в соответствии с известным правилом «пяти F», факторами риска выявления камней в желчном пузыре являются: женский пол, возраст старше 40 лет, индекс массы тела более 30, множественные беременности, диспепсия с метеоризмом [12].

Учитывая гендерные различия во встречаемости холелитиаза (соотношение женщин и мужчин составляет в среднем 4–6: 1), ряд авторов выделяют факторы риска, характерные для пациентов мужского и женского пола (табл. 1) [7, 13, 14].

Факторы риска ЖКБ различаются в зависимости от типа камней (табл. 2) [15].

Патофизиология ЖКБ

Основными причинами камнеобразования является изменение компонентного состава желчи, в частности перенасыщение холестерином и недостаточность ЖК, а также нарушение эвакуаторной функции желчного пузыря.

Генетическая предрасположенность играет важную роль в патогенезе ЖКБ. Так, у пациентов с холелитиазом чаще встречаются изменения в коротком плече первой хромосомы в локусе 1p36.21. Генетическая предрасположенность к камнеобразованию может быть реализована на уровне ферментных систем печени, ответ-

ственных за синтез холестерина, ЖК и фосфатидилхолина. К данным ферментам относятся ацетил-КоА-холестеролацилтрансфераза, 7 α - и 27 α -гидроксилазы, гидроксиметил-глутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза) [16].

В норме при употреблении пищи с высоким содержанием жиров у человека происходит уменьшение активности ГМГ-КоА-редуктазы, отвечающей за синтез эндогенного холестерина, понижение активности 7 α -гидроксилазы (фермент СУР7А1) и 27 α -гидроксилазы (фермент СУР27А1). Выявлено, что у людей с генетической предрасположенностью к камнеобразованию отмечается недостаточное снижение активности данных ферментных систем при повышенном поступлении экзогенных жиров [16].

Известно, что риск камнеобразования, а также характер имеющихся камней определяются пищевыми привычками. Больные с холестериновыми желчными камнями потребляют больше животных жиров, говядины, свинины и жареной пищи, чем пациенты с пигментными желчными камнями и пациенты без ЖКБ [17].

Даже 3-дневное увеличение потребления холестерина до 500–1000 мг в сутки приводило к перенасыщению желчи холестерином как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с холелитиазом [18].

Повышенное потребление насыщенных жиров связано с увеличением частоты образования камней в желчном пузыре [19, 20], тогда как потребление полиненасыщенных или мононенасыщенных жирных кислот ассоциировано со снижением данного риска [21]. Добавление в рацион пациентов с желчнокаменной болезнью 11,3 г рыбьего жира уменьшало насыщение желчи холестерином на 25 % [22].

В ряде работ было продемонстрировано, что более высокое потребление рафинированных сахаров, таких как сахароза и фруктоза, связано с повышенным риском камнеобразования [23, 24]. Данный факт может быть связан с более частым наличием ожирения среди таких пациентов, тогда как непосредственное литогенное влияние рафинированного сахара является недоказанным.

Следование вегетарианской диете значительно снижает риски камнеобразования. Так, 20-летнее исследование с участием 80898 женщин продемонстрировало, что длительное потребление растительной пищи ассоциировано с достоверным снижением риска холелитиаза [25].

Позитивное влияние на риски возникновения ЖКБ выявлено для клетчатки. Так, добавление в ежедневный рацион 10–50 г клетчатки в течение 4–6 недель достоверно уменьшает насыщение желчи холестерином у здоровых добровольцев, лиц с запорами и пациентов с холелитиазом [26, 27]. Механизм позитивного действия клетчатки может быть связан с влиянием на микробиоту и уменьшением образования дезоксихолевой кислоты, увеличивающей литогенность желчи, и увеличением образования хенодезоксихолевой кислоты, уменьшающей литогенность желчи [28].

Риск камнеобразования увеличивается при выраженных колебаниях веса и после проведения бариатрических операций [29]. Регулярная физическая активность способствует снижению риска развития ЖКБ за счет контроля веса и уменьшения инсулинорезистентности [30].

Выявлено, что пищевая аллергия может играть важную роль в патогенезе ЖКБ. В экспериментальных исследованиях на обезьянах было продемонстрировано, что смоделированная аллергическая реакция на хлопковый белок проявляется в том числе повышенной секрецией слизи, отеком и гиперемией стенки желчного пузыря. Для обозначения данного патологического процесса был предложен термин «аллергический холецистит». Вышеописанные патологические изменения способствуют возникновению моторных нарушений по типу гипокинезии, что провоцирует камнеобразование [31].

У пациентов с целиакией, не соблюдающих на элиминирующей диете, время сокращения желчного пузыря на 50 % после желчегонного завтрака равнялось в среднем 154 минутам, тогда как у здоровых добровольцев и пациентов с целиакией на аглютеновой диете данный показатель был равен 20 минутам [32].

В исследовании 69 пациентов с ЖКБ или перенесших холецистэктомию по поводу холелитиаза было показано, что назначение гипоаллергенной диеты без изменения потребления жиров устраняет симптомы, связанные с желчевыводящими путями, у 70 % пациентов [33].

Протективное влияние потребления кофе, орехов, бобовых, алкоголя, лука и чеснока в плане развития ЖКБ было продемонстрировано в ряде клинических исследований, тогда как недостаточное потребление железа и витамина С увеличивает риск камнеобразования [34].

Постхолецистэктомический синдром

Длительное время в медицинской литературе использовался термин «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС) — понятие, подразумевающее совокупность заболеваний, прямо или косвенно связанных с операцией удаления желчного пузыря. По своей сути ПХЭС является собирательным понятием и включает в себя:

1. функциональные патологические синдромы, обусловленные удалением ЖП и выпадением его резервуарной, концентрационной и моторно-эвакуаторной функций;
2. симптомы, связанные с техническими ошибками оперативного вмешательства;
3. симптомы, обусловленные патологическими (органическими) процессами, осложнившими течение ЖКБ еще до операции, которые не могли быть устранены при хирургическом удалении желчного пузыря;
4. симптомы, связанные с сопутствующими ЖКБ заболеваниями гастродуоденальной зоны, нераспознанными до операции [35].

В медицинской литературе сообщается о различной частоте ПХЭС, составляющей 5–63 % [36, 37], при этом многие авторы считают, что частота истинного ПХЭС 10–15 % является разумной [9]. В систематическом обзоре английских исследователей было продемонстрировано, что около 10 % пациентов, перенесших холецистэктомию, имеют относительно стабильные

Таблица 3
Милуокская классификация дисфункции панкреатической части сфинктера Одди 2012 года

Тип дисфункции	Клинические маркеры	Лабораторные маркеры	Инструментальные маркеры
	Панкреатический тип боли	Двухкратный подъем уровня амилазы и (или) липазы при как минимум двухкратном исследовании	По результатам УЗИ диаметр протока ПЖ > 6 мм в ее головке и 5 мм в теле
I	+	+	+
II	+	Один из перечисленных признаков	
III	+	Ни одного из перечисленных признаков	

Примечание: УЗИ — ультразвуковое исследование; ПЖ — поджелудочная железа.

Таблица 4
Милуокская классификация дисфункции билиарной части сфинктера Одди 2012 года

Тип дисфункции	Лабораторные маркеры	Инструментальные маркеры	
	Подъем уровня АЛТ/АСТ/ЩФ $\geq 1,1$ нормы по крайней мере при двухкратном исследовании	По результатам УЗИ или холангиографии диаметр общего желчного протока > 10 мм	По результатам ЭРХПГ увеличение времени эвакуации контрастного вещества > 45 мм в положении супинации
I	+	+	+
II	+	Один из перечисленных признаков	
III	+	Ни одного из перечисленных признаков	

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

гастроэнтерологические жалобы. При этом основными причинами данных жалоб являются дисфункция сфинктера Одди (СО) (1/3 пациентов), заболевания желудка, в частности рефлюксный гастрит и холедохолитиаз [38].

По мнению профессора Я. С. Циммермана, истинный ПХЭС — это понятие, объединяющее комплекс функциональных расстройств билиарной системы, развивающихся у части больных после холецистэктомии по поводу ЖКБ и его осложнений. В основе данных функциональных нарушений лежит выпадение резервуарной, концентрационной, моторно-эвакуаторной и гормональной функций желчного пузыря [35]. Таким образом, симптомы, связанные с техническими ошибками операции, патологическими органическими процессами, осложнившими течение ЖКБ до операции, а также симптомы, связанные с сопутствующими ЖКБ заболеваниями, не должны относиться к ПХЭС.

После удаления желчного пузыря у пациентов возникают следующие нарушения: выпадают накопительная, концентрационная и эвакуаторная функции желчного пузыря; изменяется химический состав желчи; изменяется

нейрогуморальная регуляция в билиопанкреатической зоне; нарушается пассаж желчи в двенадцатиперстной кишке за счет дисфункции СО; происходит ретроградный заброс желчи в желудок; возникают дисбиотические сдвиги в тонкой и толстой кишках.

Согласно Римским критериям IV пересмотра функциональные расстройства, возникающие после удаления желчного пузыря, относятся к разделу дисфункций СО, возникающих из-за нарушения сократительной функции сфинктера холедоха, вирсунгова или общего протока и нарушения нормального оттока желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку (12ПК) [39].

Для классификации вариантов и обозначения типа дисфункции СО в настоящее время используется Милуокская классификация 2012 года. Выделяют два типа дискинезии сфинктера Одди: по панкреатическому и по билиарному типу. По тяжести поражения сфинктера дискинезия подразделяется на дискинезию I типа (фактически соответствует стенозу), II типа (функциональная дискинезия с элементами стенозирования) и III типа (функциональное нарушение) [40].

Диагностические критерии дисфункции СО по панкреатическому или билиарному типу представлены в табл. 3 и 4.

В экспериментальном исследовании на животных было показано, что при выпадении резервуарной функции желчного пузыря накопительную функцию берет на себя подвздошная кишка. При этом у экспериментальных животных было продемонстрировано снижение адсорбционной способности слизистой оболочки подвздошной кишки по сравнению с животными из контрольной группы [41].

Нарушение нормальной циркуляции ЖК оказывает негативное влияние на работу всего пищеварительного тракта. ЖК, являясь естественными лигандами фарнезопидных X-рецепторов (FXR-рецептор) и пре-гнанных ксенорецепторов (PXR-рецептор), отвечают за регуляцию активности ферментных и транспортных систем печени и подвздошной кишки, а также регулируют метаболизм глюкозы, липидов и других ключевых участников метаболизма [42].

В работе F. Zhang *et al.* у мышей после перенесенной холецистэктомии размер общего пула желчных кислот суммарно уменьшался примерно на 40% преимущественно за счет вторичных ЖК, количество которых достоверно снижалось уже через 2 недели, а также за счет третичных ЖК, в том числе урсодезоксихолевой. Выделение ЖК с калом увеличилось на 27,6% по сравнению с животными из контрольной группы. Эти показатели подтверждают нарушение процесса всасывания ЖК в подвздошной кишке после перенесенной холецистэктомии [41].

Выпадение накопительной функции желчного пузыря также негативно сказывается на физико-химических свойствах желчи. После перенесенной холецистэктомии у пациентов нарушаются процессы конъюгации первичных ЖК с таурином и глицином, что ухудшает процесс мицеллообразования и приводит к перенасыщению желчи свободным холестерином. В условиях перенасыщения желчи холестерином отмечается уменьшение чувствительности рецепторов к эндогенному холецистокинину, что обуславливает возникновение дискинетических

расстройств, в частности спазма СО. Кроме того, кристаллы холестерина могут травмировать сфинктерный аппарат Фатерова сосочка, провоцируя рефлекторный спазм, воспаление и развитие рубцового стеноза [38].

Вследствие возникновения препятствия оттоку желчи на уровне СО в организме пациента увеличивается продукция холецистокинина, в норме обладающего расслабляющим влиянием на сфинктерный аппарат [43]. Холецистокинин выделяется I-клетками двенадцатиперстной кишки в ответ на прием пищи, в особенности богатой жирами, и оказывает релаксирующее действие на СО и стимулирующее влияние на желчный пузырь [38]. После удаления желчного пузыря концентрация холецистокинина в сыворотке крови нарастает. Через год после оперативного вмешательства она достоверно выше, чем до операции. Однако при сформировавшемся стенозе происходит постепенная декомпенсация гуморальной регуляции, и концентрация холецистокинина снижается до исходного уровня. Так, в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что при спазме СО концентрация ХЦК находится на уровне $2,326 \pm 0,112$ нг/мл, а при стенозе — на уровне $0,833 \pm 0,078$ нг/мл [43].

В основе развития болевого синдрома после перенесенной холецистэктомии может лежать ноцицептивная сенсibilизация. В клиническом исследовании Питтсбургского медицинского университета (США) сравнивались пациенты, которых беспокоил и не беспокоил абдоминальный болевой синдром после проведенной холецистэктомии. В каждой из вышеописанных групп проводилось определение порога болевой чувствительности в двенадцатиперстной и прямой кишках при помощи введения электронного баллона с функцией изменения объема. В процессе повышения давления внутри баллона пациент оценивал свое клиническое состояние и мог прекратить исследование, когда боль доходила до индивидуального порогового значения. В группе пациентов с болевым абдоминальным синдромом порог чувствительности был ниже, чем в группе контроля. Кроме того, у большинства пациентов из группы

абдоминального болевого синдрома порог чувствительности в двенадцатиперстной кишке был ниже, чем в прямой кишке, что также отличало их от контрольной группы. Пациенты отмечали клиническое сходство болевого синдрома при раздутии баллона в двенадцатиперстной кишке со своими обычными болями [44].

В проведенном в 2014 году исследовании EPISOD (Effect of Endoscopic Sphincterotomy for Suspected Sphincter of Oddi Dysfunction on Pain-Related Disability Following Cholecystectomy) было продемонстрировано сохранение клинической картины абдоминального болевого синдрома у большинства пациентов с дисфункциями СО III типа после эндоскопической сфинктеротомии. Данный факт также может свидетельствовать о наличии ноцицептивных нарушений у пациентов с дисфункциями СО [45].

Концепция ноцицептивной сенсibilизации у пациентов, перенесших холецистэктомию, может базироваться на том, что поджелудочная железа и двенадцатиперстная кишка иннервируются из одинаковых сегментов симпатической и парасимпатической нервной системы. В результате холецистэктомии у пациентов может повышаться давление не только в билиарном тракте, но и в двенадцатиперстной кишке за счет возникающего дисбиоза и моторных нарушений. Длительная активация чувствительных рецепторов в 12ПК обуславливает возникновение ноцицептивной сенсibilизации на уровне поджелудочной железы. В данном случае даже физиологичное повышение давления в вирсунговом протоке в период приема пищи будет обуславливать развитие болевого синдрома, неотличимого от болевого синдрома при органической дисфункции СО [46].

Не исключается влияние психологических особенностей личности, в частности наличия расстройств депрессивного или тревожного спектра на развитие ноцицептивной сенсibilизации после перенесенной холецистэктомии.

Данные о динамике изменения веса после оперативного вмешательства на желчевыводящих путях являются неоднозначными. Так, снижение веса, наблюдающееся после проведенной

холецистэктомии, как правило, носит кратковременный характер. В исследовании К. Yazdankhah *et al.* было продемонстрировано, что через 6 месяцев после оперативного вмешательства вес пациентов становится больше, чем перед оперативным вмешательством, что также сопровождается неблагоприятными изменениями липидного профиля крови [47]. В работе ирландских исследователей было показано, что через несколько лет после перенесенной холецистэктомии ИМТ пациентов увеличивался на $1,8 \text{ кг м}^2$, причем у женщин этот показатель равнялся $2,1 \text{ кг м}^2$. Через 10 лет после операции нарастание ИМТ отмечалось у 94 % больных [48].

Заключение

У пациентов с ЖКБ, как правило, имеются облигатные метаболические нарушения, которые не устраняются после удаления желчного пузыря, а, напротив, могут прогрессировать. Кроме того, в послеоперационный период у ряда больных могут возникать гастроэнтерологические жалобы, связанные с выпадением накопительной функции желчного пузыря.

С патогенетической точки зрения, с целью купирования функциональных и метаболических нарушений у пациентов с ЖКБ после перенесенной холецистэктомии оправданными видятся диетотерапия, а также назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

УДХК — гидрофильная нецитотоксичная желчная кислота, являющаяся естественным компонентом желчи и составляющая 1–5 % от общего количества желчных кислот в человеческом организме. Известно, что на фоне терапии УДХК увеличивается количество выделяемой желчи, а также изменяется ее компонентный состав. Кроме того, УДХК оказывает позитивное влияние на гепатоциты, эпителиоциты желчных протоков и слизистой оболочки ЖКТ. За счет системного влияния на FXR и PXR-рецепторы УДХК способна регулировать пищевое поведение, различные метаболические процессы, включая обмен глюкозы и липидов [49].

В многочисленных исследованиях, включая систематические обзоры и мета-анализы, было продемонстрировано

благоприятное влияние УДХК на течение различных заболеваний печени [50, 51], патологии желчевыводящих путей [52], обмен холестерина и глюкозы [53, 54].

В ряде работ была продемонстрирована высокая эффективность УДХК после оперативного вмешательства на желчевыводящих путях, в частности положительное влияние на интенсивность жалоб после перенесенной холецистэктомии [55]. В работе R. Yamamoto *et al.* терапия УДХК уменьшала частоту рецидивов холедохолитиаза в послеоперационный период [56].

Одним из ведущих торговых наименований УДХК на отечественном и европейском рынке является препарат Урсосан®. Его эффективность была продемонстрирована в многочисленных зарубежных и отечественных постмаркетинговых исследованиях, включая исследования по терапии ЖКБ и метаболического синдрома [57].

В соответствии с инструкцией Урсосан® может быть использован при широком спектре нозологий, включая ЖКБ, хронические гепатиты различного генеза, холестатические заболевания печени, НАЖБП, дискинезии желчевыводящих путей, билиарный рефлюксный гастрит и эзофагит [58].

Список литературы

- Ивашкин Т.В., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — № 3. — С. 64–80.
- Василенко В.Х. (ред.). Постхолецистэктомические синдромы и сопутствующие заболевания // Плениум правления ВНОГ. — М.: Рязань. — 1980.
- Angelico F., Del-Ben M., Barbato A. *et al.* Ten-year incidence and natural history of gallstone disease in a rural population of women in central Italy GREPCO // *Ital J Gastroenterol.* — 1997. — N29. — P. 249–254.
- Acalovschi M., Dumitrascu D., Caluser I. *et al.* Comparative prevalence of gallstone disease at 100-year interval in a large Romanian town // *Dig Dis Sci.* — 1987. — 32. — P. 354–357.
- Aerts R., Penninckx F. The burden of GD in Europe // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2003. — N3(18). — P. 49–53.
- Everhart J.E., Ruhl C.E. Burden of digestive diseases in the United States. Part III: liver, biliary tract and pancreas // *Gastroenterology.* — 2009. — N136. — P. 1134–1144.
- Призенцов А.А., Еременко В.П., Майстренко Н.А. Гепатобилиарная хирургия: руководство для врачей. — СПб.: Специальная литература. — 1999. — 268 с.
- Lammert F., Neubrand M.W., Bittner R. *et al.* S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract // *Gastroenterol.* — 2007. — N45. — P. 971–1001.
- Jensen S.W., Gelbel J. Postcholecystectomy Syndrome // *Medscape.* — 2015. — N16. — P. 67–72.
- Сереброва С.Ю. Внешнесекреторная недостаточность у пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей // *РМЖ.* — 2010. — № 28. — С. 1757–1761.
- Кулиш В.А., Авакимян С.В., Карипики Г.К. Этапная тактика мини-инвазивного хирургического лечения осложненного острого холецистита // *КМНБ.* — 2010. — № 9. — С. 119–122.
- Deaver J. Br. *Surgery of the Upper Abdomen.* NY.: 1930. — 520 с.
- Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Факторы, способствующие образованию желчных камней и их взаимодействие // *Терапевтический архив.* — 2010. — № 1. — С. 8–10.
- Acalovschi M. Cholesterol gallstones: from epidemiology to preventive // *Postgrad Med. J.* — 2007. — 77. — P. 221–229.
- The Growing Global Burden of Gallstone Disease / Acalovschi M., Lammert F. URL: www.worldgastroenterology.org/publications/e-wgn/e-wgn-expert-point-of-view-articles-collection/the-growing-global-burden-of-gallstone-disease (обращение от 10.11.2019).
- Захарова И.Н., Пыков М.И., Бережная И.В. и др. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта // *Медицинский Совет Гастроэнтерология.* — 2018. — № 11. — С. 91–102.
- Shin Y., Choi D., Lee K. *et al.* Association between dietary intake and postlaparoscopic cholecystectomy symptoms in patients with gallbladder disease // *Korean J Intern Med.* — 2018. — N33. — P. 829–836.
- Lee D.W., Gilmore C.J., Bonorris G. *et al.* Effect of dietary cholesterol on biliary lipids in patients with gallstones and normal subjects // *Am J Clin Nutr.* — 1998. — N42. — P. 414–420.
- Miscigna G., Centonze S., Leoci C. *et al.* Diet, physical activity, and gallstones — a population-based, case-control study in southern Italy // *Am J Clin Nutr.* — 1999. — N69. — P. 120–126.
- Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C. *et al.* Long-chain saturated fatty acids consumption and risk of gallstone disease among men // *Ann Surg.* — 2008. — N247. — P. 95–103.
- Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C. *et al.* The effect of long-term intake of cis unsaturated fats on the risk for gallstone disease in men: a prospective cohort study // *Ann Intern Med.* — 2004. — N141. — P. 514–522.
- Ber F., Hall J., Jungst D. *et al.* Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease biliary cholesterol saturation in gallstone disease // *Hepatology.* — 1992. — N16. — P. 960–967.
- Loeffler J.J. Gallstones and glaciers: hypothesis melting at the equator // *Lancet.* — 1988. — N2. — P. 683.
- Moerman C.J., Smeets F.W., Kromhout D. Dietary risk factors for clinically diagnosed gallstones in middle-aged men. A 25-year follow-up study (The Zutphen Study) // *Ann Epidemiol.* — 1994. — N4. — P. 248–254.
- Tsai C.J., Leitzmann M.F., Willett W.C. *et al.* Dietary protein and the risk of cholecystectomy in a cohort of US women: the Nurses' Health Study // *Am J Epidemiol.* — 2004. — N160. — P. 11–18.
- Marcus S.N., Heaton K.W. Effects of a new, concentrated wheat fibre preparation on intestinal transit, deoxycholic acid metabolism and the composition of bile // *Gut.* — 1986. — N27. — P. 893–900.
- McDougall R.M., Yakymyshyn L., Walker K. *et al.* Effect of wheat bran on serum lipoproteins and biliary lipids // *Can J Surg.* 1978. — N21. — P. 433–435.
- Heaton K.W., Wicks A.C. Bran and bile: time-course of changes in normal young men given a standard dose // *Gut.* — 1977. — N18. — P. 946–951.
- Шяхто Е.В., Недогода С.Б., Конради А.О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. 2017. — 164 с.
- Leitzmann M.F., Rimm E.B., Willett W.C. *et al.* Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women // *New Engl J Med.* — 1999. — N341. — P. 777–784.
- De Muro P., Ficare A. Experimental studies on allergic cholecystitis // *Gastroenterology.* — 1946. — N6. — P. 302–314.
- Maton P.N., Selden A.C., Fitzpatrick M.L. *et al.* Defective gallbladder emptying and cholecystokinin release in celiac disease. Reversal by gluten-free diet // *Gastroenterology.* — 1985. — N88. — P. 391–396.
- Breneman J.C. Allergy elimination diet as the most effective gallbladder diet // *Ann Allergy.* — 1968. — N26. — P. 83–87.
- Alan R. Gaby. Nutritional Approaches to Prevention and Treatment of Gallstones // *Alternative Medicine Review.* — 2009. — N14. — P. 258–267.
- Циммерман Я.С. Постхолецистэктомический синдром, его сущность, клинические проявления, диагностика и лечение // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2017. — № 8. — С. 4–11.
- Girometti R., Brondani G., Cereser L. *et al.* Post-cholecystectomy syndrome: Spectrum of biliary findings at magnetic resonance cholangiopancreatography // *Br J Radiol.* — 2010. — N83. — P. 351–61.
- Bodvall B., Overgaard B. Computer analysis of postcholecystectomy biliary tract symptoms // *SurgGynecol Obstet.* — 1967. — N124. — P. 723–32.
- Ивашкин Т.В., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* — 2018. — T. 28. — N3. — С. 63–80.
- Schmulson M.J., Drossman D.A. What Is New in Rome IV // *Neurogastroenterol Motil.* — 2017. — N2. — P. 151–163.
- Gong J.Q., Ren J.D., Tian F.Z. *et al.* Management of patients with sphincter of Oddi dysfunction based on a new classification // *World J Gastroenterol.* — 2011. — N17. — P. 385–390.
- Zhang F., Qin H., Zhao Y. *et al.* Effect of cholecystectomy on bile acids as well as relevant enzymes and transporters in mice: Implication for pharmacokinetic changes of rifampicin // *Eur J Pharm Sci.* — 2017. — N1. — P. 141–153.
- Chiang L.T., Chen W., Chiang J.Y. PXR induces CYP27A1 and regulates cholesterol metabolism in the intestine // *Lipid Res.* — 2007. — N2. — P. 37–42.
- Быстровская Е.В., Ильченко А.А., Дроздов В.Н. и др. Изменение концентрации холецистокинин-панкреазима у больных желчнокаменной болезнью до и после холецистэктомии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2010. — № 4. — С. 28–31.
- Desautels S.G., Slivka A., Hutson W.R. *et al.* Postcholecystectomy pain syndrome: pathophysiology of abdominal pain in sphincter of Oddi type III // *Gastroenterology.* — 1999. — N1. — P. 900–905.
- Cotton P.B., Durkalski V., Romagnuolo J. *et al.* Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial // *JAMA.* — 2014. — N311. — P. 2101–2109.
- Peter B.C., Grace H.E. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders // *Gastroenterology.* — 2016. — N150. — P. 1420–1429.
- Yazdankhah K.A., Nazari M. Measuring the rate of weight gain and the influential role of diet in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: a 6-month follow-up study // *Int J Food Sci Nutr.* — 2012. — N6. — P. 6450–6480.
- Rev M.C. Results of cholecystectomy realized 10 years ago // *Rev Med Chil.* — 2000. — N12. — P. 1309–1312.
- Beuers U., Trauner M., Jansen P. *et al.* New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond // *J Hepatol.* — 2015. — N1. — P. 25–37.
- Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. *et al.* The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC Gastroenterol.* — 2013. — N13. — P. 140.
- Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И. и др. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью // *Медицинский совет.* — 2019. — № 14. — С. 44–51.
- Wang H.H., Portincasa P., de Bari O. *et al.* Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol // *Eur J Clin Invest.* — 2013. — N4. — P. 413–426.
- Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M. *et al.* Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Pharmacol Res.* — 2018. — N135. — P. 144–149.
- Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: новый взгляд на старые взаимоотношения // *Полликника.* — 2018. — N1. — С. 68–74.
- Reggiani P., Anzani A., Erenbourg L. *et al.* Does post-cholecystectomy syndrome exist? Epidemiologic features and therapeutic effects of ursodeoxycholic acid // *Minerva Med.* — 1986. — N38. — P. 55–62.
- Yamamoto R., Tazuma S., Kanno K. *et al.* Ursodeoxycholic acid after bile duct stone removal and risk factors for recurrence: a randomized trial // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* — 2016. — N2. — P. 132–136.
- Гоус О.В., Ахмедов В.А. Прогнозирование эффективности пероральной литолитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом // *Современные проблемы науки и образования.* — 2016. — N5. — P. 41–47.
- URL: www.risnet.ru/tn_index_id_3308.htm (обращение от 18.11.19).

Для цитирования. Тихонов С.В., Декканова В.Д., Бакулина Н.В., Коржева М.Д., Калинина М.А. Функциональные и метаболические нарушения у пациентов с желчнокаменной болезнью после перенесенной холецистэктомии // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология».* — 2019. — T. 4. — № 38 (413). — С. 37–43.

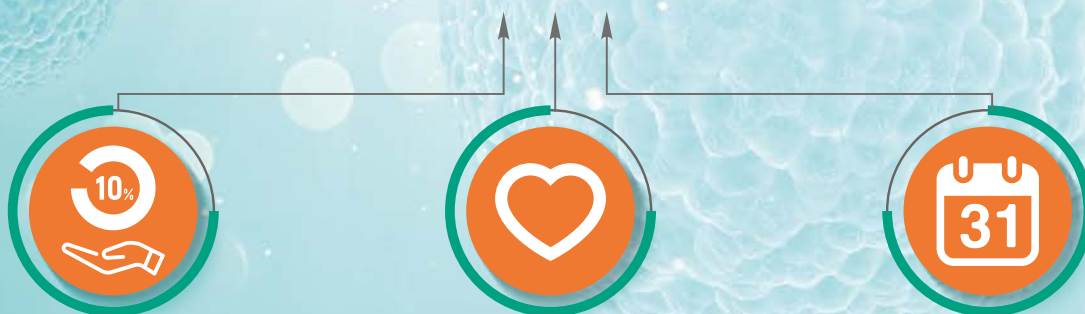


РЕБАГИТ®

ПРЕПАРАТ БАЗИСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ^{1,2,3}



Ребагит® 90 – больше эффект от лечения⁵



лечение на 10 %
дешевле⁴

выше
приверженность
к терапии⁵

курс на месяц
в одной упаковке

PRO.MED.CS
Praha a.s.

РУ №ЛП-001831

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1.
Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15 • info@promedcs.ru • www.promedcs.ru

1. Jaafar M. et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Digestive Diseases and Sciences. 2018; 63: 1250-60.
2. Terano A. et al. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. J Gastroenterol. 2007 Aug; 42(8): 690-3.

3. Zhang S. et al. Rebamipide Helps Defend Against Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Digestive Diseases and Sciences. 2013 Jul; 58(7): 1991-2000.

4. По сравнению с упаковкой Ребагита 100 мг №30 по данным сайта Apteka.ru за 08.2019.

5. Кузнецов А.А., Кабакова Т.И., Кузнецов А.В. Потребительские свойства упаковки как промежуточный фактор лекарственного комплаенса. Фундаментальные исследования. 2013; 3: 189-192.



РЕКЛАМА

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Дисбиотические изменения у больных неалкогольной жировой болезнью печени

Е. С. Сирчак, д.м.н., проф., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней
В. И. Грига, ассистент кафедры биохимии, фармакологии и физических методов лечения
Й. И. Пичкар, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии
Н. Ю. Курчак, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Медицинский факультет ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», г. Ужгород, Украина

Disbiotic changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease

E.S. Sirchak, V.I. Griga, Yo.I. Pichkar, N. Yu. Kurchak
 Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

Резюме

Представлены результаты исследования 96 больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Выявлена высокая частота нарушения кишечного микробиома у обследованных больных, особенно на стадии неалкогольного стеатогепатита. Установлена зависимость между выраженностью нарушений показателей липидного обмена и степенью дисбиоза толстой кишки, а именно между дисбиозом II степени и уровнем общего холестерина у больных неалкогольным жировым гепатозом ($r = 0,77$; $p < 0,01$), а также дисбиозом III степени и уровнем общего холестерина, триглицеридов у больных неалкогольным жировым стеатогепатитом.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, дисбиоз.

Summary

The results of study at 96 patients with non-alcoholic fatty liver disease are presented. A high incidence of intestinal microbiome disorders was observed in the examined patients, especially at the stage of non-alcoholic steatohepatitis. The relationship between the persistence of impaired lipid metabolism and the degree of dysbiosis of the colon, namely between grade II dysbiosis and the level of total cholesterol in patients with non-alcoholic fatty hepatosis ($r = 0.77$; $p < 0.01$), and grade III dysbiosis and total cholesterol, triglycerides in patients with non-alcoholic fatty steatohepatitis.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, dysbiosis.

Актуальность

Микроэкологическая система организма — очень сложный, динамический комплекс, включающий разнообразные по количественному и качественному составу ассоциации микроорганизмов и продуктов их биохимической активности (метаболиты) в определенных условиях среды обитания. По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает ни одному жизненно важному органу [1]. Кишечная микрофлора имеет огромный метаболический потенциал и осуществляет сотни биохимических процессов подобно большой биохимической лаборатории.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание, в основе которого лежит увеличенное накопление липидов в гепатоцитах, что превышает 5% от массы печени при отсутствии токсического действия алкоголя (менее 40 г в сутки для мужчин и 20 г в сутки для женщин чистого этанола) [2]. Патогенез НАЖБП изучен неполностью. Есть несколько параллельных гипотез относительно патогенеза НАЖБП. Считается, что центральное место в развитии

болезни играет инсулинорезистентность (ИР) [3]. Ожирение вместе с диетическими привычками и факторами окружающей среды может привести к повышению уровня свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови и холестерина, развитию ИР, пролиферации адипоцитов и дисфункции кишечного микробиоценоза. Усиленное поступление СЖК в печень вместе с измененной активностью кишечного микробиома приводит к накоплению триглицеридов (ТГ) и до токсических уровней СЖК, свободного холестерина и других липидных метаболитов, которые вызывают дисфункцию митохондрий, оксидативный стресс, образование активных форм кислорода и стресс эндоплазматического ретикулума с формированием воспаления и фиброза печени (неалкогольный стеатогепатит, НАСГ) [4, 5].

Проведено много исследований, направленных на изучение особенностей патогенеза, клинического течения, диагностики НАЖБП. Наряду с этим остаются высокими показатели заболеваемости и летальности у пациентов активного трудоспособного

возраста с заболеваниями печени, что определяет необходимость поиска неизученных механизмов формирования стеатоза и его прогрессирования в фиброз и цирроз печени.

Цель исследования: изучить дисбиотические изменения толстой кишки (ТК) у больных с НАЖБП.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением было 96 больных с НАЖБП, которые находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом и эндокринологическом отделениях Закарпатской областной клинической больницы имени А. Новака (г. Ужгород) с 2016 по 2019 год. Все исследования были проведены с согласия пациентов, а методика их проведения отвечала Хельсинской декларации 1975 года и ее пересмотру 1983-го, Европейской конвенции о защите прав человека и законодательных органов Украины.

Больные были в возрасте от 27 до 63 лет, средний возраст составлял $47,4 \pm 5,2$ года; мужчин было 57

Таблица 1
Распределение обследованных больных в зависимости от показателя ИМТ

Показатель	Обследованные		
	Контрольная группа (n = 20), %	Больные I группы (n = 44), %	Больные II группы (n = 52), %
Нормальный вес (ИМТ: 18,0–24,9)	80,0%	13,6%	9,6%
Избыточный вес (ИМТ: 25,0–29,9)	20,0%	45,5%	32,7%*
Ожирение I ст. (ИМТ: 30,0–34,9)	–	31,8%	42,3%
Ожирение II ст. (ИМТ: 35,0–39,9)	–	9,1%	15,4%

Примечание: * — $p < 0,05$ — разница между показателями у больных I и II группы достоверная.

(59,4%), женщин — 39 (40,6%). Больные были разделены на две группы в зависимости от степени поражения печени. Первую группу составили 44 больных с неалкогольным жировым гепатозом (НАЖГ), во вторую группу вошли 52 больных с НАСГ.

В контрольную группу вошло 20 практически здоровых лиц в возрасте от 24 до 64 лет, средний возраст составлял $47,6 \pm 5,8$ года. Мужчин было 12 (60,0%), женщин — 8 (40,0%).

Всем обследованным пациентам применялись общеклинические, антропометрические, лабораторно-инструментальные методы исследования. Для верификации диагноза обращали внимание на характер жалоб, анамнез заболевания. При антропометрическом исследовании определяли рост, вес, обвод талии, а также рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) больных распределили в зависимости от показателя ИМТ, при котором ИМТ 16,0 и меньше соответствовал выраженному дефициту массы тела, 16,0–18,5 — недостаточной массе тела, 18,0–24,9 — нормальной массе; 25,0–29,9 — избыточной массе; 30,0–34,9 — ожирению I степени; 35,0–39,9 — ожирению II степени; 40,0 и более — ожирению III степени (морбидное ожирение).

Всем больным выполнено ультразвуковое исследование органов брюш-

ной полости по общепринятой методике. С сывороткой крови проведены стандартные общие и биохимические исследования для определения функционального состояния печени, показателей липидного обмена (общий холестерин [ОХ], ТГ, липопротеиды низкой плотности [ЛПНП], липопротеиды очень низкой плотности [ЛПОНП], липопротеиды высокой плотности [ЛПВП]), углеводного обмена (глюкозы, инсулина, гликозилированного гемоглобина [HbA1c, %]).

Диагноз НАЖБП установили согласно критериям унифицированного клинического протокола (приказ МЗ Украины от 06.11.2014 № 826) и клинических рекомендаций EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению НАЖБП [6]. Степень поражения печени рассчитан с использованием суррогатных маркеров фиброза с помощью онлайн-калькуляторов NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), «Фибротест».

Исследование видового и количественного составов микрофлоры ТК проводили методом посева десятикратных разведений (10^{-1} – 10^{-9}) фекалий на стандартный набор селективных и дифференциально-диагностических питательных сред для выделения аэробных и анаэробных микроорганизмов. Степень дисбиоза кишечника оценивали по классификации И. Б. Куваевой, К. С. Ладодо (1991).

Научное исследование выполнено в рамках НИР № 851 «Механизмы формирования осложнений при заболеваниях печени и поджелудочной железы, методы их лечения и профилактики» (номер государственной регистрации 0115U 001103), а также общекафедральной темы кафедры пропедевтики внутренних болезней.

Анализ и обработка результатов обследования больных осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistics 10.0 (StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических методов оценки результатов.

Результаты и их обсуждение

Анализ антропометрического исследования показал нарушение ИМТ у большинства обследованных пациентов с НАЖБП (табл. 1). При этом у больных с НАЖГ чаще диагностирован избыточный вес (у 45,5% больных), а у больных с НАСГ — ожирение I степени (у 42,3% обследованных).

Нарушение показателей липидного обмена у обследованных больных НАЖБП представлено в табл. 2.

Анализируя приведенные выше результаты липидограммы, нами были выявлены более выраженные нарушения у пациентов II группы (с НАСГ), а именно: гипертриглицеридемия ($3,01 \pm 0,26$ ммоль/л), гиперхолестеринемия ($8,44 \pm 0,77$ ммоль/л), снижение уровня ЛПВП (до $0,97 \pm 0,30$ ммоль/л),

Таблица 2
Изменения показателей липидного обмена у больных НАЖБП и контрольной группы

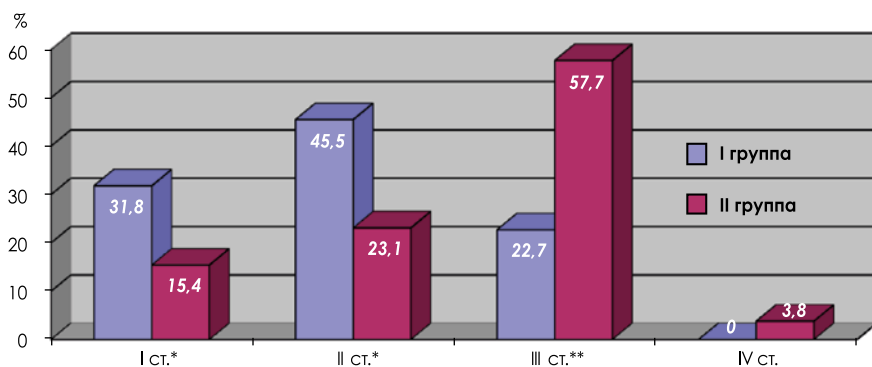
Показатель	Контрольная группа (n = 20)	I группа (больные с НАЖГ) (n = 44), %	II группа (больные с НАСГ) (n = 52), %
ТГ (ммоль/л)	$0,97 \pm 0,11$	$2,11 \pm 0,22^{\wedge}$	$3,01 \pm 0,26^{\wedge\wedge*}$
ОХ (ммоль/л)	$4,08 \pm 0,15$	$7,01 \pm 0,45^{\wedge}$	$8,44 \pm 0,77^{\wedge\wedge*}$
ЛПНП (ммоль/л)	$3,21 \pm 0,37$	$4,11 \pm 0,18^{\wedge}$	$4,67 \pm 0,31^{\wedge}$
ЛПОНП (ммоль/л)	$0,13 \pm 0,09$	$0,89 \pm 0,24^{\wedge}$	$2,45 \pm 0,76^{\wedge\wedge**}$
ЛПВП (ммоль/л)	$2,68 \pm 0,27$	$1,87 \pm 0,23^{\wedge}$	$0,97 \pm 0,30^{\wedge\wedge*}$

Примечание: разница между показателями у больных и контрольной группы достоверная: $\wedge$ — $p < 0,05$; $\wedge\wedge$ — $p < 0,01$; разница между показателями у больных I и II группы достоверная: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 3
Количественный и качественный состав микрофлоры ТК у обследованных больных с НАЖБП и контрольной группы

Показатель	Обследованные больные с НАЖБП	
	I группа (n = 44)	II группа (n = 52)
<i>Bifidobacterium</i>	Контрольная группа: 100,0% (8,61 ± 0,13)	
Частота (%)	75,0*	80,8*
Ig КОЕ/г	6,64 ± 0,06*	6,08 ± 0,11*
<i>Lactobacillus</i>	Контрольная группа: 100,0% (6,84 ± 0,15)	
Частота (%)	70,5*	82,7
Ig КОЕ/г	5,11 ± 0,148	5,060 ± 0,128
<i>Escherichia</i>	Контрольная группа: 100,0% (7,95 ± 0,08)	
Частота (%)	81,8	90,4
Ig КОЕ/г	6,64 ± 0,17*	6,01 ± 0,16**
<i>Enterococcus</i>	Контрольная группа: 100,0% (7,55 ± 0,22)	
Частота (%)	65,9*	44,2**^
Ig КОЕ/г	6,23 ± 0,16*	5,44 ± 0,15**^
<i>Enterobacter</i>	Контрольная группа: 25,0% (1,13 ± 0,09)	
Частота (%)	50,0*	40,3*
Ig КОЕ/г	2,66 ± 0,20*	3,10 ± 0,19**
<i>Citrobacter</i>	Контрольная группа: 45,0% (1,45 ± 0,07)	
Частота (%)	38,6	26,9*
Ig КОЕ/г	2,12 ± 0,12*	2,79 ± 0,07*
<i>Staphylococcus</i>	Контрольная группа: 35,0% (3,23 ± 0,11)	
Частота (%)	40,9	51,9*
Ig КОЕ/г	4,67 ± 0,33*	4,82 ± 0,10*
<i>Klebsiella</i>	Контрольная группа: 20,0% (1,07 ± 0,07)	
Частота (%)	43,2*	51,9*
Ig КОЕ/г	2,98 ± 0,11*	3,71 ± 0,22**^
<i>Clostridium</i>	Контрольная группа: 15,0% (4,22 ± 0,19)	
Частота (%)	34,1*	42,3**
Ig КОЕ/г	4,87 ± 0,18	5,23 ± 0,09*
<i>Proteus</i>	Контрольная группа: 10,0% (0,33 ± 0,08)	
Частота (%)	31,8*	36,5**
Ig КОЕ/г	1,78 ± 0,24**	2,65 ± 0,19**^
<i>Candida</i>	Контрольная группа: 10,0% (3,26 ± 0,08)	
Частота (%)	20,5	23,1
Ig КОЕ/г	4,07 ± 0,11	4,98 ± 0,36*

Примечание: различия между показателями контрольной группы и обследованных больных достоверные: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; разница между показателями у больных I и II групп достоверная: ^ — $p < 0,05$.



Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$

Рисунок. Распределение обследованных больных по степени тяжести дисбиоза ТК.

повышение уровня ЛПНП (до $4,67 \pm 0,31$ ммоль/л), ЛПОНП (до $2,45 \pm 0,76$ ммоль/л). Показатели липидограммы у пациентов I группы также

статистически достоверно отличались от таких контрольной группы (табл. 2).

Изучение микробного состава фекалий у обследованных больных ука-

зывает, что НАЖБП сопровождается выраженными изменениями в количественном и качественном составе микрофлоры ТК (табл. 3). У всех больных обеих групп наблюдения определяли снижение количественных уровней представителей анаэробной флоры: бифидобактерий ниже 10^7 , а также лактобактерий ниже 10^6 .

Как видим по результатам микробиологического исследования содержания ТК, у всех обследованных больных наблюдали нарушение количественного и качественного составов микрофлоры кишечника. При этом наиболее выраженные нарушения, по сравнению с показателями контрольной группы, определяются у больных с НАЖБП II группы. Следовательно, у больных со стеатогепатитом более выражены дисбиотические изменения по сравнению с больными I группы (со стеатозом).

При анализе степени тяжести дисбиотических изменений у больных II группы диагностировали преимущественно дисбиоз II и III степеней (у 54,9% [$p < 0,01$] и 26,8% [$p < 0,01$] больных соответственно), а дисбиоз I степени в данной группе пациентов ни в одном случае не был выявлен. У больных II группы определяли чаще дисбиоз II и III степени (у 57,7% [$p < 0,01$] и 23,1% [$p < 0,05$] соответственно), см. рис. У больных с НАЖГ в 22,7% случаев установлен дисбиоз I степени, а дисбиоз IV степени вообще не диагностирован. Следовательно, у больных с НАЖГ более выражены дисбиотические изменения по сравнению с больными I группы (пациенты с НАЖБП).

Нами проведен корреляционный анализ между степенью тяжести дисбиоза толстой кишки и выраженностью нарушений липидного обмена у больных НАЖБП (табл. 4).

При детальном статистическом исследовании установили зависимость между выраженностью нарушений липидного обмена в организме у больных НАЖБП и степенью тяжести дисбиоза ТК (преимущественно II–III степени). При этом выявлена сильная корреляционная связь между уровнем ОХ и II степенью дисбиоза ТК у больных I группы ($r = 0,41$; $p < 0,05$) и III степенью дисбиоза толстой кишки у больных II группы ($r = 0,91$; $p < 0,01$).

Корреляционную связь между повышением уровня ЛПОНП установили только у больных II группы, а именно: показатель коррелировал с III степенью дисбиоза ТК ($r = 0,64$; $p < 0,05$).

Таким образом, у всех больных с НАЖБП диагностировано нарушение количественного и качественного составов микрофлоры ТК. При этом следует подчеркнуть более выраженные дисбиотические изменения у больных с НАСГ по сравнению с пациентами на стадии НАЖГ. Выявленная корреляционная зависимость между выраженностью дисбиотических изменений ТК и показателями липидного обмена указывает на важную роль микробиоты кишечника в прогрессировании метаболических нарушений при НАЖБП. Дальнейшие исследования этих нарушений с целью их коррекции могут лежать в основе профилактики прогрессирования поражения печени у больных НАЖБП.

Выводы

1. У больных НАЖБП выявлены выраженные дисбиотические изменения ТК. При этом у боль-

Таблица 4
Сопоставление степени дисбиоза ТК и показателей липидограммы у больных НАЖБП

Показатели липидограммы	I группа	II группа	I группа	II группа
	Степень дисбиоза ТК у обследованных			
	II степень		III степень	
ОХ	$r = 0,77$; $p < 0,01$	$r = 0,48$; $p < 0,05$	$r = 0,43$; $p < 0,05$	$r = 0,91$; $p < 0,01$
ТГ	$r = 0,86$; $p < 0,01$	—	—	$r = 0,89$; $p < 0,01$
ЛПОНП	—	—	—	$r = 0,64$; $p < 0,05$

ных с НАСГ диагностирован преимущественно дисбиоз ТК II–III степени, а у больных на стадии неалкогольного жирового гепатоза — дисбиоз ТК I–II степени.

2. При НАЖБП прогрессирование нарушения липидного обмена у данных больных сочетается с более выраженными изменениями в микробиоме ТК.

Список литературы

1. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing MetaHIT Consortium / [J. Qin, R. Li, J. Raes et al.] // *Nature*.— 2010. № 4.— P. 59–65.
2. Фадеенко Г. Д. Эффективность и безопасность адеметионина при коррекции функ-

ции печени у пациентов со стеатогепатитом. Результаты открытого сравнительного постмаркетингового исследования / Г. Д. Фадеенко, А. Е. Гриднев // *Гастроэнтерология*.— 2018.— Том 52, № 2.— С. 27–34.

3. Asrih M. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance / M. Asrih, F. R. Jornayvaz // *Journal of Endocrinology*.— 2013.— Vol. 218 (3).— P. 25–36.
4. Buzzetti E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / E. Buzzetti, M. Pinzani, E. A. Tsochatzis // *Metabolism*.— 2016.— № 65.— P. 1038–1048.
5. Elevated TCA cycle function in the pathology of diet-induced hepatic insulin resistance and fatty liver / [S. Satapati, N. E. Sunny, B. Kucejova et al.] // *Journal of Lipid Research*.— 2012.— Vol. 53 (6).— P. 1080–1092.
6. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) // *Journal of Hepatology*.— 2016.— V. 64.— P. 1388–1402.

Для цитирования. Сирчак Е. С., Грига В. И., Пичкар Й. И., Курчак Н. Ю. Дисбиотические изменения у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Серия «Практическая гастроэнтерология».— 2019.— Т. 4.— 38 (413).— С. 44–47.

**4 февраля 2020 г.
Москва**

III Междисциплинарная научная конференция Московского региона

Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

Подано на аккредитацию в НМО
Участие бесплатное

Место проведения:
Москва, ул. Новый Арбат, д. 36



GASTROMEDFORUM
Подробная информация и регистрация
www.gastromedforum.ru





Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Управления делами Президента Российской Федерации

Дисбиоз кишечника, повышение проницаемости кишечной стенки и неалкогольная жировая болезнь печени

Ю. П. Успенский, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии имени В. А. Вальдмана¹, проф. кафедры внутренних болезней стоматологического факультета²

Н. В. Барышникова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета², н.с.³

Е. В. Балуква, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней⁴

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

Colon dysbiosis, increasing of intestinal wall permeability and non-alcohol fatty liver disease

Yu. P. Uspensky, N. V. Baryshnikova, E. V. Balukova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg State University; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В свете современных представлений о патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) наряду с расшифровкой генетического полиморфизма генов, регулирующих метаболизм липидов и углеводов, иммунных факторов, нарушений обмена веществ и воспаления, ключевая роль в патогенезе заболевания принадлежит повышенной проницаемости кишечного барьера, возникающей под действием множества факторов агрессии, среди которых одним из наиболее значимых является дисбиоз. Этот механизм принимает участие в развитии всех стадий НАЖБП. В статье представлены патогенетические взаимосвязи повышенной проницаемости кишечного барьера, микробиоты и метаболических нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, дисбиоз кишечника, эндотоксемия

Summary

In the light of modern ideas about the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), along with the decoding of the genetic polymorphism of genes that regulate lipid and carbohydrate metabolism, immune factors, metabolic disorders and inflammation, a key role in the pathogenesis of the disease belongs to the intestinal microbiota, which takes part in development of all stages of NAFLD. The article presents the pathogenetic relationships of intestinal microbiota and metabolic disorders.

Key words: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, intestinal dysbiosis, endotoxemia.

В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваний, обусловленных изменением нормального микробиоценоза желудочно-кишечного тракта. Кишечная микробиота может играть определенную роль в патогенезе и прогрессировании различных заболеваний пищеварительной системы, в частности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

НАЖБП, как предиктор метаболических нарушений и одно из самых распространенных заболеваний печени, привлекает внимание широкого круга специалистов в нашей стране и за рубежом. По последним данным, распространенность НАЖБП в Западной Европе составляет 20–30 %, в странах Азии — 15 % [1]. В России, по результатам исследований

DIREG_L_01903 и DIREG-2, распространенность данного заболевания возросла за 7 лет на 10 % (27 % в 2007 году и 37 % в 2014) [2].

Традиционный взгляд на патогенез НАЖБП при метаболическом синдроме (МС) отводил основные роли висцеральному (абдоминальному) ожирению и инсулинорезистентности (ИР). Известно, что абдоминальная жировая ткань активно секретирует множество различных медиаторов, в том числе свободные жирные кислоты (СЖК), туморнекротизирующий фактор-альфа (TNF-α), фактор роста В1 (TGF В1), резистин, адипонектин, лептин, интерлейкины и др.

Между тем на сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что микрофлора кишечника, обладая вы-

раженным метаболическим потенциалом, принимает непосредственное участие в развитии НАЖБП. В ряде исследований отмечается, что прогрессирование степени нарушений микробиоценоза кишечника сопровождается нарастанием тяжести проявлений МС и усугублением ИР [3].

Как известно, в качестве модели патогенеза НАЖБП предложена теория двух ударов. При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и формируется стеатоз печени, что рассматривается как первый удар. В настоящее время ключевую роль в увеличении транспорта СЖК в печень отводят феномену повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника,

вследствие которой СЖК проникают в подслизистый слой, далее в кровеносное русло и печень. Из-за спровоцированных СЖК дистрофических изменений в гепатоците резко возрастает его восприимчивость ко второму удару. В процессе окисления большого количества постоянно поступающих в печень СЖК происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования с образованием активных форм кислорода, способных индуцировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) и активировать экспрессию провоспалительных цитокинов с последующим развитием некроза и фиброза печени, что в целом принято понимать как второй удар. Именно в ходе второго удара происходит трансформация из стеатоза в стеатогепатит [4].

Чрезвычайно важно, что оксидативный стресс в печени может быть усилен высокими концентрациями эндотоксина ввиду нарушения проницаемости кишечного барьера под воздействием различных факторов агрессии (стресс, погрешности в диете, прием лекарственных препаратов, и т.д.). Наиболее значимым фактором агрессии, повышающим проницаемость эпителиального барьера, является синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в результате повышенной эндогенной секреции этанола и липополисахаридов, что стимулирует избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, особенно $TNF\alpha$, клетками Купфера [5]. У 50–75 % больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) по результатам водородного дыхательного теста выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке [6]. Активизация и дислокация кишечной микрофлоры или избыточный рост бактерий в тонкой кишке являются причиной развития эндотоксемии, усугубляющей воспалительные изменения в печени. Важную роль в процессе нарушения проницаемости кишечного барьера играют специфические рецепторы распознавания (pattern recognition receptors), в частности Toll-подобные рецепторы кишечной стенки (TLRs), способные распознавать потенциально опасные микроорганизмы в просвете кишечника и стимулировать иммунный ответ посредством активации лимфоидной ткани кишечника [7].

Эпителий пищеварительного тракта представляет собой естественный барьер, в норме избирательно проницаемый для нутриентов, воды, ионов, в меньшей степени — для бактерий и токсинов. Избирательная проницаемость находится под контролем специализированных межклеточных структур — плотных контактов, вклад которых в транспорт питательных веществ в желудочно-кишечном тракте ранее был недостаточно оценен, считаясь незначительным. Плотные контакты, являясь динамичными регулируемыми параклеточными структурами, играют весомую роль в проницаемости кишечного барьера.

У здорового человека кишечный барьер объединяет три слоя: 1) слизистый, обеспечивающий механическую и иммунологическую (за счет выработки муцина и IgA) функции; 2) эпителий, состоящий из эпителиоцитов и непроницаемых перегородок между ними; 3) подслизистый, в котором представлены клетки иммунной системы, продуцирующие макрофаги и лимфоциты.

Ввиду значительной природной устойчивости мембраны энтероцитов, нарушения эпителиальной проницаемости (транsepителиальной проводимости) всецело зависят от изменения проницаемости межклеточных контактов (параклеточной проводимости). Известно, что проницаемость плотных контактов, в том числе и для антигенов микроорганизмов, зависит от активности специфической белковой молекулы зонulina. Наиболее значимыми триггерными факторами для синтеза зонulina признано повреждение эпителия тонкой кишки бактериями и глютенем, доказанное на специфически восприимчивых моделях. Действительно, в экспериментах доказано, что тонкая кишка, подвергнутая агрессивному воздействию бактерий, начинает секретировать зонулин, секреция которого не зависит от видовой принадлежности экспериментальной животной модели и вирулентности микроорганизма [8]. Необходимо отметить, что у пациентов с ожирением отмечен более высокий уровень циркулирующего зонulina в сочетании с ИР. Наиболее вероятной причиной этого феномена

предполагается увеличение секреции ИЛ-6 как промотора гена зонulina при ожирении [9].

В 1884 году Robert Koch впервые высказал суждение о роли бактериальных ядов в патолого-морфологических изменениях органов животных при введении культуры холерного вибриона. В конце XIX века R. Pfeiffer обнаружил, что при разрушении грамотрицательных бактерий выделяется эндотоксин — комплекс белков и липополисахаридов внешней стенки грамотрицательных бактерий различного размера и различной молекулярной массы — яд, который тесно связан с микробной клеткой, высвобождаемый только после ее разрушения или гибели, вызывая развитие патологических реакций. Эндотоксин является частью клетки, обеспечивающий ее структурную целостность и физиологические функции, определяющий патогенные и антигенные свойства бактерий, и представляет собой липополисахарид как компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий, состоящий из липида А, полисахаридного ядра и О-специфической цепи. Липид А — это внутренняя часть липополисахарида, который состоит из дисахарида, фосфата и жирных кислот (пальмитиновая, лауриновая, глутаминовая) и обеспечивает токсическое воздействие эндотоксина. Липид А обладает такими биологическими эффектами, как иммуногенность, митогенность, пирогенность, стимулирует альтернативный путь активации комплемента, систему мононуклеарных фагоцитов, освобождение макрофагами лизосомальных ферментов, монокинов, токсических радикалов. О-цепь представляет собой наружную часть липополисахарида, состоящую из повторяющихся олигосахаридов. Функция О-цепи заключается в выработке специфических антител с выраженным протективным действием против гомологичных грамотрицательных бактерий. Полисахаридное ядро является центральной частью молекулы, связывающей О-цепь с липидом А [10].

Известно, что дистальные отделы кишечника являются резервуаром грамотрицательной микрофлоры, вы-

деляющей эндотоксин. Одна бактерия может продуцировать до 350 тысяч молекул липополисахарида. Взаимодействие липополисахарида с клетками организма обусловлено сродством липида А к биологическим мембранам клеток. Связываясь с липидными компонентами, липид А встраивается в мембраны клеток, нарушая их функцию. Развитие биологических эффектов обусловлено дозой эндотоксина, поступающей в системный кровоток. Физиологические концентрации эндотоксина в крови необходимы для стимуляции иммунной системы. Основной точкой приложения действия эндотоксина являются макрофаги, наибольшее количество которых содержится в печени (70%), а также полиморфноядерные лейкоциты и клетки эндотелия. В результате взаимодействия с клетками Купфера повышенное количество эндотоксина вызывает множество функциональных нарушений вследствие избыточной продукции провоспалительных гепатотоксических цитокинов IL-1, -6, -8, туморнекротизирующего фактора- α (TNF- α), хемокинов [11, 12].

Указанные вещества увеличивают проницаемость сосудистой стенки, обладают выраженным прооксидантным действием, вызывая дестабилизацию мембран клеток, развитие цитолиза и фибринолиза. Происходит деструкция белков, липидов, тромбоцитов, усиливается активация системы комплемента и факторов свертывания крови, что может приводить к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, эндотоксического шока и острой полиорганной недостаточности.

Под влиянием цитокинов происходит нарушение процессов окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий с последующим нарастанием количества реактивных форм кислорода в митохондриях, которые индуцируют ПОЛ клеточных мембран, дегенерацию и некроз гепатоцитов, способствуя развитию воспалительной клеточной инфильтрации.

Запуск воспалительных реакций осуществляется через активацию фактора транскрипции — ядерный

транскрипционный фактор kB (NF-kB), ответственный за экспрессию генов целого ряда провоспалительных факторов (IL-1, -6, -8; TNF- α , внутриклеточная молекула адгезии-1 [ICAM-1], цитокин-индуцируемый хемоаттрактант нейтрофилов и др.) и ферментов (липоксигеназа, циклооксигеназа (iNOS)). Образующиеся в процессе ПОЛ малоновый альдегид и 4-гидроксиноненал связываются с белками гепатоцитов, создавая неоантигены, индуцирующие иммунный ответ, хемотаксис нейтрофилов и активацию звездчатых клеток печени. Кроме того, воспаление становится дополнительным источником реактивных форм кислорода в печени, усиливая окислительный стресс.

На сегодняшний день в эксперименте доказана взаимосвязь между бактериальным эндотоксином, воспалением и повреждением в печени, фиброгенезом. Малоновый альдегид увеличивает экспрессию мессенджера РНК для коллагена- α -1 в фибробластах. Продукты ПОЛ, TNF- α , IL-6, -8 приводят к некрозам гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации как в портальных трактах, так и дольках. Кроме того, происходит активация звездчатых клеток печени, высвобождающих трансформирующий фактор роста β (TGF β), который замедляет разрушение экстрацеллюлярного матрикса, увеличивая экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1), что приводит к стимуляции пролиферации звездчатых клеток печени и ингибирует их апоптоз. TGF β также является медиатором трансформации звездчатых клеток печени в миофибробластоподобные клетки, которые в большом количестве синтезируют компоненты внеклеточного матрикса, в том числе и коллаген I типа. Стимуляция звездчатых клеток печени сопровождается избыточной продукцией соединительной ткани с развитием фиброза, механического и воспалительного повреждения печеночных вен и развития перивенулярного фиброза. Конечным этапом патологического процесса является формирование цирроза печени, обусловленного обструкцией печеночных вен, ишемическими некрозами

и коллабированием печеночных долек, формированием соединительнотканых септ и, как следствие, цирроза печени (ЦП) [13, 14, 15].

Не вызывает сомнения и тот факт, что у больных с явлениями дисбиоза кишечника изменяется холесекреторная функция печени, обусловленная нарушением энтерогепатической циркуляции (ЭГЦ) желчных кислот и конъюгирующей способности печени. Желчные кислоты обладают бактерицидными свойствами, и, как показывают эксперименты, наличие желчных кислот в тонкой кишке крайне важно как для формирования состава симбиотной микрофлоры, так и для проявления ее ферментативной активности и устойчивости к антибиотикам.

Дефицит желчных кислот в кишечнике приводит к снижению бактерицидности желчи и избыточному бактериальному росту в кишечнике, нарушению гидролиза липидов, замедлению моторики билиарной системы и кишечника. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры сопровождается избыточной продукцией органических кислот, кишечного газа и этанола в результате микробного гидролиза компонентов пищи. Последнее сопровождается повышением осмолярности и снижением pH содержимого кишечника, а также бактериальной деконъюгацией желчных кислот и гидроксильрованием жирных кислот с активацией секреторной функции кишечного эпителия. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке приводит к снижению содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов, нарушению процессов пищеварения и всасывания в результате падения внутрикишечного уровня pH и разрушения ферментов микрофлорой, развитием структурных нарушений щеточной каймы энтероцитов при адгезии к слизистой оболочке кишки условно патогенных бактерий. В ряде случаев это сопровождается развитием воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника в результате прямого цитотоксического воздействия бактериальных эндо- и экзотоксинов, ферментов, компонентов бактериальных клеток или вследствие

антигенной стимуляции слизистой оболочки с формированием патологических иммунных механизмов.

В исследовании J. P. Pearson (1987) изучались процессы адаптации бифидобактерий в среде, обогащенной желчными кислотами. Появление устойчивости к желчи сопровождалось изменением профиля ферментов, например более чем 10-кратным нарастанием лактазной активности. Таким образом, контакт с желчными кислотами может способствовать лучшей адаптации *Bifidobacterium* к условиям ЖКТ и синергии с макроорганизмом. Желчные кислоты могут улучшать выживаемость бифидобактерий при более низком pH, усиливать устойчивость к самим желчным кислотам и повышать их сахаролитический потенциал [16].

Соли желчных кислот могут изменять чувствительность к антибиотикам у штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, способных к выживанию в желчи. Изучалась естественная и приобретенная устойчивость к различным антибактериальным средствам 37 штаммов *Lactobacillus* и 11 штаммов *Bifidobacterium* в присутствии желчи крупного рогатого скота (конъюгированных желчных кислот). Желчь не влияла на естественную устойчивость лактобацилл к метронидазолу, ванкомицину, ко-тримоксазолу, но приводила к восстановлению чувствительности к полимиксину В, аминогликозидам, стрептомицину. Сходные результаты получены в отношении бифидобактерий. Желчь повышала восприимчивость и к другим широко применяемым антибиотикам, в зависимости от штамма. Эти результаты, с одной стороны, могут влиять на создание препаратов пробиотиков, а с другой — на разработку путей восстановления чувствительности патогенных микробов к антибиотикам в присутствии желчи [17, 18, 19].

На основании вышеизложенных патогенетических механизмов развития НАЖБП в комплексном лечении данного заболевания важным является использование препаратов, восстанавливающих проницаемость кишечной стенки (борьба с эндотоксемией) и направленных на вос-

становление ЭГЦ желчных кислот (восстановление функциональных резервов печени и метаболических нарушений), наилучшим вариантом является использование ребамипида (ребагита) — уникального цитопротектора, восстанавливающего нормальную функцию кишечного барьера и способствующего снижению адгезии бактерий к слизистой оболочке пищеварительной трубки (конкурирует с бактериями за точки связывания со слизистой оболочкой), а также стимулирует активность циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), активируя самый синтез простагландинов E2 и I2 в слизистой оболочке ЖКТ. В свою очередь, простагландины E2 и I2 активизируют физиологическую защиту на трех уровнях слизистой ЖКТ: способствуют восстановлению слизистой оболочки кишечной стенки на макро- и микроуровне (эпителиальное действие), улучшают кровоток в подслизистом слое (постэпителиальная защита), повышают секрецию муцина и синтез гликопротеидов слизи (преэпителиальное действие).

В качестве препаратов, восстанавливающих ЭГЦ желчных кислот, применяют гепатопротекторы — урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), адеметионин, препараты артишока. УДХК обладает широким спектром позитивных эффектов, способствующих не только восстановлению печени (гепатопротективный, антиоксидантный, антихолестатический, антифибротический эффекты), но и метаболизма в целом (гипохолестеринемический, иммуномодулирующий, регулирующий апоптоз, антиканцерогенный эффекты). Результаты двух исследований, проведенных с использованием препарата УДХК Урсосан, демонстрируют его высокую эффективность и безопасность в комплексном лечении НАЖБП. Так, в исследовании РАКУРС показано, что применение Урсосана у пациентов с НАЖБП и выраженным атеросклерозом позволяет снизить дозу статинов и повысить контроль над уровнем холестерина, а также обеспечивает снижение уровня трансаминаз у пациентов с патологией печени, нуждающихся в терапии статинами [20]. В международной мультицен-

тровой неинтервенционной наблюдательной программе «УСПЕХ» (Урсосан как Средство Профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях неалкогольной жировой болезни печени) определено, что лечение Урсосаном в дозе 15 мг/кг массы тела приводит к улучшению состояния печени: уменьшает воспаление (статистически значимое снижение уровня АЛТ, АСТ, ГГТП), уменьшает стеатоз (уменьшение индекса FLI), предотвращает прогрессирование фиброза (отсутствие прогрессирования индекса NFS), а также улучшает показатели, определяющие риск сердечно-сосудистых осложнений (позитивно модулирует показатели липидного спектра, уменьшает толщину комплекса интима-медиа), в целом на 20 % снижает сердечно-сосудистые риски по модифицированной Фрамингемской шкале у пациентов высокого и очень высокого риска, в большей степени у пациентов российской популяции и женщин [21], то есть способствует предотвращению прогрессирования НАЖБП в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, а также обеспечивает профилактику развития или прогрессирования атеросклероза и уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений. Установлено положительное влияние УДХК на нормализацию микрофлоры толстого кишечника, в котором показано, что дисбиотические нарушения происходят на фоне снижения количественного и качественного соотношения тригидрооксихолевой и дигидрооксихолевой кислот, гликодезоксихолевой и гликохолевой кислот, тогда как после приема УДХК в дозе одной капсулы (250 мг) три раза в день в течение 28–30 дней количественное и качественное соотношение кислот восстанавливается, за счет чего и нормализуется микрофлора кишки [22].

В заключение следует заметить, что вопросы взаимосвязи НАЖБП, повышенной проницаемости кишечной стенки и нарушений микробиоты ЖКТ еще требуют подробного изучения, но необходимость восстановления защитного барьера слизистой ЖКТ,

коррекции микрофлоры, применения цитопротекторов и гепатопротекторов у данной категории пациентов не вызывает сомнения.

Список литературы

1. Bellentani S., Scaglioli F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease // *Dig Dis*. — 2010. — Vol. 28. — P. 155–161.
2. Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. / О. М. Драпкина, Д. С. Гацולהва, В. Т. Ивашкин // *Российские медицинские вести*. — 2010. — № 2. — с. 72–78.
3. Ota T., Takamura T., Kurihara S., Matsuzawa N., Kita et al. Insulin resistance accelerates a dietary model of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology* 2007. — Vol. — 132. — P. 282–293.
4. Бугаев А. О., Моевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2003; 3: 2–7.
5. Farhadi A., Gundlapalli S., Shaikh M. et al. Susceptibility to gut leakiness: a possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis // *Liver Int.* 2008; 28 (7): 1026–1033.
6. Чихачева Е., Тетерина Л., Селиверстов П., Добрица В., Радченко В. Нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени // *Врач*. 2012. — № 7. С. 34–39.
7. Vajro P., Paolella G., Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: their influences on obesity and obesity-related liver disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 56 (5): 461–468.
8. El Asmar R., Panigrahi P., Bamford P. et al. Host-dependent activation of the zonulin system is involved in the impairment of the gut barrier function following bacterial colonization // *Gastroenterology*. 2002; 123: 1607–1615.
9. Moreno-Navarrete J.M., Sabater M., Ortega F. et al. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance // *PLoS One*. 2012; 7: e37160.
10. Агафанова Н. А., Васильев И. В., Гусаимова Т. А., Иванов А. Н. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбактериоза кишечника. Роль пробиотиков в нормализации кишечной микрофлоры // *Русский медицинский журнал*. — 2008. — Т. 16. — № 6. — С. 396–402.
11. Cesaro C., Tiso A., Del. Prete A. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases // *Dig. Liver Dis.* — 2011. — Vol. 43 (6). — P. 431–438.
12. Rotter V., Nagaev I., Smith U. Interleukin — 6 Induces Insulin Resistance in 3T3—L1 Adipocytes and Is, Like interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor- α , Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin — resistant Subjects // *Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — N46. — P. 45777–45784.
13. Cai D., Yuan M., Frantz D. F. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — N2. — P. 183–190.
14. Iian Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis // *World J. Gastroenterol.* 2012. — Vol. 18 (21). — P. 2609–2618.
15. Sahai A., Malladi P., Melin-Aldana H. et al. Progress in understanding the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 41, N 1. — P. 204–206.
16. Pearson JP, Foster SN. Mucus glycoprotein content of human cholesterol gallstones. *Digestion*. 1987; 36: 132–140.
17. Eusufzai S. Bile acid malabsorption: mechanisms and treatment. *Dig Dis*. 1995 Sep–Oct; 13 (5): 312–21.
18. Балукова Е. В., Барышников Н. В., Белоусова Л. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // *Фарматека*. 2016. № 2 (315). С. 63–68.
19. Барышников Н. В., Фоминых Ю. А., Балукова Е. В., Успенский Ю. П. Дисбиоз кишечника — инфекция *Helicobacter pylori* — синдром раздраженного кишечника — метаболический синдром: что их объединяет? *Практическая медицина*. 2012. № 3 (58). С. 11–16.
20. С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, Л. Ю. Дроздова, О. В. Лерман, В. А. Невзорова, И. И. Резник, Г. В. Шавкута, Д. А. Яхонтов. Рабочая группа исследования РАКУРС. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и (или) желчевыводящих путей с помощью урсодесмоксиоловой кислоты. *Терапевтический архив*. — 2014. — № 12. С. 48–52.
21. Исследование «УСПЕХ: Урсосан® снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НАЖБП [электронный ресурс]. URL: ursosan.ru/arh/issledovanie-%C2%ABusrex%C2%BB-ursosan%C2%AE-snizhaet-risk-serdechno-sosudistykh-oslozhenij-u-pacientov-s-nazhbp/ (дата обращения 10.12.2019).
22. Селиверстов П. В. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки / П. В. Селиверстов, В. Г. Радченко, И. Г. Сафронова, С. И. Ситкин // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. — 2010. — № 2–3. — С. 15–18.

Для цитирования. Успенский Ю. П., Барышников Н. В., Балукова Е. В. Дисбиоз кишечника, повышение проницаемости кишечной стенки и неалкогольная жировая болезнь печени // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология»*. — 2019. — Т. 4. — 38 (413). — С. 48–53.





7-10 апреля 2020

ВДНХ ЭКСПО УФА

Медицинский форум



НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

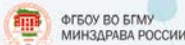
V юбилейная специализированная выставка



ОРГАНИЗАТОРЫ




НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА

www.nzrb.bvkexpo.ru

#неделяздоровьяврб #healthweek102 #медфорумуфа #медвыставкауфа

УРСОСАН® ФОРТЕ

БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

В форме таблеток в дозе **500 мг**

Помогает:

- ЗАЩИЩАТЬ ПЕЧЕНЬ
- ЗАБОТИТЬСЯ О СОСУДАХ*
- ОБЛЕГЧАТЬ СИМПТОМЫ РЕФЛЮКСА



Реклама
П N016302/01 от 26.02.2010

УРСОСАН® – препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей и билиарного рефлюкса.

Способствует комплексному подходу к лечению коморбидных пациентов с НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

УРСОСАН® – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

PRO.MED.CS
Praha a.s.

WWW.URSOSAN.RU

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ.

** GFK, 2017 г.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Л. Н. Костюченко



М. В. Костюченко

Метод биоимпедансометрии как способ оценки метаболизма при колоректальном раке и раке поджелудочной железы

Л. Н. Костюченко, проф., зав. лабораторией нутрицевтики¹

А. Д. Круглов, врач-онколог ЦАОП²

М. В. Костюченко, проф. кафедры медицины катастроф³

А. Э. Лычкова, зав. отделом по патентной и изобретательской работе¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

²ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», г. Южно-Сахалинск

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Method of bioimpedancemetry for assessing metabolism in colorectal cancer and pancreatic cancer

L.N. Kostyuchenko, A.D. Kruglov, M.V. Kostyuchenko, A.E. Lychkova

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, Moscow; Sakhalin Regional Oncology Center, Yuzhno-Sakhalinsk; Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow; Russia

Резюме

Метод биоимпедансометрии позволяет оценить применение комплекса оперативного и химиотерапевтического методов в сопровождении нутриционной поддержки. Пациенты с колоректальным раком нуждаются в различной насыщенности постоперационного нутритивного сопровождения в 90 % случаев, а также в динамическом оперативном контроле за коррегируемым нутритивным статусом. Векторный анализ биоимпедансограмм обеспечивает качественные показатели изменения мягких тканей, которые не зависят от размера тела (информацию о гидратации, эксикозе, о клеточной массе тела и целостности клеток). Исследование состава тела биоимпедансным методом позволяет выявить скрытую саркопению и персонализированно выбирать программы нутритивной коррекции, учитывающие динамику метаболических нарушений на уровне клетки.

Ключевые слова: биоимпедансометрия, колоректальный рак, рак поджелудочной железы.

Summary

The method of bioimpedance measurement allows to evaluate the use of a complex of surgical and chemotherapeutic methods accompanied by nutritional support. Patients with colorectal cancer need different saturation of postoperative nutritional support in 90 % of cases, as well as dynamic operational control of the corrected nutritional status. Vector analysis of bioimpedansograms provides qualitative indicators of soft tissue changes that do not depend on body size (information on hydration, exicosis, body cell mass and cell integrity). The study of body composition by bioimpedance method allows to reveal latent sarcopenia and to choose personalized nutritional correction programs that take into account the dynamics of metabolic disorders at the cell level.

Key words: bioelectrical impedance analysis, colorectal cancer, pancreatic cancer.

Введение

Методы оценки эффективности применения комплекса оперативного и химиотерапевтического методов в сопровождении нутриционной поддержки (оценка нутритивного статуса и химиотерапевтического воздействия, сроки послеоперационного восстановления, качество жизни после примененного лечения, оценка реабилитационного потенциала и др.) весьма трудоемки. Метод биоимпедансометрии позволяет в динамике наблюдать за состоянием состава тела пациента, отслеживать восстановление параметров тощей и жировой массы тела, прибавку в весе, степень коррекции водных разделов организма,

основного обмена и прогнозировать эффективность примененной тактики лечения [1, 2].

Методика не требует больших временных затрат, неинвазивна, легко переносится пациентами. Учитывая высокую распространенность колоректального рака (КРР) и иногда скрытые нутритивные нарушения, требующие быстрой диагностики и коррекции, применение соматометрии биоимпедансным путем оказывается актуальным. Патогенетические нарушения и возникающие адаптивные реакции ведут к изменению состава тела, что требует незамедлительной коррекции. Для успешного лечения требуется оценка его эффективности, в том

числе скрининговая, неинвазивная, быстро выполняемая [3, 4].

С 2000 года в международных клинических исследованиях стала использоваться новая методика оценки эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), рассмотренная в 2009 году. Опухоли оцениваются как измеряемые (20 мм или более при стандартном исследовании, 10 мм при использовании спиральной компьютерной томографии) либо неизмеряемые (меньше размеров, указанных выше). Определяют наибольший диаметр очагов поражения (до двух в одном органе или до пяти в различных органах) вместо критерия

Таблица 1

Оценка параметров биоимпедансометрии

REGIST 2000, при котором измерялось до пяти очагов одного органа и до 10 очагов в различных органах. Сумма диаметров до лечения рассматривается как базовый показатель и сравнивается с таковой после лечения.

Критерии эффективности химиотерапии по шкале RECIST

1) Полный эффект — исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 недель; 2) частичный эффект — уменьшение измеряемых очагов на 30% или более; 3) прогрессирование — увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированной за время наблюдения, или появление новых очагов; 4) стабилизация — нет уменьшения, достаточного для оценки, как частичный эффект, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование.

Для оценки эффективности комплексного лечения используются также различные критерии определения снижения токсичности при опухолях, в частности шкала токсичности по критериям NCI CTC при химиотерапии. Moertel *et al.* (1990) использует для оценки эффективности лечения КРР с использованием адъювантной химиотерапии такие общие показатели, как безрецидивная и общая выживаемость, и критерии эффективности нутриционного сопровождения. Ряд исследователей оценивают эффективность лечения опухолей на основании отслеживания динамики онкомаркеров, биохимических параметров, динамического адъювантного клинического наблюдения (качества жизни, инструментальных методов — ректороманоскопии в динамике, КТ и др.). Отдельно оценивают динамику восстановления нутриционного статуса различными методиками (метод расчета дефицитов нутриентов, электролитов, метод расчета потребностей, критерии алиментационно-волемического диагноза и др.).

Это обусловлено тем, что при использовании ХТ в комплексном лечении КРР мы ожидаем не только воздействия на опухоль, но и на метаболизм организма в целом, что необходимо отслеживать и вовремя корректировать. При адъювантной ХТ, как правило, меняются соотношения

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ: Оценка мышечного истощения и перераспределения водных разделов по данным БИМ

Прогностически неблагоприятные параметры

АКМ, ВВ и ОБ, ФУ:

ПЖ (головка ПЖ):

-АКМ - снижается в динамике,
-рост ВВ и ОБ – прогностически неблагоприятен,
-ФУ - растёт в динамике более 7,8 или падает ниже 4.

Толстая кишка (восходящий и сигмовидный отделы):

-АКМ - снижается в динамике,
-рост ВВ и ОБ – прогностически неблагоприятен,
-ФУ - растёт в динамике.

Толстая кишка (поперечно-ободочный отдел и rectum)

Данные требуют верификации

Fasc angle	Clinical characterization
< 4,4°	Significantly below normal
4,4°-5,4°	below normal
5,4°-7,8°	normal
> 7,8°	higher than increased values of the metabolic



Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. 8 495 324 30 39
www.monc.ru

компонентов внутренней среды. Таким образом, состав тела важен для выбора структуры корректирующей нутритивной терапии при различных состояниях организма. Существуют различные методы определения состава тела (прямые и не прямые): метод гидростатического взвешивания, метод разведения индикаторов, волюметрия, гидрометрия, денситометрия, воздушная плетизмография, нейтронный активационный анализ, разные виды томографии, двухэнергетическая рентгеновская рентгеновская абсорбциометрия и др. Биоимпедансный анализ — один из немногих возможных альтернатив более громоздким методам.

Материал и методы

Пациенты с онкопатологией ПЖ и КРР. Сопоставлялись характеристики метаболического статуса по алиментационно-волемическому диагнозу и параметры биоимпедансного анализа состава тела (БИМ), регистрируемые с помощью аппарата МЕДАСС-01.

Биоимпедансный анализ — это контактный метод измерения электрической проводимости биологических тканей, дающий возможность оценки определенного спектра физиологических и морфологических параметров организма. При биоимпедансном анализе измеряется активное и реактивное сопротивление сегментов тела человека на различных частотах. На этой основе

компьютерной программой рассчитываются характеристики состава тела: жировая, тощая, клеточная, скелетно-мышечная масса, активная клеточная масса, объем и распределение воды в организме по секторам, а также основной обмен (характеристика энергетического метаболизма организма), удельный основной обмен (частное от деления величины основного обмена на площадь поверхности тела, что характеризует интенсивность обмена у лиц различного телосложения) и фазовый угол, являющийся отношением активного и пассивного сопротивления в клетках организма и пр. Не останавливаясь на физическо-математическом обосновании метода биоимпедансометрии (оно представлено в монографии Д. Н. Николаева с соавт., 2009), отметим лишь, что пассивное сопротивление (относительно постоянное) обеспечивает мембрана клетки, активное (изменяющееся внутриклеточное содержимое) — жидкости организма. При этом использование методики биоимпедансометрии, тесным образом связанной с нутритивным метаболизмом, позволяет охарактеризовать состав тела на элементном, молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях. Автоматически рассчитываются как минимум жировая, клеточная, тощая масса тела, общая вода организма, внеклеточная и внутриклеточная вода организма (табл. 1).



Рисунок 1. Векторное представление параметров биоимпедансометрического определения состава тела.

Среди вычисляемых параметров особого внимания заслуживает фазовый угол. Он отражает соотношение между сопротивлением и емкостным сопротивлением ($\arctg$ соотношения емкостного сопротивления к сопротивлению, преобразованный в градусы).

Именно фазовый угол выражает как количество, так и качество мягких тканей, в связи с чем его используют в качестве показателя клеточной целостности клеточной мембраны. Активная клеточная масса (АКМ) характеризует объем свободных клеток, в которых не содержится жир, то есть позволяет оценить энергетический функциональный резерв. С помощью определения основного обмена удается понять, какое количество энергии затрачивает организм за сутки. Объем жидкости показывает, какое количество воды присутствует в организме в целом, а сопоставлением с объемом внеклеточной жидкости можно предположить скрытый отек и дефицит жировой массы.

Результаты исследований и обсуждение

При проведении биоимпедансных исследований (32 пациента, 12 мужчин и 20 женщин со средним возра-

том $68,0 \pm 12,3$ года) обращало на себя внимание, что ИМТ не всегда отражал истинную БЭН, оценка саркопении, по полученным на момент отчета данным, оказалась более информативной: параметры саркопении (ИММ, ТМТ) коррелировали как со стадией процесса, так и с балльной оценкой БЭН по критериям алиментационно-воле-мического диагноза. Данные измерений с помощью заложенной в прибор программы автоматической обработки можно вывести на экран в виде таблицы и схематического представления биоэлектрического векторного анализа.

При этом длина вектора показывает состояние гидратации, начиная от перегрузки жидкостью (снижение сопротивления тканей, короткий вектор) и заканчивая обезвоживанием организма (рост сопротивления, более длинный вектор). Это позволяет проводить коррекцию нутриционно-инфузионных программ индивидуально для каждого пациента.

Таблица 2
Метаболические характеристики групп пациентов, нуждающихся в различных программах нутриционной поддержки, оцененные с помощью БИМ и традиционными методиками

Первая группа		Вторая группа		Третья группа	
Глубина поражения нутритивного статуса по результатам БИМ	Верификация по клинико-биохимическим, расчетным и инструментальным параметрам	Глубина поражения нутритивного статуса по результатам БИМ	Верификация по клинико-биохимическим, расчетным и инструментальным параметрам	Глубина поражения нутритивного статуса по результатам БИМ	Верификация по клинико-биохимическим, расчетным и инструментальным параметрам
1. Жировая ткань, кг ↓	1. Снижение ЖЕЛ и резервов дыхания ниже 60% как прогностический фактор сложного послеоперационного периода	1. Жировая ткань, кг ↓	Дефицит жидкости в тканевом секторе	1. Жировая ткань, кг ↓↓	Синдром кишечной недостаточности, в ряде случаев наличие стом
2. Тошная масса тела, кг N	2. Вторичный иммунодефицит различной степени выраженности	2. Тошная масса тела, кг ↓	Дефицит циркулирующих калия, магния, цинка	2. Тошная масса тела, кг ↓	Молекулярные маркеры (повышенный липолиз, повышенный катаболизм мышечного белка при сниженном его синтезе в мышцах)
3. Активная клеточная масса, кг N	3. Снижение ФВ сердца 3–8 баллов по APACHE	3. Активная клеточная масса, кг ↓	Снижение общей липидной массы	3. Активная клеточная масса, кг ↓↓	Шкала Карновского — 40 и менее, АВД более 33 (чаще 42)
4. Скелетно-мышечная масса, кг N	4. Нутриционная недостаточность до 10 баллов	4. Скелетно-мышечная масса, кг ↓	Снижение соматического белка	4. Скелетно-мышечная масса, кг ↓	Эндотоксикоз (может быть 1-й, 2-й или 3-й степени, чаще 2-й)
5. Удельный основной обмен, ккал/м ² /сут. ↑	5. Нутриционный риск низкий или средний	5. Удельный основной обмен, ккал/м ² /сут. ↑	Интоксикационный синдром (степень интоксикации, как правило, средняя)	5. Удельный основной обмен, ккал/м ² /сут.	Потребности — 78–84 г/сут. белка
6. Общая жидкость, кг N	6. Потребности — 90 г/сут. белка, энергопотребности 2500–2600 ккал/сут.	6. Общая жидкость, кг N	Интоксикационный синдром (степень интоксикации, как правило, средняя)	6. Общая жидкость, кг ↑	Энергопотребности — 1700–2000 ккал/сут.
7. Внеклеточная жидкость, кг N	7. Дефицит липидов ткани незначительный	7. Внеклеточная жидкость, кг ↑	Печеночно-почечная дисфункция	7. Внеклеточная жидкость, кг ↑	Печеночно-почечная дисфункция различной выраженности
8. Фазовый угол ↓	8. Дефицит циркулирующего белка, невыраженный дефицит соматических белков	8. Фазовый угол ↓	8–9 баллов по APACHE	8. Фазовый угол ↓↓	Дефицит жидкости
	9. Интоксикация		Потребности в белке — 110–120 г/сутки		Снижение соматического белка, висцерального
	10. Шкала Карновского менее 40 баллов		Энергопотребности 3500–4000 ккал/сут.		Снижение общих липидов
	11. Стадия процесса — 1–3		Нарушение активности кишечной микробиоты		Дефицит железа, калия
	12. ПИФ и АСФ практически не определяются		Угнетение пищеварительно-транспортной функции		12 и более баллов по APACHE
			Шкала Карновского — более 50		
			Молекулярные маркеры (ПИФ высокий, АСФ в норме)		

Изменения метаболизма у пациентов с КРР при НП после ХТ (сравнительная оценка эффективности лечебных технологий)

Показания для ХТ при КРР:

- рак толстой кишки, стадия III (TxN1–2);
- рак толстой кишки, стадия IIB (T4N0);
- рак толстой кишки, стадия IIA (T3) с неблагоприятными особенностями — перитуморальной лимфоваскулярной инвазией, неадекватным количеством исследованных лимфоузлов, низкой дифференцировкой;
- рак прямой кишки, стадия II (u/T3–4N0) и III (u/pTxN1–2);
- рак прямой кишки, стадия T2 после трансанального местного иссечения.

При раке ободочной кишки и ректосигмоидного соединения в соответствии с рекомендациями RUSCO адьювантная ХТ рекомендуется пациентам с pT4N0 или pT1–4N+, а также может рекомендоваться с pT3N0M0 с факторами негативного прогноза и с учетом уровня микросателлитной нестабильности (MSI).

Нами были выделены три группы пациентов по критериям алиментационно-волемического диагноза: 1) получавшие только хирургическое лечение; 2) получавшие комбинированную хирургическую помощь и химиотерапию; 3) подлежащие только паллиативной помощи. Все они требовали различных нутриционных программ сопровождения.

При этом у всех изменения нутриционного метаболизма при КРР, по данным БИМ, и их верификация, в соответствии с алиментационно-волемическим диагнозом (табл. 2), зависели как от локализации процесса в различных участках толстой кишки и объема резекции (первая группа пациентов), так и от стадирования.

Стадийность патологии отражалась главным образом на функции печени как лимитирующего синтеза белка и дезинтоксикационного органа (по данным АСТ/АЛТ, ГГТП, дефицитов циркулирующего альбумина, протеина, оценки тяжести эндотоксикоза по Чернову, гематологических индексов интоксикации Кребса, Гар-

Таблица 3
Биоимпедансные критерии оценки состава тела и нутриционный статус по критериям алиментационно-волемического диагноза (АВД)

Стадия рака ПЖ	До нутритивной поддержки		
	Нутриционный статус по АВД (баллы)	Параметры биоимпедансного исследования (МЕДАСС)	Нутриционный риск по NRI
Неметастатический рак			
T2N0M0	30–28	ФУ 5,8 ОО 1630 BB 101	83,5 < NRI < 97,5
Метастатический рак			
T3N1M1	33–36	ФУ 5,4 ОО 1687 BB 118	83,5 < NRI < 97,3
T4N0M1	32–42	ФУ 4,9 ОО 1789 BB 121	NRI < 83,3

кави и ИЛСОЭ), на наличие и степень выраженности кахексии (прекахексия, кахексия, рефрактерная кахексия). Характеристика нутриционного статуса и молекулярного метаболизма по биоимпедансной методике у пациентов в различных стадиях опухолевого процесса приведена в табл. 3 и 4.

Следует отметить, что в ряде случаев изменения массы тела и других внешних признаков нутриционной недостаточности могли не страдать, а нарушения нутритивного статуса выражались только в изменении соотношений компонентов тела (ТМТ, ЖМТ, водно-электролитных сдвигах в тканях организма и др.) (рис. 2).

Распределение общей и внеклеточной воды при тяжелых стадиях онкопроцесса при наблюдении в динамике выявило его прогностическую ценность. При перераспределении воды, когда экстрацеллюлярная жидкость нарастала, это могло маски-

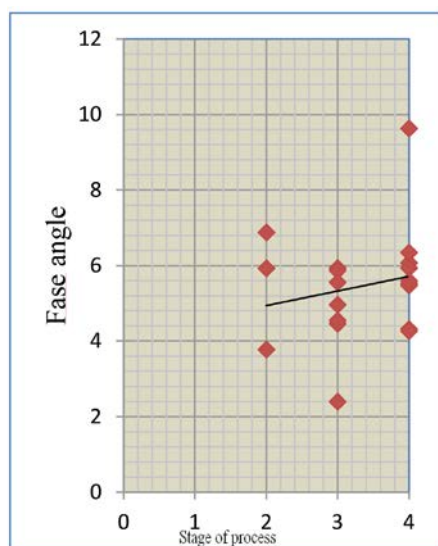
ровать снижение тощей массы тела (рис. 3), что следовало учитывать при нутриционном сопровождении химиотерапевтического этапа лечения, проводя персонализированный выбор нутриционных программ. При этом состояние пациента сопровождалось нарастающей саркопенией.

Так как в зависимости от объема и уровня резекции нутриционные нарушения имели свою специфику, предложенная нами на основе оценки критериев нутритивного статуса классификация нутриционных нарушений была дополнена обязательной биоимпедансной оценкой состава тела.

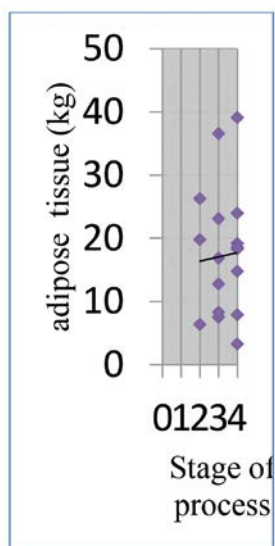
Таким образом, данные БИМ позволяют провести скрининг и динамическое наблюдение за нутритивным статусом неинвазивным методом в рапид-режиме, что в последующем, если пациент находится не в реанимационном отделении, нутритивный статус уточняется по клинико-ла-

Таблица 4
Стадирование опухолей по клиническим наблюдениям

The staging of tumors in our clinical observations							
The cancer staging of pancreatic head	Up to nutritive support			The cancer staging of pancreatic head	After nutritive support		
	Nutritional status by AVD (points)	Nutritional status by bioimpedance (points)	Nutritional risk with NRI		Nutritional status by AVD (points)	Nutritional status by bioimpedance (points)	Nutritional risk with NRI
non-metastatic cancer							
T2N0M0	30-33	Phase angle 5,8 basic meta-biom 2630 Extracel fluid 101	83,5 < NRI < 97,5	T2N0M0	29-27	Phase angle 6,0 basic meta-biom 2530 Extracel fluid 99	83,5 < NRI < 90,4
metastatic cancer							
T3N1M1	33-36	Phase angle 5,4 basic meta-biom 2687 Extracel fluid 118	83,5 < NRI < 97,3	T3N1M1	30-34	Phase angle 5,7 basic meta-biom 2587 Extracel fluid 105	83,5 < NRI < 95,3
T4N0M1	32-42	Phase angle 4,9 basic meta-biom 1789 Extracel fluid 121	NRI < 83,3	T4N0M1	32-39	Phase angle 5,1 basic meta-biom 1710 Extracel fluid 116	NRI < 83,3



The correlation between the stage of the process and the phase angle



Correlation between the process stage and the amount of adipose tissue

Рисунок 2. Корреляции между стадией процесса, фазовым углом и жировой массой тела (по данным активной клеточной массы) при биоимпедансометрии.

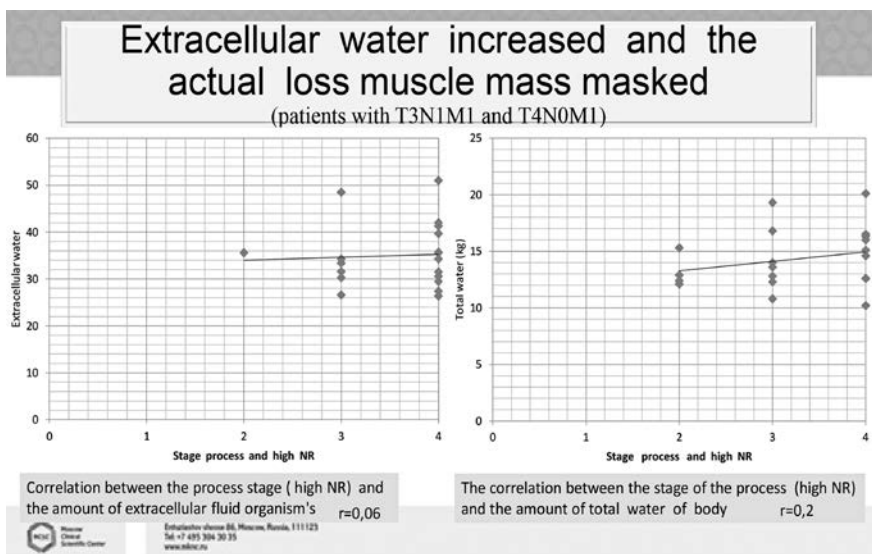


Рисунок 3. Рост экстрацеллюлярной жидкости может маскировать потерю мышечной массы тела.

бораторным и инструментальным методикам оценки метаболических нарушений (раз в 8–10 дней). БИМ целесообразно выполнять раз в 3 дня. При этом использование методики биоимпедансометрии, тесным образом связанной с нутритивным метаболизмом, позволяет охарактеризовать состав тела на элементном, молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях. Автоматически рассчитываются, как минимум, жировая, клеточная и тощая масса тела,

общая вода организма, внеклеточная и внутриклеточная вода организма. Среди вычисляемых параметров особого внимания заслуживает фазовый угол. Он отражает соотношение между сопротивлением и емкостным сопротивлением ($\arctg$ соотношения емкостного сопротивления к сопротивлению, преобразованный в градусы). Именно фазовый угол выражает как количество, так и качество мягких тканей, в связи с чем его используют в роли показателя целостности клеточной

мембраны. Активная клеточная масса (АКМ) характеризует объем свободных клеток, в которых не содержится жир, то есть позволяет оценить энергетический функциональный резерв. С помощью определения основного обмена удастся понять, какое количество энергии затрачивает организм за сутки. Объем жидкости показывает, какое количество воды присутствует в организме в целом, а сопоставление с объемом внеклеточной жидкости дает возможность предположить скрытый отек и дефицит жировой массы.

Заключение

Биоимпедансный анализ — одна из немногих возможных альтернатив более громоздким (хотя и более глубоким) методам оценки эффективности комплексной терапии КРР при наблюдении за пациентом и его нутритивным статусом в динамике.

Пациенты с КРР нуждаются в различной насыщенности постоперационного нутритивного сопровождения в 90 % случаев, а также в динамическом оперативном контроле за корригируемым нутритивным статусом.

Векторный анализ биоимпедансограмм обеспечивает качественные показатели изменения мягких тканей, которые не зависят от размера тела (информацию о гидратации, эксикозе, о клеточной массе тела и целостности клеток).

Исследование состава тела биоимпедансным методом позволяет выявить скрытую саркопению и персонализированно выбирать программы нутритивной коррекции, учитывающие динамику метаболических нарушений на уровне клеток.

Список литературы

1. Д. В. Николаев, А. В. Смирнов, И. Г. Бобринская, С. Г. Руднев. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Москва, Наука, 2009.
2. Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта // под редакцией Костюченко Л. Н. Москва, 2018.
3. Gupta D et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. — Br. J. Nutr. 2004, 92: 957–96.
4. Kostyuchenko L. N., Kuzmina T. N., Dobrovol'skaya N. Y., Kruglov A. D., Lychkova A. E. Nutritional support in the structure of the interdisciplinary approach in the combined treatment of pancreatic cancer. — Material. — IASGO. — 9–12 sept., 2018.

Для цитирования. Костюченко Л. Н., Круглов А. Д., Костюченко М. В., Лычкова А. Э. Метод биоимпедансометрии как способ оценки метаболизма при колоректальном раке и раке поджелудочной железы // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 4. — 38 (413). — С. 54–58



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА-ЯРМАКА

МЕДИЦИНА РЕАБИЛИТАЦИЯ ДОСТУПНАЯ СРЕДА ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

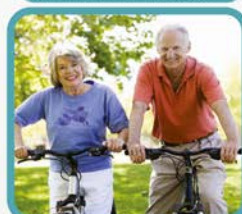
ТЕМАТИЧЕСКИЕ РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВКИ:

- Медицинские учреждения, НИИ, учебные заведения
- Фармацевтическая продукция
- Стоматология
- Медицинское оборудование, медикаменты, расходные материалы
- Реабилитационное оборудование, средства реабилитации
- Протезно-ортопедические вспомогательные средства
- Инновационные медицинские технологии
- Косметология. Здоровье и красота
- Биологически активные добавки, натуральные продукты

● ВХОД СВОБОДНЫЙ ● КОНСУЛЬТАЦИИ БЕСПЛАТНЫЕ

12-14
февраля
2020 г.

НОВОКУЗНЕЦК



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
ВК "Кузбасская ярмарка",
ул. Автотранспортная, 51
8-800-500-40-42 (звонок бесплатный)
e-mail: nauka@kuzbass-fair.ru
www.kuzbass-fair.ru

300 ЛЕТ
КУЗБАСС



ВСЕРОССИЙСКИЙ ОТКРЫТЫЙ КОНКУРС
ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

23 АПРЕЛЯ ПЛАТИНОВАЯ УНЦИЯ 2019

Голосование первого этапа пройдет в период
С 9 декабря 2019 по 14 февраля 2020 года

Все подробности на сайте
www.uncia.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
ПАРТНЕР:

bionika media

КОНТРОЛЬ СООТВЕТСТВИЯ
ПРОЦЕДУРЫ ПРОВЕДЕНИЯ
ГОЛОСОВАНИЯ РЕГЛАМЕНТУ
КОНКУРСА ОСУЩЕСТВЛЯЕТ:

EY
Совершенство Бизнес,
улучшаем мир

ИНФОРМАЦИОННЫЕ
ПАРТНЕРЫ:

Да Сигна

Здоровье

ФАРМВЕСТНИК ТВ

первостольник

МЕДВЕСТНИК

Аптеки

ROMART

АПТЕКАРЬ

АЛГОРИТМЫ ВЫБОРА
АПТЕЧНЫХ ТОВАРОВ

Аптечный союз

NEO ФАРМАЦИЯ

PRO ita

ИЮДНЕТ

iVrach.com

Организационный комитет:

IQVIA

Исполнительная дирекция конкурса:

123317, МОСКВА, ПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, 6/2,
БАШНЯ «ИМПЕРИЯ», +7(495) 775-73-65 ДОБ. 35645,
+7(495) 786-25-43 ДОБ. 667
ФАКС: +7(495) 334-22-55. E-MAIL: INFO@UNCIA.RU

Организаторы
церемонии награждения:

RX CODE

СООП

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Медицинский алфавит

Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ Спецвыпуски: «Дерматология», «Ревматология в общей врачебной практике», «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Платательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.



В рамках направления:
«Внедрение новых медицинских технологий,
методик лечения и профилактики заболеваний
в практическое здравоохранение»



XVI Московский городской съезд эндокринологов **3-5 апреля 2020** **Эндокринология столицы 2020**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XVI Московского городского Съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2020», который состоится 3-5 апреля 2020 г. в здании Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Патронат

Московская ассоциация эндокринологов

Медицинская секция МООИ «Московская диабетическая ассоциация»

ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

В программе Съезда доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений; заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; персонализации терапевтической тактики; перспективам развития городской эндокринологической службы.

В мероприятиях XV Московского городского Съезда эндокринологов (29 – 31 марта 2019 г.) участвовало более 1 500 специалистов и 1200 online-слушателей из разных регионов России и стран ближнего и дальнего зарубежья. В выставочной экспозиции Съезда были представлены 27 компаний, информационную поддержку оказывали 17 изданий и электронных средств массовой информации.

В 2020 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к Съезду и его тематике. В работе Съезда предполагается участие около 1 600 медицинских специалистов и 1 500 online-участников.

В рамках Съезда будет организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

Организована Online - трансляция заседаний Съезда

подробная информация на сайте www.imfd.ru

Организатор мероприятия

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес проведения: г. Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Посещение заседаний Съезда по пригласительным билетам.

Ждем Вас и желаем успешной работы!

Организатор

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцеская, дом 25, корп. 1

Тел./факс: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27

E-mail: info@imfd.ru

www.imfd.ru



УРСОДЕЗ®

Лечение и защита печени!

250 мг

№40, 50, 100, 120

500 мг

№30



РАБЕПРАЗОЛ-С3

10 мг

№ 14, 28

20 мг

№ 14, 28

Наслаждайся любимой едой без изжоги!

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания, перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом

Северная
ЗВЕЗДА 
www.ns03.ru