

Серии научно-практических рецензируемых журналов

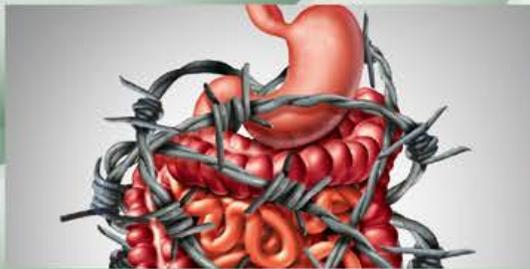


Медицинский АЛФАВИТ № 17 / 2020



MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая (2) ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



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

УРСОСАН® ФОРТЕ

БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

В форме таблеток в дозе 500 мг



Помогает:

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



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.

** Prindex «Мониторинг назначений ЛП» 2019

П. N016302/01 от 26.02.2010
Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Серии журналов для специалистов № 17 (431)
Серия «Практическая гастроэнтерология» (2)

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

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфмед»
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, г. Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, оф. 804 А, Б
Главный редактор журнала
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Амхадова Малкан 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.
Малеев 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,
теле-, радиовещания 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 рекламо-
датель. За достоверность сведений, изложенных в статье,
ответственность несет автор.

Подписан в печать 20 июля 2020 года.

Содержание

- 5 Синдром желтухи у пациента с алкогольной болезнью печени в терапевтической практике**
А. Л. Верткин, Ю. В. Седякина, Е. Г. Силина, М. М. Шамуилова, Е. И. Вовк
 - 11 Изжога и запор у больных с избыточной массой тела**
Н. В. Барышникова, Я. В. Соусова, А. С. Иванова
 - 15 Детоксикационная алиментация паллиативных больных онкологического профиля**
Л. Н. Костюченко
 - 26 Диагностические возможности методов исследования при остром деструктивном панкреатите**
А. В. Мамошин, А. В. Борсуков, Ю. В. Иванов
 - 31 Гормональная активность скелетной мускулатуры и неалкогольная жировая болезнь печени**
Е. И. Сас, В. А. Барнакова
 - 36 Патологическая анатомия тиреотоксической печени**
Н. Ю. Орлинская, А. Б. Эльканова
 - 39 Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование: перспективное направление в диагностике хронических вирусных гепатитов**
А. В. Тиханкова, А. В. Борсуков, А. О. Буеверов, Т. С. Безменова
 - 44 Важность определения нутриционного риска в неoadъювантном периоде у пациентов с онкопатологией поджелудочной железы**
Л. Н. Костюченко, А. Э. Лычкова, Т. А. Васина
 - 49 Новые возможности коррекции дислипидемии у пациентов с диффузными изменениями печени и холестериозом желчного пузыря**
Ю. В. Коковина, Я. В. Симины
 - 54 Диагностика хеликобактериоза: проблемы и перспективы**
А. С. Молостова, Н. С. Гладышев, А. В. Сварваль, Р. С. Ферман, А. Б. Карасева, Н. С. Лавренова, В. А. Кащенко, С. А. Варзин, Е. И. Ермоленко
 - 60 Подписка**
- ## Contents
- 5 Jaundice syndrome in patient with alcoholic liver disease in therapeutic practice**
A. L. Vertkin, Yu. V. Sedyakina, E. G. Silina, M. M. Shamuilova, E. I. Vovk
 - 11 Heartburn and constipation in overweight patients**
N. V. Baryshnikova, Ya. V. Sousova, A. S. Ivanova
 - 15 Detoxification alimentation of palliative cancer patients**
L. N. Kostyuchenko
 - 26 Diagnostic possibilities of investigation methods in acute destructive pancreatitis**
A. V. Mamoshin, A. V. Borsukov, Yu. V. Ivanov
 - 31 Skeletal muscle hormone activity and non-alcoholic fatty liver disease**
E. I. Sas, V. A. Barnakova
 - 36 Pathological anatomy of thyrotoxic liver**
N. Yu. Orinskaya, A. B. Elkanova
 - 39 Contrast-enhanced ultrasound in liver diseases: promising direction in gastroenterology**
A. V. Tikhankova, A. V. Borsukov, A. O. Buyeverov, T. S. Bezmenova
 - 44 Importance of determining nutritional risk in neoadjuvant period in patients with pancreatic cancer**
L. N. Kostyuchenko, A. E. Lychkova, T. A. Vasina
 - 49 New possibilities for dyslipidemia correction in patients with diffuse liver changes and gallbladder cholesterosis**
Yu. V. Kokovina, Ya. V. Siminko
 - 54 Diagnosis of helicobacter pylori infection: problems and prospects**
A. S. Molostova, N. S. Gladyshev, A. V. Svarval, R. S. Ferman, A. B. Karasyova, N. S. Lavrenova, V. A. Kashchenko, S. A. Varzin, E. I. Yermolenko
 - 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 Центральному федеральному округу, 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 государственной медицинской академии»

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 L. 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

Журнал «**Медицинский алфавит**» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования в точном соответствии с образцом.

Для цитирования: Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Львова Н.В., Легкова К.С., Гордиенко Е.С., Проценко О.А., Магомедрасулова А.В., Шапошникова О.Ф. Билиарная дисфункция (в свете рекомендаций Рим-IV): диагностика, лечение. *Медицинский алфавит*. 2020; (10): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>

For citation: Minushkin O.N., Maslovsky L.V., Lvova N.V., Legkova K.S., Gordienko E.S., Protsenko O.A., Magomedrasulova A.V., Shaposhnikova O.F. Biliary dysfunction (according to recommendations of Rome IV): diagnosis, treatment. *Medical alphabet*. 2020; (10): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-5-10>

Синдром желтухи у пациента с алкогольной болезнью печени в терапевтической практике

А. Л. Верткин, д.м. н, проф.
Ю. В. Седякина, к.м.н., доцент
Е. Г. Силина, к.м.н., доцент
М. М. Шамуилова, д.м.н., проф.
Е. И. Вовк, к.м.н., доцент

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Jaundice syndrome in patient with alcoholic liver disease in therapeutic practice

A.L. Vertkin, Yu.V. Sedyakina, E.G. Silina, M.M. Shamuilova, E.I. Vovk

Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

При заболеваниях печени синдром желтухи является одним из самых часто встречающихся. Практическому врачу крайне важно заподозрить и выявить этот синдром на ранних стадиях заболевания, а также решить, в какой из стационаров госпитализировать пациента – инфекционный, хирургический или терапевтический. Выявление синдрома желтухи при первичном осмотре, как правило, не требует у терапевта дополнительных методов исследования, а наиболее часто встречающейся патологией, сопровождающей синдром желтухи, является алкогольная болезнь печени.

Ключевые слова: синдром желтухи, цирроз печени, алкогольная поливисцеропатия, алкогольная болезнь печени, хроническая алкогольная интоксикация.

Summary

With liver diseases, jaundice syndrome is one of the most common. It is extremely important for the doctor to suspect and identify this syndrome in the early stages of the disease, as well as decide which hospital to hospitalize the patient: infectious, surgical or therapeutic. The detection of jaundice syndrome during the initial examination, as a rule, does not require therapeutic additional research methods, but a common pathology accompanied by jaundice syndrome is an alcoholic liver disease.

Key words: jaundice syndrome, cirrhosis of the liver, alcoholic polyvisceropathy, alcoholic liver disease, chronic alcohol intoxication.

Желтуха (лат. *icterus*) – синдром, характеризующийся желтой окраской кожи, слизистых оболочек и склер, изменением окраски секретов и экскретов вследствие увеличения в крови содержания билирубина, связанного с нарушением пигментного обмена (обмена билирубина) [1].

Ретроспективное исследование более 700 человек показало, что большинство (55%) случаев острой желтухи у взрослых вызваны внутрипеченочными расстройствами, включая вирусный гепатит, алкогольное заболевание печени и лекарственное повреждение печени [1]. Остальные 45% случаев острой желтухи являются внепеченочными и включают желчнокаменную болезнь, гемолиз и злокачественные новообразования.

Видимое на глаз желтушное окрашивание наблюдается при повышении билирубина свыше 35 ммоль/л [2]. Термины «прямой» и «непрямой» билирубин получили названия исходя из результатов химической реакции билирубина с диазореактивом Эрлиха

(реакция ван ден Берга). Связанный билирубин, являясь водорастворимым, реагирует с реактивом напрямую и выпадает в осадок без добавления дополнительных реагентов, а несвязанный (жирорастворимый) требует добавочных реагентов и реагирует не прямо и не образует в пробирке осадок [3].

Интенсивность синдрома желтухи зависит от кровоснабжения органов или ткани, в клинической практике первично выявляется желтое окрашивание склер, затем кожных покровов, при длительном течении синдрома желтухи происходит окисление билирубина в биливердин – цвет кожных покров приобретает интенсивный желто-зеленый цвет, таким образом, по цвету кожных покровов у пациента можно предположить длительность синдрома желтухи [4–6].

При заболевании печени синдром желтухи является одним из самых часто встречающихся синдромов, но практическому врачу необходимо заподозрить и выявить на ранних

стадиях заболевания этот синдром и решить, куда госпитализировать пациента – в инфекционную больницу, хирургический или терапевтический стационар. Выявление синдрома желтухи, как правило, не требует на первичном осмотре у терапевта дополнительных методов исследования, достаточно увидеть желтушное окрашивание склер, уздечки языка и кожных покровов.

Желтуха бывает: надпеченочная (гемолитическая) – характеризуется повышением и возникает за счет повышенной продукции билирубина главным образом в связи с усилением распада эритроцитов и реже при нарушении плазменного транспорта билирубина; печеночная (паренхиматозная, печеночноклеточная) – характеризуются повышением и возникает за счет нарушения захвата, конъюгации и экскреции билирубина гепатоцитами; подпеченочная (механическая) – характеризуется повышением и возникает за счет осложения патологических процессов,



Рисунок 1. Портальная гипертензия у пациента с синдромом желтухи.



Рисунок 2. Телеангиэктазия (сосудистые звездочки).



Рисунок 3. Асцит, расширенные вены на передней стенке живота.

нарушающих отток желчи на различных уровнях желчевыводящих протоков [2, 6, 7].

Синдром желтухи часто протекает вместе с синдромом холестаза, который характеризуется уменьшением поступления желчи в двенадцатиперстную кишку из-за нарушения ее образования, экскреции или выведения. Холестаз разделяется на внутрипеченочный и внепеченоч-

ный. Внутрипеченочный холестаз, в свою очередь, делится на обструктивный и необструктивный. Обструктивный холестаз возникает вследствие органических (кисты, опухоли, абсцессы и др.), инфильтративных (стеатоз и др.) и диссеминированных изменений печени (туберкулез и др.), воспалительной пролиферации желчных протоков (холангит и др.). Необструктивный холестаз возникает вследствие приобретенных болезней печени (алкоголь, хронические гепатиты и циррозы печени, застойная сердечная недостаточность и др) и врожденных болезней накопления печени. Внепеченочный холестаз связан с нарушением оттока желчи, обусловленным механическими факторами [6, 8].

При гемолитической желтухе повышен уровень билирубина за счет непрямого, при этом ферменты цитолиза и холестаза остаются в норме; паренхиматозная желтуха сопровождается повышением билирубина за счет прямого и непрямого, повышение уровня ЩФ, АСТ и АЛТ; при механической – повышение билирубина за счет прямого, уровень ЩФ повышен, АСТ и АЛТ в норме, обесцвеченный кал и моча цвета пива.

Диагностика болезни печени при алкогольной поливисцеропатии заключается в тщательном сборе анамнеза – выяснении длительности алкогольного анамнеза, запоев; как правило, пациент безработный или нет семьи, а также имеется семейный анамнез – родители злоупотребляли алкоголем.

Объективно обращают на себя внимание *Habitus alcoholica*, запах алкоголя, ринофима, неопрятный вид, татуировки, множественные следы бытовых травм (переломы ребер, рубцы, следы ожогов, отморожений, ссадины на коже кистей рук, передней поверхности голени, лице), могут быть психоневрологические нарушения как проявления энцефалопатии (неадекватное поведение, дезориентация во времени и пространстве), тремор рук, языка, отсутствие зубов, сосудистые звездочки, печеночные ладони, эндокринные нарушения (снижение либидо и потенции у мужчин, дис-

менорея у женщин), гинекомастия и женский тип оволосения у мужчин, выпадение волос, асцит, расширенные вены на передней стенке живота, печеночный запах (*fetor hepaticus*) (рис. 1, 2, 3) [5, 8, 9–11].

При симптомах, которые относятся к «красным флагам» (нарушения сознания, хлопающий тремор, боли в области правого подреберья, быстрое и немотивированное снижение веса, анемия, лихорадка и синдром желтухи), показана немедленная госпитализация в стационар.

Врач общей практики должен оценить клиническую картину пациента с синдромом желтухи и ответить на вопросы:

1. какого вида желтуха?
2. какова причина желтухи?
3. если желтуха связана с патологией печени, то это острое поражение или обострение хронического заболевания печени?
4. есть ли печеночная недостаточность?

Необходимо оценить факторы, настораживающие в отношении возможного злоупотребления алкоголем (по J. Chik *et al.*, 2007): социальные – дисгармония и насилие в семье, недостаточное внимание к детям, криминальное поведение (вождение автомобиля в нетрезвом виде, хулиганство, мелкое воровство и др.), ложные звонки в экстренные службы (пожарную службу, скорую помощь и др.), беспорядочные половые связи, финансовые проблемы; факторы, связанные с трудовой деятельностью – повторные прогулы (особенно до и после выходных дней), снижение производительности труда, несчастные случаи на производстве, частая смена места работы; психиатрические – амнезия, нарушения памяти, деменция, агрессия, эмоциональное возбуждение, склонность к депрессиям, патологическая ревнивость, галлюцинации, неэффективность психотропной терапии при ее проведении по другим показаниям, эпизоды членовредительства; медицинские – множественные алкогольные эксцессы, сопровождающиеся травмами головы, желудочно-кишечные кровотечения, диарея и симп-

томы мальабсорбции, острый или хронический панкреатит, патология печени с изменением биохимических показателей, сердечная аритмия, артериальная гипертензия и нарушения мозгового кровообращения, периферическая нейропатия, мозжечковая атаксия, импотенция и (или) снижение либидо, абстинентный синдром, начиная со среднего возраста, острая и хроническая миопатия, необъяснимое бесплодие.

Для выявления алкогольной зависимости также широко используются различные тесты, один из них – AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), разработанный в 1989 году рабочей группой ВОЗ и созданный для раннего выявления пациентов группы риска и злоупотребляющих алкоголем.

AUDIT состоит из 10 вопросов: вопросы 1–3 касаются потребления алкоголя, вопросы 4–6 – алкогольной зависимости, а в вопросах 7–10 рассматриваются связанные с алкоголем проблемы. Число баллов, у женщин – 7, у мужчин – 8 и более, указывает на высокую вероятность злоупотребления алкоголем. Двадцать и более баллов указывает на возможную алкогольную зависимость и необходимость специализированного лечения.

Тест CAGE широко используется докторами различных специальностей, также в комплексе с другими методами, его следует считать положительным при наличии всех четырех утвердительных ответов на вопросы:

1. тяжело ли вам отказаться от алкоголя?
2. раздражает ли вас, когда окружающие критикуют прием вами алкоголя?
3. ощущаете ли вы чувство вины в связи с приемом алкоголя?
4. есть ли у вас необходимость похмелиться?

Для оценки объективных физических признаков хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) используют модифицированный тест «Сетка LeGo», состоящий из физических признаков ХАИ, однако специфичных физических признаков для злоупотребления алкоголем не выявлено, поэтому наибольшая специфич-

AUDIT – тест для оценки потребления алкоголя

Один единица алкоголя – 10 г чистого, или абсолютного, алкоголя.

2,1 единицы 500 мл 5,3% алкоголя
1,1 единицы 120 мл 12% алкоголя
1,3 единицы 40 мл 40% алкоголя
1,8 единицы 500 мл 4,5% алкоголя

AUDIT-C (сокращенная версия AUDIT)

Вопросы	0	1	2	3	4	Всего Баллы
1. Как часто вы употребляете алкоголь в стандартные дни (не в выходные и праздники)?	Никогда	Практически каждый день	2-4 раза в неделю	2-3 раза в неделю	4 раза в неделю или чаще	
2. Сколько единиц алкоголя вы обычно выпиваете за раз? (Включая напитки, содержащие алкогольные напитки, коктейли (франк) и напитки (Р) в 0,789 = алкоголь единицы алкоголя; Могут быть 0,5 л пива в 5,2 крепости и градусная в 0,388 = 1,1 единицы алкоголя.)	1-2	3-4	5-6	7-9	10+	
3. Как часто вы выпиваете 5 и более единиц алкоголя за раз?	Никогда	Редко раз в месяц	Раз в неделю	Раз в неделю	Каждый раз почти каждый день	

Интерпретация, рекомендуемые дальнейшие шаги:
 0-7 баллов: низкий риск злоупотребления алкоголем.
 8-9 баллов: умеренный риск злоупотребления алкоголем.
 10-15 баллов: высокий риск злоупотребления алкоголем.
 16-19 баллов: высокий риск злоупотребления алкоголем.
 20-24 балла: высокий риск злоупотребления алкоголем.

Сумма баллов

Следующие вопросы теста AUDIT

Вопросы	0	1	2	3	4	Всего Баллы
4. Как часто за последний год случалось так, что вы не употребляли алкоголь, вы уже не могли остановиться?	Никогда	Редко раз в месяц	Раз в неделю	Раз в неделю	Каждый раз почти каждый день	
5. Как часто за последний год вы не употребляли алкоголь, вы не могли остановиться, чтобы продолжить работу?	Никогда	Редко раз в месяц	Раз в неделю	Раз в неделю	Каждый раз почти каждый день	
6. Как часто за последний год вы не употребляли алкоголь, вы не могли остановиться, чтобы продолжить работу?	Никогда	Редко раз в месяц	Раз в неделю	Раз в неделю	Каждый раз почти каждый день	
7. Как часто за последний год вы не употребляли алкоголь, вы не могли остановиться, чтобы продолжить работу?	Никогда	Редко раз в месяц	Раз в неделю	Раз в неделю	Каждый раз почти каждый день	
8. Как часто за последний год случалось так, что вы не употребляли алкоголь, вы не могли остановиться, чтобы продолжить работу?	Никогда	Редко раз в месяц	Раз в неделю	Раз в неделю	Каждый раз почти каждый день	
9. Вы сами или кто-то другой заметили у вас или у другого человека признаки злоупотребления алкоголем?	Нет	Да, но не в течение последнего года				
10. Было ли так, что близкий человек, друг, или кто-то другой беспокоился об употреблении вами алкоголя или о том, что вы делаете?	Нет	Да, но не в течение последнего года				

Сумма баллов, всего AUDIT-C – вопросы 4-10

Рисунок 4. Тест AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test).

Таблица 1
Тест «Сетка LeGo»

Ожирение
Дефицит массы тела (в норме толщина кожной складки на плече не менее 1 см)
Транзиторная артериальная гипертензия
Тремор
Полинейропатия
Мышечная атрофия
Гипергидроз
Гинекомастия
Увеличение околоушных желез
Обложенный язык
Наличие татуировки
Контрактура Дюпюитрена
Венозное полнокровие конъюнктивы
Гиперемия лица с расширением сети кожных капилляров
Гепатомегалия
Телеангиэктазии
Пальмарная эритема
Следы ожогов, травм, костных переломов, обморожений

ность и объективность физических маркеров ХАИ ограничивается возрастным коридором 30–65 лет и их сочетанием.

В общем анализе крови при алкогольной поливисцеропатии можно диагностировать макроцитарную анемию, тромбоцитопению, ускоренную СОЭ; в биохимическом анализе крови, как правило, возникают гипоальбуминемия, повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, гипогликемия, уменьшение уровня протромбина.

Специфических биохимических маркеров злоупотребления алкоголем нет, однако активность γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) считают одним из маркеров регулярного злоупотребления алкоголем. У пациентов употребление более 60 г этанола в день вызывает повышение ГГТ только в 2/3 случаев, при этом средний объем эритроцита (MCV) повышается у 1/3 таких пациентов [12].

Маркером злоупотребления алкоголем считают также карбогидратдефицитный трансферрин (CDT). В норме трансферрин имеет карбогидратный компонент – он исчезает, когда пациент употребляет более 60 г этанола в день в предшествующие 3 недели и более. Необходимо определять процентное соотношение карбогидратдефицитного трансферрина к общему трансферрину крови (%CDT). Специфичность CDT выше, чем MCV и ГГТ – показатель %CDT не изменяется при лекарственном поражении печени, однако чувствительность ниже, чем ГГТ, но выше, чем MCV. Соотношение АСТ/АЛТ более 2 также свидетельствует о злоупотреблении алкоголем с сопутствующей патологией печени.

Этанол может быть определен в моче уже после исчезновения его из крови и выдыхаемого воздуха. Этилглиукуронид (метаболит этанола – EtG) определяется в моче в тече-

Таблица 2
Биологические тесты для выявления приема алкоголя (по J. Chik et al., 2007)

Тест	Уровень доказательности	Актуальность теста после приема алкоголя
Этанол в крови, моче, выдыхаемом воздухе	C	0–12 часов
EiG	C	12–24 часа
%CDT	A	3 недели
ГТП	A	3 недели
MCV	A	4 недели
АСТ/АЛТ > 2	C	3 недели

Таблица 3
Прогностическая шкала Child (сумма баллов 5–6 – класс А, при сумме 7–9 – класс В, при сумме более 10 баллов – класс С)

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо поддается лечению
Энцефалопатия	Нет	Легкая (I–II)	Тяжелая (III–IV)
Билирубин, мкмоль/л (мг%)	Менее 34 (2,0)	34–51 (2,0–3,0)	Более 51 (3,0)
Альбумин, г/мл	Более 35	28–35	Менее 28
ПТВ (с) или ПТИ (%)	1–4 (более 60)	4–6 (40–60)	более 6 (менее 40)

ние нескольких часов после того, как этанол уже не определяется в крови, выдыхаемом воздухе и моче.

На амбулаторном приеме у пациента с алкогольной поливисцеропатией и синдромом желтухи часто выявляют цирроз печени, тяжесть которого определяют по Чайлду [13–14].

Клинический пример

Пациент Н., 38 лет. Жалобы при поступлении: желтушность кожных покровов и зуд, одышка при ранее привычной нагрузке, отеки голеней и стоп, увеличение живота в объеме.

Анамнез заболевания: злоупотребляет алкоголем в течение длительного времени (по 1–2 бутылки пива в день), в течение последней недели – 5–6 бутылок пива в день. Около месяца назад стал отмечать отеки стоп и голеней, увеличение живота в объеме, постепенно появилась и стала нарастать одышка, в связи с нарастанием желтушности кожных покровов и увеличением живота в объеме госпитализирован в многопрофильный стационар бри-



Рисунок 5. Рентгенография органов грудной клетки.

гадой скорой медицинской помощи с направительным диагнозом «синдром желтухи, ненапряженный асцит неясной этиологии».

Анамнез жизни: курит 4–5 сигарет в день.

Объективный осмотр: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы желтушной окраски. Трофические изменения голеней. Над легкими жесткое дыхание, не проводится по нижним отделам с обеих сторон. ЧДД – 20 раз в мин. АД – 120/70 мм рт. ст. Печень при пальпации выступает из-под края реберной

дуги на 2 см, плотная, безболезненная. Ненапряженный асцит. Селезенка не пальпируется.

ЭКГ: ритм синусовый, ЭОС расположена нормально, ЧСС – 80 уд./мин.

Рентгенография органов грудной клетки: гиповентиляция базальных отделов легочных полей за счет понижения экскурсии диафрагмы.

Общий анализ крови: гемоглобин 100 г/л (MCV – 101,84; тромбоциты – 139; СОЭ – 38 мм/ч); в биохимическом анализе крови: билирубин – 102 (прямой – 52, непрямой – 50), альбумин – 11, АСТ – 69, АЛТ – 27, ЩФ – 190, глюкоза – 4,0 ммоль/л; коагулограмма: протромбин по Квику – 48, МНО – 1,79.

УЗИ органов брюшной полости: признаки хронического панкреатита. Диффузные изменения печени. Свободная жидкость в брюшной полости. Жидкость в правой плевральной полости.

ЭГДС: диффузный гастрит, варикозное расширение вен пищевода I степени (по Пакету).

Консультация хирурга: данных за механическую желтуху, острую хирургическую патологию нет.

Консультация невролога: алкогольная энцефалопатия II степени, полинейропатия.

Таким образом, у пациента отмечены:

- алкогольный анамнез;
- желтушное окрашивание кожных покровов;
- увеличенная печень;
- асцит;
- варикозно расширенные вены пищевода;
- желтуха за счет прямого билирубина;
- макроцитарная анемия;
- ЭКГ в норме.

В связи с вышеперечисленными клинико-лабораторными и инструментальными методами исследования пациенту в многопрофильном стационаре поставили клинический диагноз. Основной: цирроз печени алкогольной этиологии класса В по Чайлду. Фон: хроническая алкогольная поливисцеропатия – алкогольная энцефалопатия, полинейропатия. Осложнения: портальная гипертензия, варикозное



Рисунок 6. Мелкоузловой цирроз печени.



Рисунок 7. Варикозно расширенные вены пищевода.



Рисунок 8. Хронический индуративный панкреатит.



Рисунок 9. Отек головного мозга.

расширение вен пищевода I степени (по Пакету), асцит, паренхиматозная желтуха, макроцитарная анемия средней тяжести.

Состояние пациента, несмотря на проводимую терапию, прогрессивно ухудшалось – нарастание синдрома желтухи, печеночной энцефалопатии, перевод ОРИТ. На четвертые сутки от момента госпитализации диагностирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз. Основной: алкогольный мелкоузловой цирроз печени, алкогольная энцефалопатия – атрофия коры в лобных долях. Фон: хроническая алкогольная

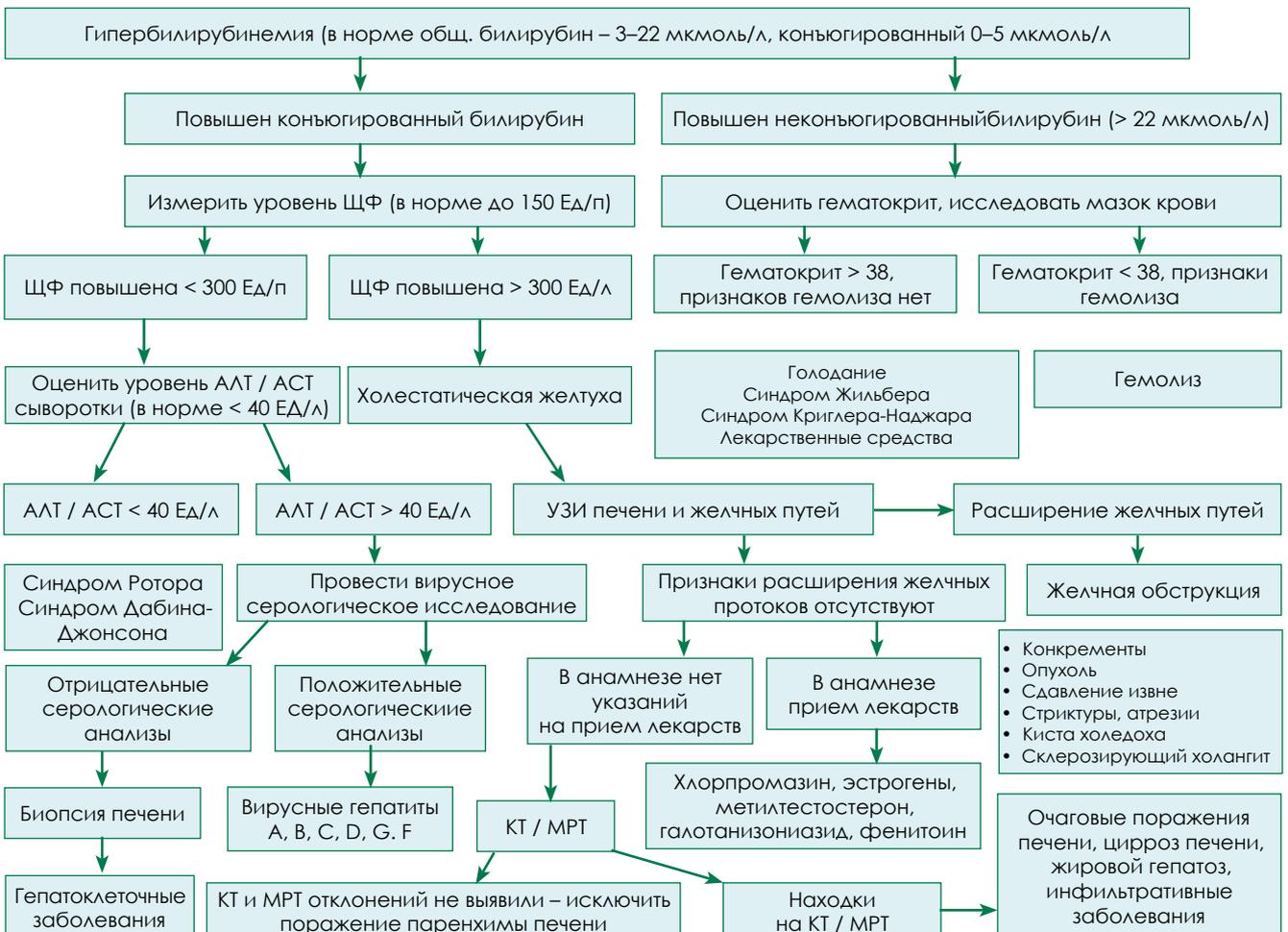


Рисунок 10. Алгоритм ведения пациента с синдромом желтухи.

интоксикация с полиорганными проявлениями – алкогольная кардиопатия, алкогольная полинейропатия (клиническая), алкогольный панкреатит, атрофия слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и эндокринных органов. Осложнения: синдром портальной гипертензии – спленомегалия (300 г), варикозно расширенные вены пищевода, паренхиматозная желтуха, острые эрозии пищевода и антрального отдела желудка, двусторонний гидроторакс (по 300 мл), асцит (4000 мл), отек головного мозга и дислокация его ствола.

Сопутствующее заболевание: доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Таким образом, у пациента с синдромом желтухи заподозрить алкогольную поливисцеропатию необходимо при наличии объективных данных – запах алкоголя, энцефалопатия, тремор, отсутствие зубов, сосудистые звездочки, печеночные ладони, гинекомастия и женский тип оволосения, выпадение волос, асцит, расширенные вены на передней стенке живота, положительный тест (AUDIT или др.) на выявление алкогольной зависимости [14]. Изменения в лабораторно-инструментальных методах исследования, характерные для алкогольной поливисцеропатии, – макроцитарная анемия, тромбоцитопения, ускоренная СОЭ, гипербилирубинемия, гипогликемия, повышение уровней АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, гипохлестеринемия, повышение уровня протромбина.

На ЭКГ у пациентов с алкогольной поливисцеропатией определяют низкий вольтаж зубцов комплекса QRS, фибрилляция предсердий, желудочковые нарушения ритма; по данным УЗИ органов брюшной полости – увеличенная, плотная и неоднородная по структуре печень, расширение воротной вены; эзофагогастроуденоскопия – варикозно расширенные вены пищевода. Амбулаторному доктору для ведения пациента с синдромом желтухи поможет в практической работе алгоритм, показанный на рис. 10.

Врачу на амбулаторном приеме необходимо помнить о том, что длительное течение синдрома желтухи приводит к необратимым изменениям в органах и системах, прогрессирующему печеночно-почечной недостаточности, что является одной из самых распространенных причин летального исхода у пациентов с алкогольной поливисцеропатией. При высоких уровнях билирубинемии требуется экстренная госпитализация в стационар.

Терапия желтухи включает лечение основного заболевания. Относительно АБП хорошие результаты имеют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), например Урсосан («Промед ЦС», Чехия). Обоснованием применения УДХК служат ее доказанные эффекты в отношении улучшения функционального состояния печени, снижения выраженности цитолитического синдрома и желтухи [16, 17]. Известный широкий спектр применения УДХК основан на ее плейотропных эффектах: Урсосан оказывает желчегонное, антихолестатическое, гиполипидемическое, гипохолестериновое, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие, описанные при многих патологических состояниях [16–20]. При АБП применение УДХК оказывается важным вследствие влияния на свободно-радикальное окисление и состояние антиоксидантной защиты, транспорта желчных кислот и (или) детоксикации, цитопротекции, что позволяет ускорять редукцию клинической симптоматики, уменьшить выраженность желтухи и зуда, сократить время нормализации лабораторных показателей [20–22].

Список литературы

1. Справочник практического врача по гастроэнтерологии. Под ред. В.Т. Ивашкина, С.И. Раппопорта. М.: Издательский дом «Русский врач», 1998. С. 96.
2. Хендерсон Дж. М. Патология органов пищеварения: Пер. с англ. М. СПб.: Бином – Невский диалект, 1997. 287 с.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: Гэотар-Медицина, 1999. 864 с.
4. Нодинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия. Рос журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998; 2: 25–32.

5. Вовк Е.И. Алкогольная болезнь печени как системное заболевание: клинические ракурсы и тактика лечения. РМЖ. 2013; 21 (20): 993–1002.
6. Вовк Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: от научных достижений к клиническому алгоритму. Медицинский совет. 2013; 10: 46–51.
7. French S.W., Nash J., Shitabata P. et al. Pathology of alcoholic liver disease. Sem. Liver. Dis. 1993; 13: 154–164.
8. Tung B.Y., Camthers R.L. Jr. Cholestasis and alcoholic liver disease. Clin. Liver. Dis. 1999; 3 (3): 585–601.
9. Верткин А.Л., Вовк Е.И., Москвичев В.Г., Зайратьянц О.В., Волохова Р.Ю. Неотложные состояния, связанные с употреблением алкоголя в многопрофильном стационаре (клинико-морфологическое исследование). Терапевт. 2006; 10: 14.
10. Верткин А.Л., Тихоновская Е.Ю., Скворцова А.А., Скотников А.С. Особенности клинического течения и фармакотерапии алкогольной болезни печени, сердца и головного мозга у больных с соматической патологией. Лечащий врач. 2009; 7: 64–69.
11. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И., Фролова Ю.В., Аристархова О.Ю., Лукашов М.И. Клинико-морфологические сопоставления как компонент совершенствования врачебного мастерства. Пульмонология. 2008; 2: 117–125.
12. Lieber C.S. Alcohol and the liver: 1994 update. Gastroenterology. 1994; 106: 1085–1099.
13. Albers L., Hartman H., Bircher J., Creutzfeldt. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. Scand J. Gastroenterol. 1989; 24: 269–276.
14. Fargo M.V., Grogan S.P., Saguil A. Evaluation of Jaundice in Adults. Am Fam Physician. 2017 1; 95 (3): 164–168.
15. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y., Shoda J., Tanaka N., Osuga T. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. Hepatology. 1999 Jul; 30 (1): 6–13.
16. Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неуймина Т.В. и соавт. Влияние препарата урсосан на стеатоз и фиброз печени, а также показатели метаболического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: сравнительное исследование («СФЕРА»). Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018; 1: 7–14.
17. Krzysztof Tomaszewicz et al., Recommendations for the management of non- alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clin Exp Hepatol. 2018 Sep; 4 (3): 153–157.
18. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и (или) желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (2): 147–152.
19. 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. Vol. 13. N140.
20. Oh B. et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. Int J Clin Pract. 2016 Apr. 70 (4): 302–11.
21. Алексеевко С.А., Шупак А.Ю., Лебедев О.А., Пучков Ю.Б. Комплексная оценка эффективности урсодезоксихолевой кислоты при гепатотоксических поражениях вследствие употребления спиртосодержащих дезинфектантов / Тихоокеанский медицинский журнал. 2010; 4 (42): 59–63.
22. Минущин О.Н., Масловский Л.В., Фролова А.А. Пролонгированное применение гепатопротективных препаратов в терапии больных алкогольным циррозом печени. Креmlевская медицина. Клинический вестник. 2013; 3: 96–103.

Для цитирования: Верткин А.Л., Седякина Ю.В., Сирина Е.Г., Шамуилова М.М., Вовк Е.И. Синдром желтухи у пациента с алкогольной болезнью печени в терапевтической практике. Медицинский алфавит. 2020; (17): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-5-10>.

For citation: Vertkin A.L., Sedyakina Yu. V., Silina E.G., Shamuilova M.M., Vovk E.I. Jaundice syndrome in patient with alcoholic liver disease in therapeutic practice. Medical alphabet. 2020; (17): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-5-10>.



Изжога и запор у больных с избыточной массой тела

Н. В. Барышникова, к.м.н., доцент^{1,2}

Я. В. Соусова, аспирант³

А. С. Иванова, клинический ординатор¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Heartburn and constipation in overweight patients

N. V. Baryshnikova, Ya. V. Sousova, A. S. Ivanova

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

Резюме

Цель исследования: оценить корреляционные взаимосвязи между наличием избытка массы тела и развитием запоров и изжоги у пациентов гастроэнтерологического профиля. **Материалы и методы.** Выполнено анкетирование 51 пациента гастроэнтерологического отделения по авторскому опроснику, в котором учитываются следующие показатели: возраст, рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), частота стула, раз в неделю, тип стула по Бристольской шкале (1–7), частота изжоги (раз в неделю), выраженность изжоги (по шкале от 0 до 10 баллов). Статистическая обработка проведена с помощью программы SPSS 8.0, клиническая база – СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». **Результаты.** Выявлены следующие корреляционные взаимосвязи: 1) ИМТ – возраст. С возрастом увеличивается ИМТ: $r = 0,329$ ($p = 0,014$); 2) частота стула – возраст. С возрастом происходит урежение частоты стула: $r = -0,651$ ($p < 0,001$); 3) тип стула по Бристольской шкале – возраст. С возрастом тип стула смещается в сторону запоров: $r = -0,515$ ($p < 0,001$); 4) пол – частота изжоги. Женский пол чаще страдает от изжоги: $r = -0,269$ ($p = 0,047$); 5) тип стула по Бристольской шкале – ИМТ. С увеличением ИМТ происходит смещение стула в сторону запоров: $r = -0,307$ ($p = 0,023$); 6) частота изжоги – масса тела. С увеличением массы тела растут частота и выраженность изжоги: $0,439$ ($p = 0,001$); 7) частота изжоги – ИМТ. С увеличением частоты и выраженности изжоги растет ИМТ: $0,403$ ($p = 0,002$). **Выводы.** Выявленные корреляционные взаимосвязи показали, что у лиц с избыточной массой тела требуются проведение активного опроса в отношении наличия жалоб на запор и изжогу, а также мониторинг состояния пациентов в динамике в целях раннего выявления сопутствующей гастроэнтерологической патологии и профилактики развития рака пищевода у пациентов с изжогой и колоректального рака у пациентов с запорами.

Ключевые слова: ожирение, изжога, запор.

Summary

Objective. To assess the correlation between the presence of excess body weight and the development of constipation and heartburn in patients with a gastroenterological profile. **Materials and methods.** A questionnaire was completed for 51 patients of the gastroenterological department using the author's questionnaire, which takes into account the following indicators: age, height, body weight, body mass index (BMI), stool frequency, once a week, type of stool according to the Bristol scale (1–7), frequency of heartburn (once a week), severity of heartburn (on a scale from 0 to 10 points). Statistical processing was performed using the SPSS 8.0 program, the clinical base was the Elizabethan Hospital (Saint Petersburg). **Results.** The following correlation relationships were identified: 1) BMI – age. BMI increases with age: $r = 0,329$ ($p = 0,014$); 2) stool frequency – age. With age, a decrease in stool frequency occurs: $r = -0,651$ ($p < 0,001$); 3) the type of chair on the Bristol scale is age. With age, the type of stool shifts toward constipation: $r = -0,515$ ($p < 0,001$); 4) gender – frequency of heartburn. The female sex is more likely to suffer from heartburn: $r = -0,269$ ($p = 0,047$); 5) the type of chair on the Bristol scale – BMI. With an increase in BMI, the stool shifts toward constipation: $r = -0,307$ ($p = 0,023$); 6) frequency of heartburn – body weight. With an increase in body weight, the frequency and severity of heartburn increase: $0,439$ ($p = 0,001$); 7) the frequency of heartburn – BMI. With an increase in the frequency and severity of heartburn, BMI increases: $0,403$ ($p = 0,002$). **Conclusions.** The correlation relationships revealed that overweight people require an active survey regarding the presence of complaints of constipation and heartburn, as well as monitoring the status of patients in dynamics for the early detection of concomitant gastroenterological pathology and prevention of esophageal cancer in patients with heartburn and colorectal cancer in patients with constipation.

Key words: obesity, heartburn, constipation.

Ожирение – одна из пандемий XXI века, представляющая мировую угрозу для жизни людей независимо от их социальной, профессиональной, географической, возрастной и гендерной принадлежности. Значимость проблемы определяется повышенным риском развития множества хронических заболеваний у лиц с ожирением, угрозой инвалидизации пациентов,

в том числе людей молодого трудоспособного возраста, и снижением общей продолжительности жизни. В ряде исследований выявлены сопряженности между развитием ожирения и появлением гастроэнтерологических жалоб, среди которых важное место отводится хроническому запору и изжоге как одним из неинфекционных «эпидемий» XXI века [3]. При этом отмечено,

что и врачи, и больные недооценивают значение изжоги и хронического запора [4, 5]. Пациенты либо игнорируют эти симптомы, либо, даже при их значительной выраженности, лечатся самостоятельно. По результатам многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России», только 29,2 % пациентов обращаются за професси-

<p>Большое время транзита (100 часов)</p> <p>Короткое время транзита (10 часов)</p>	Тип 1	Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются	
	Тип 2	В форме колбаски, но комковатый	
	Тип 3	В форме колбаски, но с ребристой поверхностью	
	Тип 4	В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий	
	Тип 5	Мягкие маленькие шарики с ровными краями	
	Тип 6	Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул	
	Тип 7	Водянистый, без твердых частиц	Полностью жидкий

Рисунок 1. Типы стула по Бристольской шкале формы кала.



Рисунок 2. Распределение обследованных пациентов по массе тела. По оси абсцисс – варианты массы пациентов (от нормы до ожирения III степени), по оси ординат – процент от общего числа обследованных пациентов.

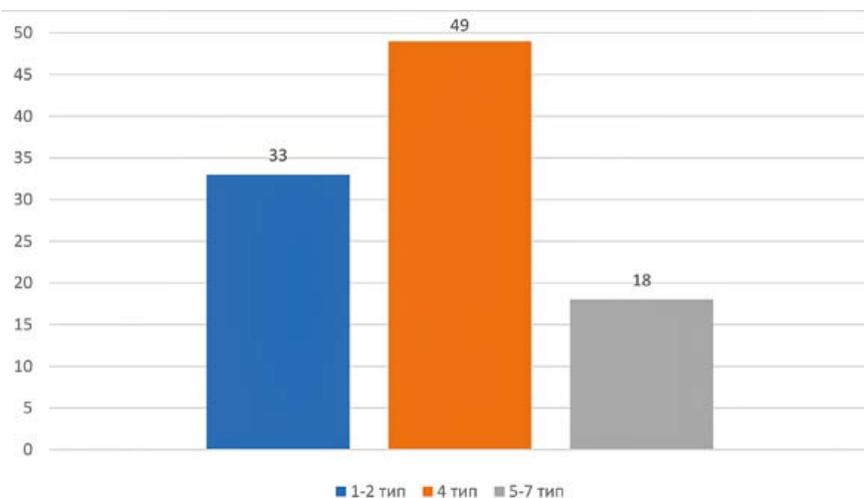


Рисунок 3. Распределение обследованных пациентов по частоте стула. По оси абсцисс – тип стула по Бристольской шкале (1–3-й тип – склонность к запорам, 4-й тип – норма, 5–7-й тип – склонность к диарее, по оси ординат – процент встречаемости разных типов стула у обследованных пациентов.

ональной помощью, причем изжога считается наиболее характерным симптомом (встречается у 83 % пациентов) гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), ухудшает качество жизни, снижает уровень социальной адаптации пациента [1, 2, 5, 6]. Хронический запор может быть проявлением манифестации метаболических расстройств (сахарный диабет, гипотиреоз, гиперкальциемия), неврологических или obstructивных кишечных заболеваний, а также может быть ассоциирован с приемом различных медикаментов [4, 8, 9]. Хронический запор остается одной из важных проблем гастроэнтерологии, требующей грамотной дифференциальной диагностики, адекватного подбора терапии, высокого уровня комплаентности пациента [7, 10, 11].

Целью исследования явилась оценка корреляционных взаимосвязей между наличием избытка массы тела и развитием запоров и изжоги у пациентов гастроэнтерологического профиля.

Материалы и методы

Выполнено анкетирование 55 пациентов гастроэнтерологического отделения (25 мужчин и 30 женщин, средний возраст $49,12 \pm 17,03$ года) на клинической базе в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» по авторскому опроснику, в котором учитываются следующие показатели: возраст, рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), частота стула (раз в неделю), тип стула по Бристольской шкале (1–7) (рис. 1), частота изжоги (раз в неделю), выраженность изжоги (по шкале от 0 до 10 баллов).

Статистическая обработка проведена с помощью пакета компьютерных программ SPSS Statistics 8.0. Распределение исследуемых показателей в выборке отлично от нормального, что было определено посредством использования графического метода, критерия согласия χ^2 Пирсона и W-теста Шарко-Уилка.

Для корреляционного анализа применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, положитель-

ные значения которого свидетельствовали о прямой связи между двумя переменными, а отрицательные – об обратной. Сила корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока. Значение критерия статистической значимости (p) принято на уровне менее 0,05.

Результаты исследования

Повышение массы тела было выявлено у 62% пациентов. Среди них были лица как с избыточной массой тела, так и с ожирением всех трех степеней (рис. 2).

Нарушение стула имело место у 51% обследованных, при этом наблюдалось смещение типа стула по Бристольской шкале как в сторону запора, так и диареи (рис. 3).

Изжога в той или иной степени беспокоила 100% пациентов, при этом изжога, беспокоящая более трех раз в неделю, была отмечена у 51% обследуемых.

При проведении корреляционного анализа выявлены следующие статистически значимые корреляционные взаимосвязи:

1. ИМТ – возраст. С возрастом увеличивается ИМТ: $r = 0,329$ ($p = 0,014$);
2. частота стула – возраст. С возрастом происходит урежение частоты стула: $r = -0,651$ ($p < 0,001$);
3. тип стула по Бристольской шкале – возраст. С возрастом тип стула смещается в сторону запоров: $r = -0,515$ ($p < 0,001$);
4. пол – частота изжоги. Женский пол чаще страдает от изжоги: $r = -0,269$ ($p = 0,047$);
5. тип стула по Бристольской шкале – ИМТ. С увеличением ИМТ происходит смещение стула в сторону запоров: $r = -0,307$ ($p = 0,023$);
6. частота изжоги – масса тела. С увеличением массы тела растут частота и выраженность изжоги: 0,439 ($p = 0,001$);
7. частота изжоги – ИМТ. С увеличением частоты и выраженности изжоги растет ИМТ: 0,403 ($p = 0,002$).

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи представлены на рис. 4, 5.

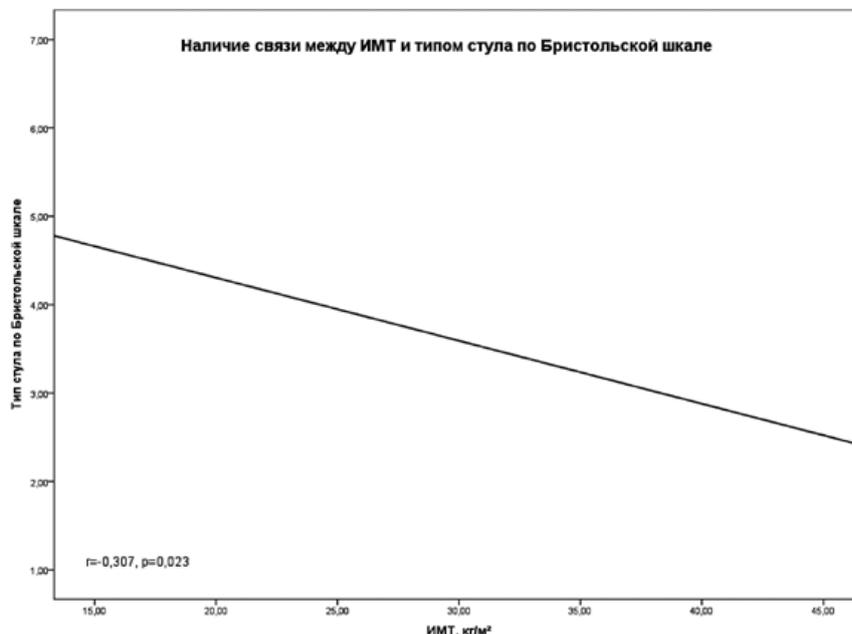


Рисунок 4. Корреляционная связь: тип стула по Бристольской шкале – ИМТ.

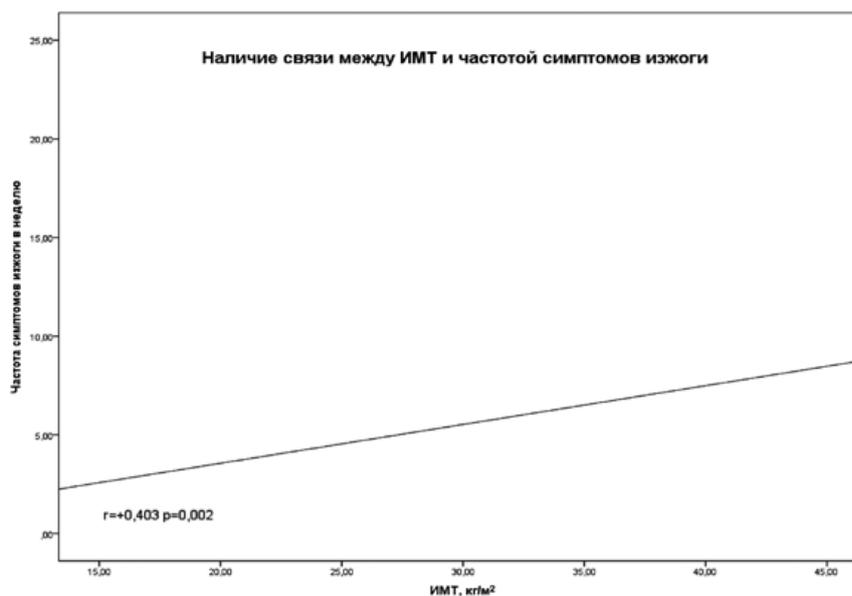


Рисунок 5. Корреляционная связь: частота изжоги – ИМТ.

Выводы

Выявленные корреляционные взаимосвязи показали, что у лиц с избыточной массой тела требуются проведение активного опроса в отношении наличия жалоб на запор и изжогу, а также мониторинг состояния пациентов в динамике в целях раннего выявления сопутствующей гастроэнтерологической патологии и профилактики развития рака пищевода у пациентов с изжогой и колоректального рака у пациентов с запорами.

Сопряженность между повышенной массой тела и частотой жалоб

на запор и изжогу свидетельствует об остроте затронутой темы, важности индивидуального подхода и доверительных отношений врача и пациента, необходимости своевременно начинать правильно подобранное лечение. Метаболически больные пациенты с ожирением при появлении у них жалоб на запоры и (или) изжогу нуждаются в расширенном гастроэнтерологическом обследовании для исключения органической патологии желудочно-кишечного тракта и индивидуальном подборе терапии в зависимости от выявленных изменений (табл. 1, 2).

Таблица 1
Варианты терапии изжоги у больных с ожирением

Терапия	Функциональная изжога	Неэрозивная ГЭРБ	Эрозивная ГЭРБ
Первой линии	Прокинетики	Прокинетики, антациды, альгинаты	Ингибиторы протонной помпы
Второй линии	Анксиолитики, антидепрессанты	Ингибиторы протонной помпы	Ингибиторы протонной помпы

Таблица 2
Варианты терапии запора у больных с ожирением [7, 13]

Терапия	Органический запор	Функциональный запор	Запор как осложнение терапии*
Немедикаментозное лечение	Диета, соответствующая основному заболеванию	Изменение образа жизни Диета, потребление пищевых волокон, водный режим Ритуальное регулярное посещение ванной комнаты	Отмена лекарственного препарата, способствующего развитию запора
Первой линии	Устранение причины (хирургической лечение)	Слабительные: • осмотические: полиэтиленгликоль, макроголь, лактулоза • стимулирующие: бисакодил, пикосульфат натрия, антрахиноны	Слабительные: • осмотические – полиэтиленгликоль, макроголь, лактулоза; • стимулирующие – бисакодил, пикосульфат натрия, антрахиноны
Второй линии	Восстановительная терапия в зависимости от первичного диагноза	Прукалоприд	Исключение органического запора
Вспомогательная терапия	Улучшение кишечной микрофлоры		

Примечание: * – список основных лекарственных препаратов, способствующих развитию запора [12]: антациды (содержащие алюминий, кальций); противодиарейные; добавки кальция и железа; нестероидные противовоспалительные средства; антидепрессанты; противоэпилептические; антигистаминные; нейролептики; блокаторы кальциевых каналов; диуретики; ингибиторы моноаминоксидазы; симпатомиметики; трициклические антидепрессанты.

Список литературы

1. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А. Общество против изжоги. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. № 4. С. 5–10.
2. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. В., Ткаченко Е. И. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ)». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. С. 4–9.
3. Лысов Н. А., Осадчук М. М., Осадчук А. М. Центральнопосредованные желудочно-кишечные болевые расстройства. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2017. № 1. С. 37–39.
4. Минушкин О. Н., Ардатская М. Д. и др. Хронический запор: представления, патогенез, диагностика, новые возможности лечения. Врач. 2012. № 12. С. 77.
5. Тарасова Л. В., Трухан Д. И. Изжога – актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения. Медицинский альманах. 2013. № 1. С. 92–95.
6. Циммерман Я. С., Л. Г. Воложанина. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, клиника, диагностика и лечение. Клин. мед. 2005. № 9. С. 16–24.
7. Brian E. Lacy, Michael D Crowell, John K DiBaise. Functional and Motility Disorders of the Gastrointestinal Tract: A Case Study Approach. 2017. P. 219–251.
8. Bharucha A. Dorn S.D., Lembo A., Pressman A. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation Gastroenterology. 2013. N144. N1. P. 211–217.
9. Gray J.R. What is chronic constipation? Definition and diagnosis. Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2011. N25. P. 7–10.
10. Pare P. The approach to diagnosis and treatment of chronic constipation: suggestions for a general practitioner. Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2011. N25. P. 36–40.
11. Turawa EB, Musekiwa A, Rohwer AC. Interventions for treating postpartum constipation. Cochrane Review 23 September 2014.
12. Constipation: A Global Perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2010.
13. Ивашкин В.Т., Абдуллаков С.Р., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором // РЖГТК. 2014. 5. С. 69–75.

Для цитирования: Барышникова Н.В., Соусова Я.В., Иванова А.С. Изжога и запор у больных с избыточной массой тела. Медицинский алфавит. 2020; (17): 11–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-11-14>.

For citation: Baryshnikova N.V., Sousova Ya. V., Ivanova A.S. Heartburn and constipation in overweight patients. Medical alphabet. 2020; (17): 11–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-11-14>.



XXXVI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Пищевод – 2020. Защита слизистой оболочки, моторика, канцерпревенция» (10 сентября, онлайн)

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА), Российская группа нейрогастроэнтерологии и моторики совместно с профильной комиссией Минздрава России по специальности «гастроэнтерология» и клиникой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии имени В. Х. Василенко (сертифицированным центром Европейского совета по гастроэнтерологии и гепатологии) приглашают на XXXVI Всероссийскую научно-практическую монотематическую конференцию «Пищевод – 2020. Защита слизистой оболочки, моторика, канцерпревенция».

Конференция проводится под руководством главного гастроэнтеролога Минздрава России, президента РГА, академика РАН Владимира Трофимовича Ивашкина.

В сложившейся ситуации РГА считает здоровье и безопасность нашего сообщества главным приоритетом, поэтому президиумом ассоциации было принято решение провести в этот раз конференцию в формате онлайн. Рекомендуемая скорость подключения к интернету для участия мероприятия – не менее 10 Мбит/с. За технической поддержкой обращайтесь по адресу online@gastro.ru.



Детоксикационная алиментация паллиативных больных онкологического профиля



Л. Н. Костюченко

Л. Н. Костюченко, д.м.н., проф., акад. РАЕ, зав. отделом нутрициологии

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

Detoxification alimentation of palliative cancer patients

L. N. Kostyuchenko

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Резюме

Введение. Нутриционная поддержка (НП) – одно из направлений сопроводительной терапии при лечении опухолей. Тактика дезинтоксикационного питания до настоящего времени дискутируется. **Материал и методы.** 108 пациентов с колоректальным раком, получавших стандартную НП (58 человек) и НП с компонентом детоксикационного питания (50 человек). Оценка эффективности НП проводилась по критериям алиментационно-волемического диагноза и параметрам общих метаболических синдромов, характерных для онкопациентов. Полученные результаты позволили выявить стадии нутриционного угасания (НУ). Введение детоксикационной НП показано во вторую фазу НУ, в первую фазу НП целесообразна в зависимости от потребностей организма. **Вывод.** Алиментационная программа должна назначаться в зависимости от степени нутриционного угасания.

Ключевые слова: нутриционная поддержка, детоксикационное питание.

Summary

Introduction. Nutritional support (NS) is one of the areas of accompanying therapy in the treatment of tumors. The tactics of detoxification nutrition are still debated. **Material and methods.** 108 patients with colorectal cancer who received standard NS (58 people) and NS with a detoxification food component (50 people). Evaluation of the effectiveness of NS was carried out according to the criteria alimentacione-volume diagnosis and parameters of metabolic syndromes, characteristic for the cancer patients. The results obtained allowed us to identify the stages of nutritional extinction (NE). The detoxifying NS is indicated in the second phase of treatment, in the first phase of NS is appropriate depending on the needs of the body. **Conclusion.** The alimentary program should be assigned depending on the degree of nutritional extinction.

Key words: nutritional support, detoxification nutrition.

При ряде хирургических заболеваний, травме, онкопатологии воспалительные и деструктивные процессы вызывают усиление протеолиза, способствуют образованию биоактивных метаболитов различной молекулярной массы, оказывающих сложное влияние на обмен веществ. Продукты нарушенного обмена, активные ферменты внутриклеточных органелл, медиаторы воспаления, тканевые гормоны, бактериальные экзо- и эндотоксины приводят к повышению сосудистой проницаемости, активации перекисного окисления, нарушению агрегатного состояния крови, угнетают гемопоэз, репаративные процессы, подавляют защитные системы организма – монооксигеназную и иммунную, нарушают гистогематический и лимфатический барьеры на фоне снижения микроциркуляции и тканевой гипоксии, проникновению метаболитов во внутриклеточный сектор жизненно важных органов с развитием функциональной недостаточности.

Нутриционная поддержка (НП) – одно из базовых направлений сопроводительной терапии при лечении опухолей, позволяющая обеспечить в ряде случаев не только улучшение качества

жизни, удлинить ее сроки, но и влиять на механизмы дезинтоксикации [1–5]. Однако тактика дезинтоксикационной алиментации остается дискуссионной.

В отношении тактики НП еще в 2017 году в клинических рекомендациях Минздрава России «Недостаточность питания: нутритивная поддержка и регидратационная терапия у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» [6] и других работах [7] описаны общее влияние опухоли на метаболизм, связанные с ростом опухоли местные изменения, последствия хирургического лечения, осложнения химио- и лучевой терапии. Из этих изменений при создании регламента представляется целесообразным выделить две группы признаков, позволяющих охарактеризовать нутритивный статус, в том числе при развитии интоксикационного процесса: 1) основные метаболические синдромы, характерные для онкопроцесса, и 2) нутриционный персонализированный компонент, формируемый по параметрам известного алиментационно-волемического диагноза (АВД).

На рис. 1 приведены основные общие метаболические синдромы проявления опухолей.

В механизмах развития этих синдромов и мышечного протеолиза при них, по мнению ученых [8, 9], играет целый ряд факторов (лизосомальные – катепсины; нелизосомальные – убиквитин-зависимая 26 S-протеаза, убиквитин-независимая 600 Да-протеаза, кальций-зависимый кальпаин I, II; белок дистрофин; ферроптоз; тканевая гипоксия и др.), биохимический аспект действия которых приведен на рис. 2.

К индивидуальным (персонализированным) особенностям нутриционного статуса, оказывающим влияние на жизнеобеспечение (в том числе состояние дезинтоксикационных возможностей), относятся изменения, выявляемые с помощью известного АВД по Л. Н. Костюченко [10], характеризующего:

- внешние признаки метаболических нарушений;
- антропометрические данные (ТКЖС, недостаточность висцерального и соматического жира по номограммам);
- дефицит основных компонентов плазмы;
- соматометрические параметры (обмен, водные разделы, индекс мышечной массы);
- тяжесть состояния по АРАСНЕ, наличие и уровень кахексии, фазу

ОСНОВНЫЕ ОБЩИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В ОНКОЛОГИИ

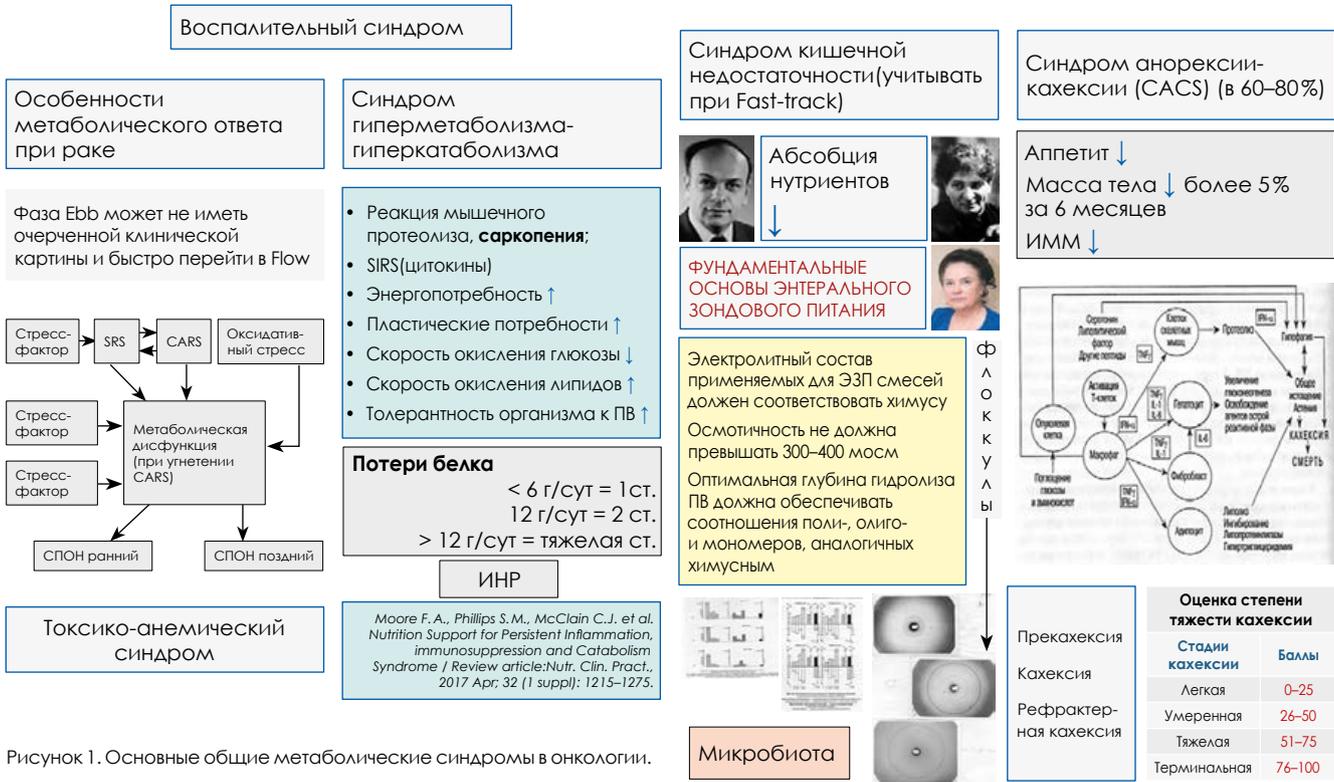
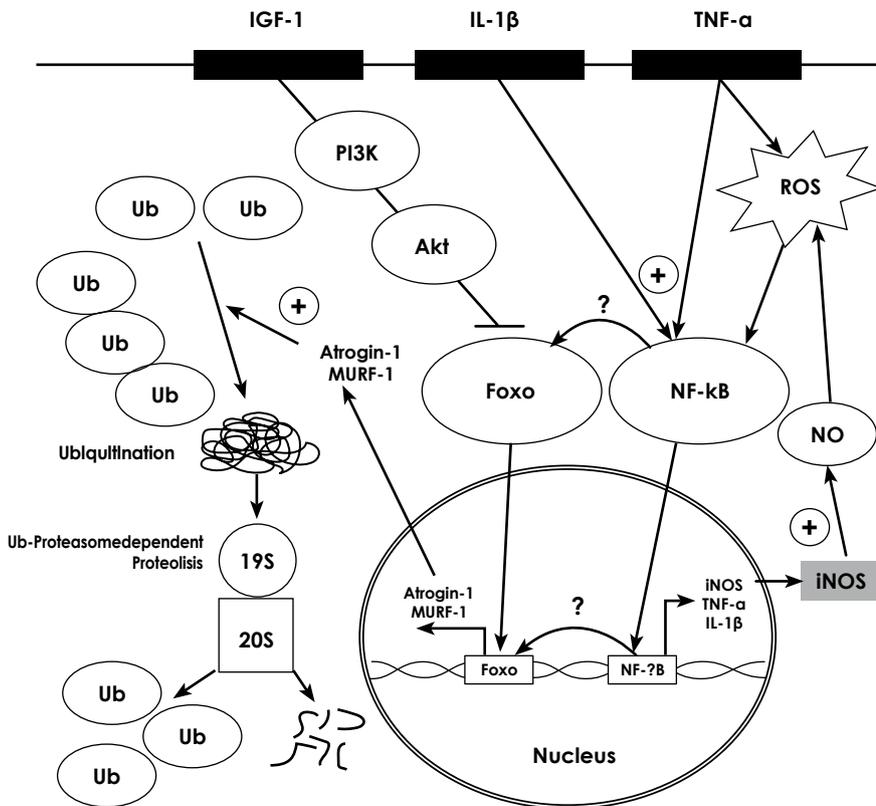


Рисунок 1. Основные общие метаболические синдромы в онкологии.

МЕХАНИЗМЫ МЫШЕЧНОГО КАТАБОЛИЗМА



P. Christian Schulze, Ulrike Spätle, 2005

Рисунок 2. Механизмы мышечного протеолиза.

метаболического ответа – ebb- или flow, анаболизм или зуболизм, выраженность синдрома гиперметаболизма и гиперкатаболизма (по стадии распада белка);

- нутриционную недостаточность в баллах по АД с учетом функционального резерва органов, лимитирующих усвоение;
- степень интоксикации;
- потребности;
- сопутствующие нозологии, лимитирующие усвоение нутритивных сред;
- белково-энергетическую недостаточность (E-46 по МКБ-10);
- саркопению (M 62.84 по МКБ-10);
- нутриционный риск;
- рекомендации по режимам и составу клинической алиментации.

Понятно, что 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 токсичные эндогенные элементы. Иными

Таблица 1

Электролитные и обменные нарушения, происходящие при распаде опухоли

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

словами, эндогенное отравление при онкологии обусловлено одновременным влиянием на организм сразу нескольких провоцирующих факторов: нарушением процессов метаболизма, распадом злокачественной опухоли, накоплением применяемых во время лечения лекарственных препаратов, выделением опухолями специфических веществ (PIF и других), осложнениями химио- или лучевой терапии. При интоксикации у онкопациентов могут отмечаться головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, неустойчивый стул, пониженный аппетит, общая слабость, быстрая утомляемость, сонливость, ощущение перебоев в сердце, тахикардия, перепады АД, снижение массы тела, возможно появление одышки, бледности кожи и акроцианоза, синюшности губ, признаков почечной и печеночной недостаточности, в крови – лейкоцитоз

и повышенная СОЭ, снижение уровня белка, эритроцитов, другие изменения. Причины возникновения интоксикации при онкологии на ранних стадиях, как правило, – циркуляция продуктов метаболизма клеток новообразования в крови, а на поздних стадиях – распад опухоли; кроме того, имеют место результат химиотерапии (ХТ), лучевой терапии, общехирургические и метаболические (в том числе ятрогенного генеза при неверно определенном назначении препаратов нутритивного действия) осложнения. При распаде опухоли в крови происходят также электролитные и обменные нарушения (табл. 1).

В процессе интоксикации повышается уровень мочевины, ее кристаллы закупоривают почечные канальцы, вызывая острую почечную недостаточность. Возрастает уровень фосфатов, что нарушает работу ЦНС,

а возросший уровень кальция в организме вызывает сердечную недостаточность, аритмию.

Причиной интоксикации может быть и неверно выбранная нутриционная программа. В последние годы появилась даже специальная наука о метаболических осложнениях – метаболическая эррология, что свидетельствует о значимости проблемы. На рис. 3, где приведены некоторые такие метаболические осложнения, видно, что, например, при неверном выборе нутриционной программы могут развиваться осложнения со стороны обмена веществ, требующие незамедлительной коррекции. Так, уже через 2–3 дня от начала применения заместительного парентерального питания (ПП) без использования липидов развивается дефицит НЭЖК, что ведет к усугублению нарушения синтеза и структуры мембран [11].



Рисунок 3. Метаболические осложнения у онкопациентов, встречающиеся при неверной НП.

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	Легкая 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 $10 \times 10^9 / л$)
- **Лейкоцитарный индекс интоксикации /ЛИИ/** (Кальф-Калиф Я.Я., 1941) $N = \text{от } 0,3 \text{ до } 1,5$
- **Ядерный индекс интоксикации /ЯИИ/** (Даштаянц 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. I 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 I)	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
Парацетимый 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

Рисунок 4. Некоторые шкалы для оценки эндотоксикоза.

Однако опасны также и тяжелый синдром жировой перегрузки при назначении жировых эмульсий без учета противопоказаний к ним, синдром наведенной азотемии и гипераминоацидемии, энергодефицитный синдром, нарушения водно-электролитного обмена. Несомненно, все это требует срочной персонализированной коррекции при учете выявленных нарушений со стороны общих метаболических онкологических синдромов.

Опухолевая интоксикация по локализации классифицируется на следующие виды:

- местная – отравление происходит в органе или части тела, которая подверглась воздействию токсинов;
- общая – отравляющие вещества действуют на различные системы и органы, находящиеся в разных частях тела.

По степени тяжести интоксикация при онкопроцессе делится на:

- легкую – хорошо поддается терапии и может самостоятельно пройти через несколько дней после начала;
- средней тяжести – длительное воздействие на системы и органы с развитием осложнений;
- тяжелую – 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.

Для оценки тяжести раковой интоксикации используются стандартные показатели крови: уровень мочевины, креатинина и С-реактивного белка, реактивный ответ нейтрофилов, лейкоцитарный индекс интоксикации и т.д. 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. С учетом таких параметров для оценки токсикоза предложен ряд шкал (рис. 4).

Особо выделяется при этом шкала степени гепатотоксичности и ее связь с характером примененной химиотерапии (ХТ). В соответствии с рекомендациями National Institute of Health Drug Induced Liver Injury (DLI) известны следующие степени гепатотоксичности [12]:

- 1-я степень – минимальные повреждения, изолированное повышение АЛТ и (или) ЩФ;
- 2-я степень – умеренное повреждение, повышение билирубина и коагулопатия;
- 3-я степень – серьезные повреждения, госпитализация;
- 4-я степень – острая печеночная недостаточность, дисфункция дру-

Таблица 2

Частота гепатотоксических реакций, вызываемых некоторыми химиотерапевтическими препаратами

Препараты	Частота гепатотоксичности, процент
Цитарабин	44–100
Флуорозедоксиуридин	42–100
Оксалиплатин	До 80
CMF (циклофосфамид + метатрексат + 5-фторурацил)	До 77
Нитрозомочевина	15–67
Таксаны, иринотекан	До 47
Гемтузумаб	31
Метотрексат	10–30
Пентостатин	19
Препараты платины	До 15

гих органов, тяжелая энцефалопатия, почечная недостаточность;

- 5-я степень – смерть или трансплантация печени.

При этом М. И. Давыдов [12] приводит зависимость гепатических осложнений от характера применяемых химиопрепаратов (табл. 2).

При этом известно, что модуляция детоксикационного ответа осуществляется за счет следующих основных механизмов: 1) монооксигеназной системы печени; 2) специфической и неспецифической иммунной системы; 3) выделительных систем почек, кишечника, легких. Для воздействия на эти системы в целом используют традиционные методики детоксикации. При этом у паллиативных пациентов, как правило, ограничиваются консервативными методами детоксикации в отличие от детоксикации при неотложных состояниях (табл. 3). Тем не менее в отношении применения методов детоксикации для улучшения качества жизни больных с распространенными формами злокачественных новообразований вопрос решается в каждом случае индивидуально.

К консервативным мерам относится и детоксикационное питание – новое направление в нутрициологии [13].

Как видно, общетеоретические вопросы решаются довольно успеш-

но. Однако вопрос тактики применения всех имеющихся разработок до настоящего времени остается до конца не решенным. Нами предложен и используется новый подход к выбору тактики НП у паллиативных пациентов – коррекция в зависимости от степени нутриционного угасания. Критериями для выделения степени нутриционного угасания могут служить параметры известного АВД. Нами выделены степени угасания нутритивной функции, характеристики которых, определенные на основе АВД и основных метаболических синдромов, приведены на рис. 5.

В соответствии с выделенными степенями определена тактика: при I степени нутриционного угасания возможно использование нутрицион-

ной поддержки, рассчитанной по потребностям; при II степени (когда преобладают эндотоксические реакции) рекомендовано в структуре комплексной НП обязательное использование детоксикационного компонента; при III степени – заместительная НП низкоэнергетическими низкобелковыми составами и, как правило, анальгезирующая терапия. При III степени необходимы и психологическая поддержка, и ограничительная нутриционная, так как пациенты в этой фазе «умирают не потому, что не едят, но не едят потому, что умирают» [14]. Однако особого внимания требуют пациенты, имеющие II степень нутриционного угасания, как еще сопротивляющиеся болезни и, как правило, еще участву-

Таблица 3
Некоторые отличия детоксикации при неотложных состояниях и в паллиативных ситуациях

Неотложные состояния	
Консервативные методы	Активные методы детоксикации
Промывные методики (промывание желудка, кишечный лаваж)	Гемосорбция
Гастроинтестинальная сорбция	Гемодиализ
Селективная деконтаминция кишечника	Гемофильтрация
Электрохимическое окисление с помощью гипохлорита натрия	Гемодиафильтрация
УФО	Продленные вено-венозный гемодиализ, гф, гдф
Форсированный диурез	Изолированная ультрафильтрация
	Плазмаферез
	Плазмасорбция
	Плазмодиафильтрация
	Лимфатические методы
	Перитонеальный диализ

Интракорпоральные методы

- Самые древние и известные – это способы очистки ЖКТ (постановка желудочного зонда с эвакуацией содержимого или дополнительно с промыванием желудка при отравлении, панкреатите и др.; очистительная клизма, промывание толстой кишки при запорах, ожирении).
- Форсированный диурез.
- Повышение функциональных возможностей системы резервного депонирования.
- Обменное переливание крови.
- Санация очагов инфекции и полости.
- Дренирование очагов инфекции и полости.
- Вульнеросорбция.
- Дренирование грудного лимфатического протока.
- Перитонеальный диализ.
- Декомпрессия ЖКТ.
- Непрямое электрохимическое окисление крови.
- Гипербарическая и экстракорпоральная вспомогательная оксигенация.

Экстракорпоральные методы детоксикации

- Лимфосорбция.
- Гемодиализ.
- Гемосорбция.
- Плазмаферез.
- Цитоферез.
- Иммуноферез.
- Плазмасорбция
- «Искусственная печень» (детоксикация на аппарате «Прометей»).
- Энтеросорбция.
- Применение ксеноселезенки и ксенопечени.
- Перфузия крови через живые диссоциированные аллогенные или ксеногенные печеночные клетки.
- Квантовая фотомодификация крови.
- Внутрисосудистое лазерное облучение крови.

Степень нутриционного угасания

Пациенты, подвергшиеся радикальному хирургическому и (или) комплексному лечению	Крайне тяжелые пациенты, получающие паллиативную помощь (3 степень)	Пациенты, получавшие только различные схемы химиотерапии (2 степень)
<p>Снижение ЖЕЛ и резервов дыхания ниже 60 % как прогностический фактор сложного п/о периода</p> <p>Вторичный иммунодефицит различной степени выраженности</p> <p>Снижение ФВ сердца ниже 50%</p> <p>3–8 баллов по АРАСНЕ</p> <p>Потребности около 90 г/сут белка, энергопотребности 2500–2600 ккал/сут</p> <p>Дефицит циркулирующего белка, невыраженный дефицит соматических белков</p> <p>ПИФ и ЛСФ практически не определяются и др.</p>	<p>Рост жидкости в тканевом секторе (ОВ и ВВ рост = прогноз –)</p> <p>Дефицит циркулирующих калия, магния, цинка</p> <p>РЕФРАКТЕРНАЯ КАХЕКСИЯ, снижение общей липидной массы, соматического белка, висцерального белка</p> <p>Токсико-анемический синдром Печеночно-почечная недостаточность</p> <p>Степень тяжести 12 и > по АРАСНЕ</p> <p>Потребности в белке 78–84 г/сут Энергопотребности 1400–1500 ккал/сут</p> <p>Синдром кишечной недостаточности (нарушение активности кишечной микробиоты, угнетение пищеварительно-транспортной функции, в ряде случаев – наличие стом)</p> <p>Шкала Карновского 40 и менее</p> <p>Молекулярные маркеры (ПИФ высокий при ЛСФ в норме) (36 и более баллов)</p>	<p>Синдром кишечной недостаточности В ряде случаев — наличие стом</p> <p>Молекулярные маркеры (повышенный липолиз, повышенный катаболизм мышечного белка при сниженном его синтезе в мышцах)</p> <p>Шкала Карновского 40 и более баллов АВД более 33</p> <p>Эндотоксикоз (может быть 1, 2 или 3 степени, чаще 2 степени)</p> <p>Потребности около 3500–4000 ккал/сут, протеиновые потребности 110–120 г/сут</p> <p>Печеночно-почечная дисфункция различной выраженности</p> <p>Дефицит жидкости</p> <p>Снижение соматического белка</p> <p>Снижение общих липидов</p> <p>Дефицит железа, калия</p> <p>Тяжесть 12 и более по АРАСНЕ</p> <p>КРИТИЧЕСКИЕ ПАЦИЕНТЫ с высоким ИНР, печеночной дисфункцией, выживаемость до 3–4 лет (34 балла по критериям АВД)</p>

Рисунок 5. Степени (стадии) нутриционного угасания онкопациентов.

ющие в общественно-полезном труде. К ним применяют алиментационно-детоксикационные программы. В частности, известны натуральные продукты, действующие на механизмы детоксикации в зависимости от фазы канцерогенеза (табл. 4).

В правильно составленных программах НП с дезинтоксикационным компонентом учитываются и практически все механизмы детоксикации, имеющиеся у организма, и возможности воздействия на них. Так, наряду с традиционными компонентами питания в состав специализированных иммунных смесей включены соединения с доказанным иммуномодулирующим действием (содержащие аргинин, омега-3 жирные кислоты, РНК) с повышенным количеством антиоксидантных витаминов и минералов (рис. 6 и табл. 5).

Известно также, что определенные кишечные бактерии повышают эффективность иммунотерапии рака [16, 17].

Таблица 4
Некоторые рекомендации по питанию в зависимости от фазы канцерогенеза (на основании данных Пилат, 2012)

ФАЗА ИНИЦИАЦИИ		Рекомендованные продукты		
		Виды антимутагенов	Вещества-антимутагены	Пищевые источники
Мутации	Мембранные: АМК, ФЛ, НЕЖК, витамин Е и др. – масла физалиса, паслена	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, тмин, валериана
		Метаболические антимутагены	Растительные фенолы (танины галловой и эллаговой кислот)	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
			Изофлавоны	Соя
			Антиоксиданты (карнозин, витамины С, А, Е, селен, ресвератрол, убихинон)	Овощи, фрукты, ягоды, зелень, продукты животного происхождения
Репарационные антимутагены	Цианоальдегид и другие альдегиды	Ваниль, кукурузное, хлопковое, подсолнечное, соевое масло		
	Соли кобальта	Лук, капуста, томаты, салат, картофель, черная смородина		
	Селен	Морепродукты, рис, пророщенная пшеница		
	Сесквитерпеновые лактоны и их гликозиды	Женьшень, левзея, элеутерококк		
	Гинсенозиды (панаксозиды), рапонтикозиды, элеутерозиды	Левзея		
	Диаллилсульфид	Чеснок		
	Магний	Орехи, овощи, фрукты		
Витамины А, С, РР	Овощи, фрукты			

Продолжение табл. 4

ПРОМОЦИЯ			
Факторы транскрипции, свободные радикалы, белки Bc 1–2, апоптоз	Влияние на апоптоз	Соединения	Пищевые продукты
	Индукторы апоптоза		Лектины
		Цитохром С	Сердце крупного рогатого скота и свиней
		Кофеин	Чай, кофе
		Полинеасыщенные жирные кислоты	Растительные масла
		Панаксозиды	Женьшень
		Глюкозинолаты (сульфоран)	Брокколи, хрен, васаби, редька
		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
		Рсвератрол	Овощи и фрукты (кожица винограда), красное вино
		Витамин D	Рыбий жир, желток куриного яйца, сельдь,
		Тритерпеновые сапонины (экстрагированные из корня женьшеня)	Женьшень (цветки, стебли и листья)
		Фукоидин	Фукус
	Гинестеин	Соя, кукуруза, люцерна, лён, солодка, клевер, женьшень, шпинат, брокколи, хмель, злаки	

ТОКСИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Показаны препараты питания, снижающие интоксикацию на III стадии канцерогенеза:

- влияние на дифференцировку клеток, каротиноиды (провитамин А);
- замедление клеточного деления – стероиды (индол капусты, токоферолы, сульфиды и др.);
- ингибирование ангиогенеза – гепарин, грибы японской и китайской флоры, селен, брокколи, чеснок;
- ингибитор фактора роста из акульей печени – скваламин, т.е. противоопухолевый антибиотик;
- ингибитор металлопротеаз фитиновая кислота (орехи, масличные)

При этом исследованы факторы диеты, влияющие на эндогенную продукцию N-нитрозокомпонентов, многие из которых обладают выраженной канцерогенной и мутагенной активностью. Показано, что добавление в пищу бифидогенных факторов (факторов, способствующих росту бифидобактерий) – олигосахаридов сои приводит к значительному снижению содержания общих N-нитрозокомпонентов в фекалиях крыс [18].

Подобные результаты были получены и другими авторами [19]. Действительно, микробиота кишечника человека представляет собой сложную экосистему, которая оказывает важное влияние на метаболизм организма человека [20, 21]. В настоящее время ее изучают на геномном, протеомном, метаболомном уровнях. Оказалось, что кишечная микробиота, ее состав дает индивидуально-специфическую реакцию на те или иные нутриенты, влияет на их усвоение. В частности, в МКНЦ нами было показано влияние метаболитов микробиоты кишечника на его моторику после субтотальных дистальных ре-

зекций желудка, выполненных по поводу рака. Интересно, что в структуре детоксикационной алиментации при проведении химиолечения для дисбиотической коррекции наиболее эффективными были про- и метабиотики. Поэтому включение препаратов, корригирующих микробиоту, в состав программ НП весьма целесообразно [22].

Несомненно, что наиболее мощный дезинтоксикационный механизм

включается при применении НП, воздействующей на монооксигеназную систему печени. Особенно это важно при использовании в комбинированной терапии рака химиолечения, ведь частота гепатотоксичности при проведении ХТ варьирует от 14,3 до 100% [23]. В печени также происходит обезвреживание токсинов, поступающих из толстого кишечника, с помощью двух систем – микросомального окисления и конъюгации.

Таблица 5
Некоторые смеси, содержащие различные иммунокомпоненты

Содержание основных веществ и иммунонутриентов в смесях иммунного питания (на 100 мл готового раствора)					
Состав	Импакт энтерал	Импакт орал	Нутрикомп иммунный	Нутриэн Иммун	Реконван
Белки, г	5,6	7,6	6,7	7	5,5
Жиры, г	2,8	3,9	3,7	4,5	3,3
Углеводы, г	13,4	18,9	18,3	14,2	12
Энергия, ккал	101	141	133	125	100
Аргинин, г	1,3	1,8	-	0,8	0,7
Глутамин, г	0,6	0,6	2	0,7	1,0
Селен, мкг	4,7	6,6	12	4,7	6,7
Цинк, мг	1,5	2,1	2	1	1,2
Витамин А, мкг	109	139	120	58	70
Витамин С, мг	6,7	30,5	27	4,7	6,7
Омега-3 жирные кислоты	0,6	0,6	0,2	0,4	0,7
Нуклеотиды, г	0,13	0,18	-	-	-

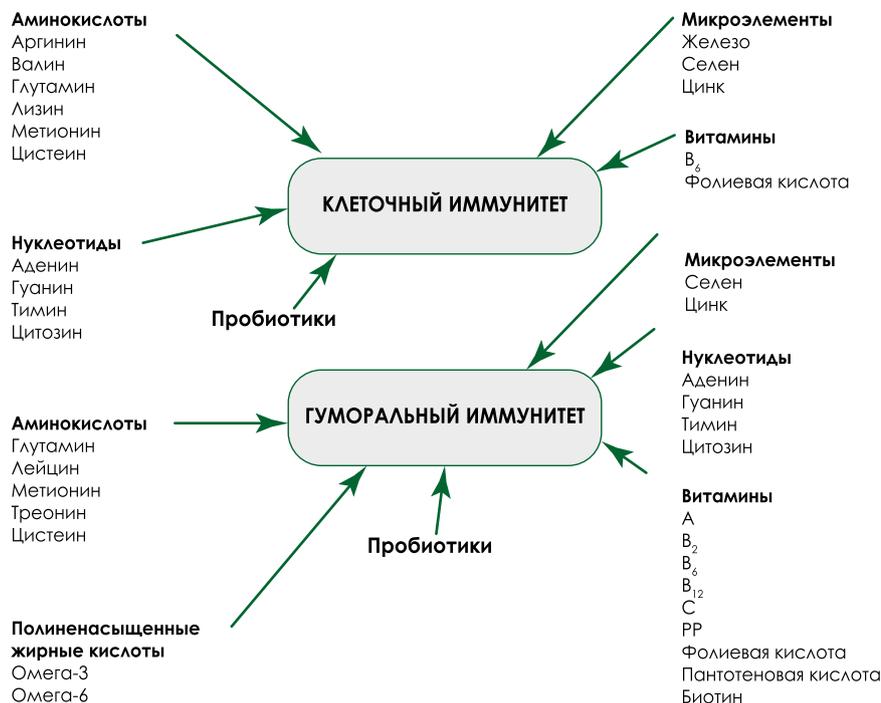


Рисунок 6.

Фазы детоксикации печени

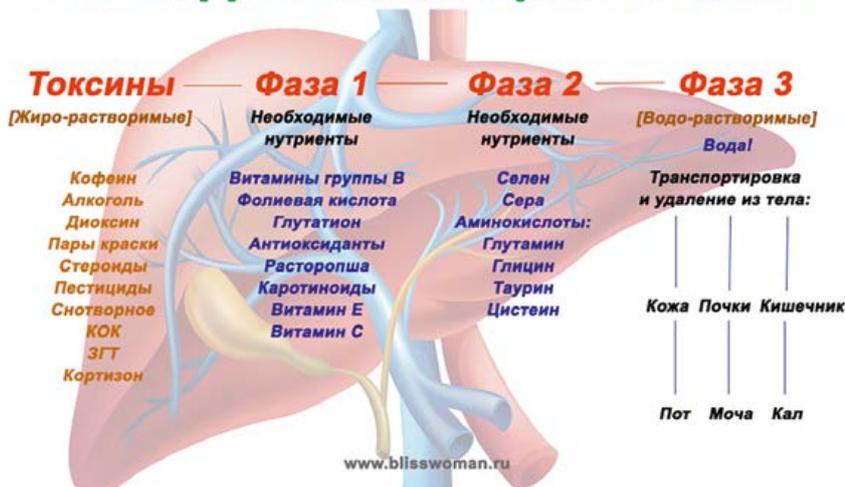


Рисунок 7. Некоторые детоксицирующие нутриенты гепатотропного действия.

Цель и суть работы систем обезвреживания заключается в маскировке токсичных групп (например, в феноле токсична ОН-группа) и (или) в придании гидрофильности молекуле, что способствует ее выведению с мочой и отсутствию накопления в нервной и жировой тканях. В целом детоксикационные системы печени производят биотрансформацию средномолекулярных ксенобиотиков и эндогенных токсикнов с гидрофобными свойствами. Обезвреживание аммиака в печени происходит

за счет синтеза мочевины. Путем образования парных соединений с ФАФС или глюкуроновой кислотой обезвреживаются продукты гниения аминокислот в кишечнике (индол, скатол, фенол, крезол). Билирубин обезвреживается путем образования моно- и диглюкуронидов, стероидные гормоны – в виде глюкуронидов. Образование парных соединений в печени протекает также с участием гликокола и таурина: а) желчные кислоты находятся в желчи в виде соединений с гликоколом и таурином; б) бензой-

ная кислота, соединяясь с гликоколом, превращается в гиппуровую. При участии моно- и диаминооксидаз (МАО, ДАО) в печени происходит окислительный распад адреналина и гистамина.

Для обеспечения более полного обезвреживания печень соблюдает этапность биотрансформации: первый этап – реакции гидрокарбоксилирования (окисление, гидролиз), второй – реакции конденсации (соединение с белками, аминокислотами и т.д.). В зависимости от химии токсинов рекомендуется в различные фазы дополнительно вводить необходимые нутриенты. Например, для детоксикации жирорастворимых токсинов в различные фазы требуются следующие нутриенты (рис. 7).

Помимо употребления жидкости в достаточном объеме, своевременного опорожнения кишечника, контроля состояния сердечной деятельности, показано детоксикационное питание – новое направление онконутрициологии. Однако заниматься профилактикой раковой интоксикации довольно сложно. Необходимо регулярно следить за содержанием электролитов, функцией печени и почек, контролировать уровень гемоглобина и свертывающую способность крови. Как правило, лечение раковой интоксикации – симптоматическое (противорвотные препараты: метоклопрамид, домперидон, ондасетрон, Мегас; слабительные средства: лактулоза, препараты сенны, Форлак, касторовое масло, Гутталакс, вазелиновое масло; клизмы; сорбенты: Полисорб, Энтеросгель, Полифепан, активированный уголь; препараты железа назначают при анемии: Сорбифер Дурулес, Мальтофер, Феррум Лек, Монофер; обезболивающие препараты: чаще НПВС – парацетамол, нимесулид, ибупрофен, кетопрофен и пр.; антиаритмические препараты; седативные: диазепам, аминазин или галоперидол). Наличие тяжелых электролитных нарушений – показание для гемодиализа.

Оптимизировать коррекцию гепатотоксичности помогают также нутритивные программы, в структуру которых вводятся фармаконутриенты гепатотропного действия, гепато-

Классификация печеночных препаратов по типу действующих веществ

Действующие компоненты	Препараты
Клетки печени животных	Гепатосан, Сирепар, Прогепар
Экстракт расторопши (силимарин)	Карсил, Гепабене, Галстена, Легалон, Фосфонциале, Гепатрин, Ливесил ФОРТЕ
Экстракт артишока	Хофитол, Гепатрин
Экстракт семян тыквы	Тыквеол, Пепонен
Прочие растительные компоненты	Хепель, Лив-52, Овесол
Фосфолипиды	Эссенциале Форте, Фосфоглив, Антралив, Эсливер, Фосфонциале, Резалют Про, Гепатрин, Ливесил Форте
Урсодезоксихолевая кислота	Урсофальк, Урдокса, Урсосан, Ливодекса
Тиоктовая кислота	Октолипен, Тиогамма, Берлитион
Адеметионин	Гептрал, Гептор
Орнитин	Гепа-Мерц

протекторы. До настоящего времени не сложилось единой классификации гепатопротективных средств из-за того, что их строение и место приложения действия довольно сильно различаются. К гепатопротективным средствам относят и витамины группы В, и витамин Е, аминокислоты (особенно карнитин, орнитин, метионин), бетаин, желчегонные препараты, углеводы, флавоноиды, органические кислоты, метилурацил. Можно разделить их на следующие группы: растительные препараты; препараты животного происхождения; минеральные препараты; синтетические препараты. Гепатопротекторы – это и урсодезоксихолевая кислота, и расторопша, и Liv.52 (Лив.52), и гепатопротекторы животного происхождения, и содержащие эссенциальные фосфолипиды, гепатопротекторы разных групп (табл. 6).

В последнее время с положительным эффектом в структуре нутритивной детоксикации широко используется Ремаксол, содержащий в виде действующих веществ янтарную кислоту (5,28 г), метионин (0,75 г), инозин (2,00 г), никотинамид (0,25 г). Удачное сочетание этих препаратов с различным механизмом действия, по-видимому, и обеспечивает положительный эффект.

Результат и обсуждение

Нами обследованы 107 пациентов с колоректальным раком (КРР) в стадиях T₃–T₄, и выявлена связь между нарушениями показателей гомеостаза и развитием эндотоксикоза (показателями эндотоксикоза) у данных пациентов. При этом из всех пациентов выделены две группы: получавших традиционную алиментацию и получавших модифицированную схему НП, опирающуюся на вышеизложенные принципы плюс использование Ремаксола.

Для профилактики лекарственной гепатотоксичности химиотерапии препарат Ремаксол вводили по 400



Рисунок 8. Комплексное действие Ремаксола [24].

мл внутривенно капельно раз в сутки не менее четырех инфузий; для лечения гепатотоксичности – 400 мл внутривенно капельно два раза в сутки от 4 до 12 дней. Скорость введения Ремаксола составляла 40–60 капель в минуту (2–3 мл в минуту). Оценивая эндотоксикоз как минимум по параметрам крови (эндотоксический индекс Гаркави, индекс Кребса, ИЛСОЭ), получили данные, приведенные в табл. 7.

Видно, что применении традиционной схемы неoadьювантной НП и схемы детоксикационного питания с введением Ремаксола преимущества выявляются при использовании модифицированной схемы.

По-видимому, это связано с механизмами гепатотропного действия составляющих Ремаксола, что согласуется с данными других авторов (рис. 8).

Действительно, с нашей точки зрения, составляющие препарата

Таблица 7
Интоксикационные индексы у пациентов первой и второй групп

При неoadьювантной НП (при применении традиционной схемы НП) (контрольная группа)			При неoadьювантной НП (при применении схемы детоксикационного питания) (группа наблюдения)		
Индекс Кребса	ИЛСОЭ	Индекс Гаркави	Индекс Кребса	ИЛСОЭ	Индекс Гаркави
4,0 ± 0,53 (при норме 1,8 ± 0,53)	1,61 ± 0,46 (при норме 1,48 ± 0,76).	2,3 ± 0,46 (при норме 0,3 ± 1,12),	3,1 ± 0,49 (при норме 1,8 ± 0,46)	1,47 ± 0,46 (при норме 1,87 ± 0,76).	1,8 ± 0,41 (при норме 0,3–1,12),

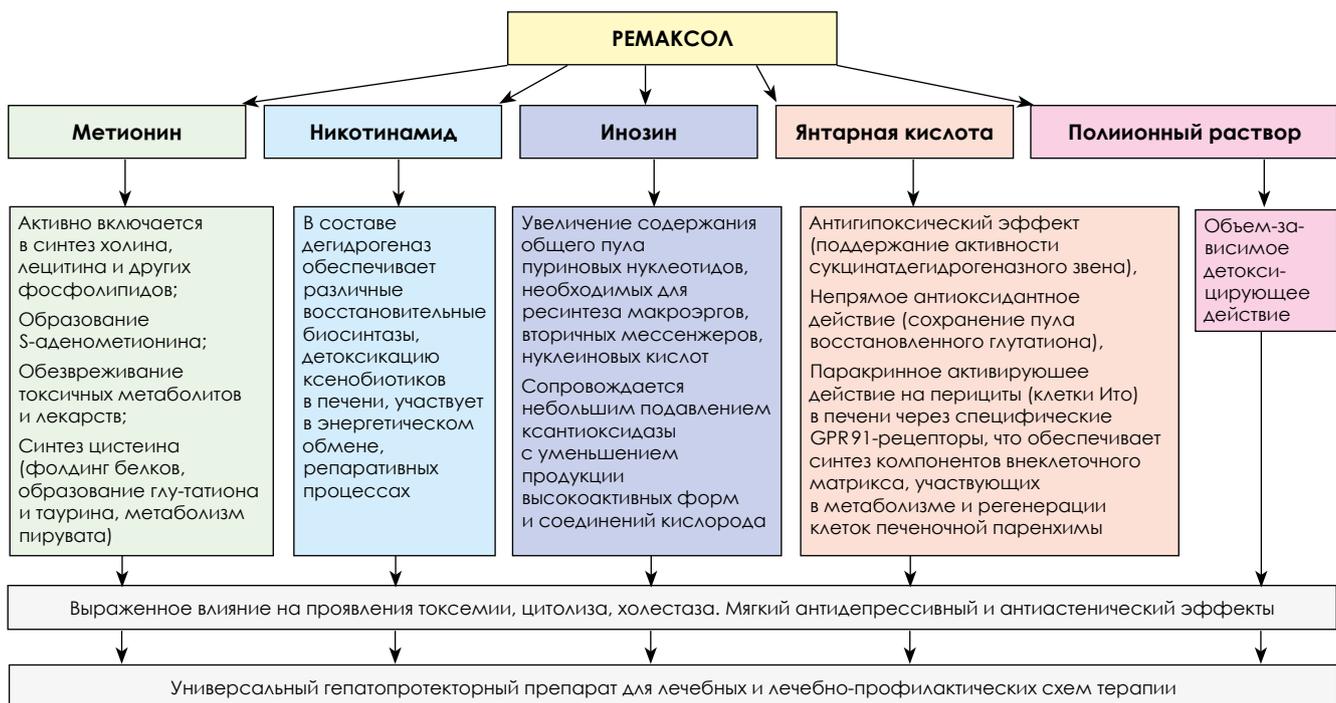


Рисунок 9. Основные механизмы действия Ремаксола [24].

весьма интересны в плане механизмов воздействия на обезвреживание эндотоксинов (рис. 9).

Наши результаты и мнение совпадают с данными ряда других авторов, свидетельствующими о целесообразности применения гепатотропного препарата Ремаксол, а также других фармаконутриентов аналогичного действия в лечении эндотоксикоза у онкопациентов [25–28].

Сравнительные лабораторные данные у больных КРР в стадиях T₃–T₄, получавших традиционную нутритивную поддержку и детоксицирующие смеси, позволили нам с помощью факториального анализа подтвердить концепцию о возможности совершенствования нутритивно-детоксикационной терапии, не только воздействуя на печеночные механизмы обезвреживания

токсинов, но и на другие механизмы детоксикации (табл. 8).

Таким образом, верно подобранная алиментационная программа должна обеспечивать нутритивную коррекцию в зависимости от степени нутритивного угасания. У пациентов с превалированием интоксикационного и токсико-анемического синдрома целесообразно обеспечивать сочетанную коррекцию препаратами нутритивного эффекта с гепатопротективными и антианемическими средствами (как нутритивными, так и обязательно фармаконутриентными составами).

Выводы

1. Детоксикационная нутритивная поддержка способствует существенному очищению организма от токсикантов; для выведения ток-

сикантов целесообразно дополнять известные методики детоксикации составами нутритивного действия для сипинга с детоксицирующими составляющими.

2. Оценку проводимой алиментации у паллиативных пациентов следует обеспечивать по параметрам известного АД и показателям основных общих онкологических синдромов.
3. Применение в структуре нутритивной детоксикации препаратов гепатотропного действия (в частности, Ремаксола) позволяет даже у паллиативных пациентов снизить гематологические интоксикационные индексы (индексы Кребса, Гаркави).
4. Факториальный анализ данных указал также на возможность дальнейшего совершенствования

Таблица 8
Результаты факториального анализа детоксикационных возможностей организма при использовании различных нутритивных программ

Показатель	Норма	Группа наблюдения	%1	%2	Контрольная группа (не получавшая неоадьювантную НП)	%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	3,8 ед./мл	2,9 ± 1,8	-23		1,9 ± 1,8	34,10
Альбумин	45 ± 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

детоксикационных мероприятий за счет нутритивной коррекции. При этом ее содержание может быть направлено не только на гепатопротективную терапию, но и на механизмы кишечной детоксикации, что, как известно, связано с циклом орнитина-цитруллин – превращений в безопасную мочевины, с циклом деятельности кишечной микробиоты и использованием ее регуляторов (применением пребиотиков, синбиотиков).

Список литературы

1. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr.* 2007p; 26 (3): 289–301. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.01.005.
2. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96 (6): 1346–1353. DOI: 10.3945/ajcn.111.018838.
3. Lehmann S, Ferrie S, Carey S. Nutrition Management in Patients With Chronic Gastrointestinal Motility Disorders: A Systematic Literature Review. *Nutr Clin Pract.* 2019 Apr 15. DOI: 10.1002/ncp.10273.
4. Calella P, Valerio G, Brodrie M, Taylor J, Donini LM, Siervo M. Tools and Methods Used for the Assessment of Body Composition in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract.* 2019 Feb 7. DOI: 10.1002/ncp.10247.
5. Danel A., Viana S. D., Dias A., Lopez S. N. et al. Cost consequence analysis of immune-enhancing nutritional formula in patients with digestive cancer surgery. // Congress Poster (PCN 29) ISPOR LATAM 2017. San Paolo, Brazil.
6. Недостаточность питания: нутритивная поддержка и регидратационная терапия у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2017.
7. Лейдерман И. Н., Грицан А. И., Заболотских И. Б., Ломидзе С. В., Мазурок В. А., Нехаев И. В., Николаенко Э. М., Николенко А. В., Поляков И. В., Сытов А. В., Ярошецкий А. И. Триоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2018; 3: 5–21.
8. Zhou J., Zhang Y. Y., Li Q. Y., Cai Z. H. Evolutionary history of Cathesin // *Int J. Biol Sci.* 2018. Pp. 11–12.
9. Heyland D. K., Weijs P. J., Coss-Bu J. A. et al. Protein delivery in the intensive care unit: Optimal or Suboptimal? // *Nutr. Clin. Pract* 2017 Apr; 32 (1_suppl): 58S–71S.
10. Костюченко Л. Н. Нутритивная поддержка в онкологии пищеварительного тракта. М. 2019. 398 с.
11. Surani S. R., Rathnani I., Guntupalli B., et al. Severe insulin treatment with intravenous chromium in septic Shock patients/ *World J. Diabetes.* 2012. Vol. 3. S1pp. 9, P. 170–173.
12. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии // Под ред. М. И. Давыдова М.: 2018. 224 с.
13. Пилят Т. А., Кузьмина Л. П., Измерова Н. И. Детоксикационное питание. М., 2011. 683 с.
14. Saunders C. The evolution of palliative care. *J R Soc Med.* 2001; 94 (9): 430–432.
15. Хорошилов И. Е. Клиническое питание и нутритивная поддержка. ЭЛБИ-СПб. 2018. 192 с.
16. Vétizou et al., Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota *Science* 27 Nov 2015; Vol. 350, Issue 6264, pp. 1079–1084.
17. Sivan et al., Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy *Science* 27 Nov 2015; Vol. 350, Issue 6264, pp. 1084–1089.
18. Rumney C. J., Rowland I. R., Saito Y., Hirachara T. // *Microb. Ecol. Health and Disease.* 1994. V. 7, N1. P. 600.
19. Goldin B. R., Gorbach S. L. // *J. Nat. Cancer Inst.* 1984. V. 73. P. 689–695.
20. Шендеров Б. А. Роль питания и симбиотической микробиоты в эпигенетике хронических соматических заболеваний. *Вопросы диетологии* 2015; 5 (1): 22–23.
21. DuPont A. W., DuPont H. L. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8 (9): 523–531.
22. Костюченко Л. Н. Нутритивная поддержка при последствиях операций на желудочно-кишечном тракте. М.: Миклош, 2014, 224 с.
23. Floyd J., Mirza I., Sachs B., et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. // *Semin Oncol* 2006; 33 (1): 50–67.
24. Оковитый С. В., Орлов Ю. П., Лукач В. Н., Говорова Н. В., Глущенко А. В., Дмитрива О. Д. Место Ремаксол как гепатопротектора и антиоксиданта в интенсивной терапии распространенного перитонита. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; № 6. С. 24–29.
25. Мазина Н. К. и соавт. Клиническая эффективность суцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. *Терапевтический архив,* 2013; 1: 56–61.
26. Levine R. L. et al. Methionine Residues as Endogenous Antioxidants in Proteins. *Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93: 15036–15040.
27. Yuan L, Kaplowitz N. Glutathione in Liver Diseases and Hepatotoxicity. *Mol Aspects Med.* 2009; 30 (1–2): 29–41.
28. Суханов Д. С. и др. Индукция эндогенного S-аденозил-L-метионина в гепатоцитах при фармакотерапии токсических и лекарственных поражений печени в эксперименте. *Эксп. и клин. фарм.* 2011; 10: 34–38.

Для цитирования: Костюченко Л. Н. Детоксикационная алиментация паллиативных больных онкологического профиля. Медицинский алфавит. 2020; (17): 15–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-15-25>.

For citation: Kostyuchenko L. N. Detoxification alimentionation of palliative cancer patients. Medical alphabet. 2020; (17): 15–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-15-25>.

Ремаксол для печени – время для жизни!



Инфузионный гепатотропный препарат для стартовой терапии дисфункции печени

Способствует:

- купированию синдромов цитолиза, холестаза
- сохранению детоксикационной и белково-синтетической функции печени
- снижению воспалительного синдрома



Реклама. ЛСР-009341/09 от 13.02.2020

 Полисан

Универсальная защита печени

Диагностические возможности методов исследования при остром деструктивном панкреатите

А. В. Мамошин, к.м.н., доцент, врач – хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения¹, с.н.с. научно-технологического центра биомедицинской фотоники²

А. В. Борсуков, д.м.н., проф., директор³

Ю. В. Иванов, д.м.н., проф., зав. хирургическим отделением⁴, в.н.с. отдела хирургии⁵

¹БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», г. Орел

²ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел

³Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, г. Москва

⁵ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования России, г. Москва

Diagnostic possibilities of investigation methods in acute destructive pancreatitis

A. V. Mamoshin, A. V. Borsukov, Y. V. Ivanov

Orel Regional Clinical Hospital, Orel State University n.a. I.S. Turgenev, Orel; Smolensk State Medical University, Smolensk; Federal Research and Clinical Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow; Russia

Резюме

В данной статье представлена диагностическая эффективность клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования в дифференциации клинико-морфологических форм острого деструктивного панкреатита. Показана значимость таких перспективных методик, как мини-инвазивная многочастотная биоимпедансометрия патологического очага, кристаллографическое исследование аспирата, выполняемых в рамках тонкоигольной диагностической пункции, в дифференциальной диагностике экссудативных осложнений острого деструктивного панкреатита. Полученные результаты обуславливают необходимость комплексного подхода с расширением диагностического алгоритма за счет использования возможностей тонкоигольной диагностической пункции. Комплексная оценка значимости методов исследования позволяет повысить эффективность дифференциальной диагностики клинико-морфологических форм деструктивного панкреатита, тем самым позволяя своевременно определить тактическую позицию в лечении данной категории пациентов.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, тонкоигольная диагностическая пункция, мини-инвазивная биоимпедансометрия, кристаллографический метод.

Summary

The article demonstrates the diagnostic effectiveness of clinical, laboratory and instrumental methods for the differentiation of clinical and morphological forms of acute destructive pancreatitis. The importance of such promising methods as minimally invasive multi-frequency bioimpedancemetry of the pathological focus, the crystallographic study of aspirate performed during fine-needle diagnostic puncture and differential diagnosis of exudative complications of acute destructive pancreatitis is shown. The results obtained determine the necessity of a comprehensive approach with the expansion of the diagnostic algorithm by using fine-needle diagnostic puncture. A comprehensive assessment of diagnostic methods significance can increase the effectiveness of differential diagnosis of clinical and morphological forms of destructive pancreatitis, thereby allowing to timely determinate the tactical position in the treatment of this category of patients.

Key words: acute destructive pancreatitis, fine-needle aspiration, minimally invasive multi-frequency bioimpedancemetry, crystallographic method.

Введение

Острый деструктивный панкреатит (ОДП) является одной из важнейших проблем неотложной хирургии органов брюшной полости и одним из потенциально фатальных заболеваний с широкой вариацией клинических форм и разнообразных местных, а также системных осложнений, которые с современных позиций рассматривают как этапы эволюции единого патоморфологического процесса, протекающего в условиях эндогенного инфицирования. Это обусловлено прежде всего неуклонным ростом заболеваемости, увеличением частоты осложнений и высокой летальностью [1, 5, 6, 7, 10].

Анализ литературы позволяет признать, что клиника не располагает четкими критериями и методами дифференциального диагноза клинико-морфологических форм ОДП и его осложнений. Следовательно, требуется комплексный подход в диагностике данного заболевания с учетом клинических и лабораторных данных, ультразвукового исследования (УЗИ), рентгенологических методов исследования, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и тонкоигольной диагностической пункции (ТДП) под контролем УЗИ [2, 3, 5, 6, 7, 9]. По нашему мнению, для ранней диф-

ференциальной диагностики экссудативных образований, осложняющих течение ОДП, общепринятые методики обследования могут быть эффективно дополнены методами мини-инвазивной многочастотной биоимпедансометрии патологического очага и клиновидной дегидратации аспирата в рамках проведения ТДП под контролем УЗИ [4].

Цель исследования

Улучшение результатов дифференциальной диагностики клинико-морфологических форм ОДП путем оценки диагностической эффективности различных методов исследования.

Материалы и методы исследования

Клинические наблюдения содержат анализ 326 больных с различными клинико-морфологическими формами ОДП. Пациенты были распределены по полу и возрасту, а также в соответствии с положениями современной клинико-морфологической классификации (США, 1992) и ее модификаций, предложенных в г. Кочин в 2011 году (International Association of Pancreatology, 2011); Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 году и классификацией острого панкреатита Российского общества хирургов, разработанной в 2014 году [1, 2]. Мужчин было 244 (75,0%), женщин – 82 (23,5%). Возраст больных варьировал от 19 до 84 лет. В исследуемой группе пациентов 87 (29,7%) больных были с острыми жидкостными скоплениями (ОЖСК), 28 (9,6%) – с панкреатическим некрозом (ПН), 79 (26,9%) – с панкреатогенным абсцессом (ПА), 99 (33,8%) – с панкреатической псевдокистой (ПК). Определены этиологические факторы, сопутствующая патология и распространенность деструктивного процесса. В развитии заболевания алкогольный фактор имел место у 225 (76,8%) больных, билиарный – у 25 (7,7%), другой этиологии (травма, послеоперационный, идиопатический) – у 42 (14,3%) больных. Всем больным осуществлялись комплексные клинико-лабораторные и инструментальные исследования, основной задачей которых являлась верификация клинико-морфологических форм ОДП, определение наличия и формы осложнений, абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности [10]. Выявленные особенности клинической симптоматики и данных лабораторных методов исследования позволили определить позицию дальнейшего диагностического поиска [2]. Лучевые методы диагностики включали обзорную рентгенографию органов грудной клетки (ОРОГК) и органов брюшной полости (ОРОБП), УЗИ органов брюшной полости [8, 9]. Ведущим методом, играющим основную роль в постановке диагноза, динамическом наблюдении за фазами течения патологического процесса и решении во-

проса о применении диапеитических технологий, а также в динамическом контроле эффективности проводимого лечения, являлось УЗИ [5, 6, 7]. Основным неинвазивным референтным методом уточняющей диагностики являлась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), позволяющая выявить прямые признаки ОДП, распространенность патологического процесса, состояние парапанкреатической и забрюшинной клетчатки [3]. Системные осложнения ОДП в виде энцефалопатии выявлены в 24 (7,3%) наблюдениях, делирий – у 10 (3,0%) пациентов, глубокие нарушения сознания – в 6 (1,8%) случаях, острая дыхательная недостаточность – у 51 (15,6%) пациента, острая сердечно-сосудистая недостаточность – в 55 (16,8%) случаях, острая почечная недостаточность – у 93 (28,5%) пациентов, острая печеночная недостаточность – в 65 (20%) наблюдениях, нарушение функции кишечника – у 61 (18,7%) пациента.

В целях детализации этапа эволюции заболевания, морфологической и бактериологической верификации диагноза всем пациентам выполнялась тонкоигольная диагностическая пункция (ТДП) под УЗ-контролем. Показанием к ТДП считали наличие изменений при УЗИ, подозрительных в отношении деструкции, или очагового поражения поджелудочной железы, сальниковой сумки и (или) забрюшинного пространства [4].

Во время выполнения ТДП у 124 (42,3%) больных проведена миниинвазивная многочастотная биоимпедансометрия (БИМ) патологического очага (ПО) с использованием диэлектрической иглы с многочастотным

биоимпедансным томографом. Измерение электрического импеданса проводилось на трех частотах: 1, 10 и 100 кГц. Небольшие размеры игл (G22) с диэлектрическим наконечником благодаря ультразвуковому мониторингу предусматривали их точное позиционирование и фиксацию в интересующей области исследования с измерением биоимпеданса в периферической и центральной зонах ПО [4].

Наряду с другими исследованиями мы применяли метод клиновидной дегидратации (КлДГ) аспирата, полученного при ТДП. Исследование структурообразующих элементов натуральных образцов высушенных капель (фации) проводилось с помощью светового микроскопа, бинокулярной лупы при увеличениях 32×, 56×, 72×. Путем обработки цифровых фотографий с помощью компьютерной программы для морфометрии оценивались радиус фации и ее зон, длина трещин, их число и форма, порядок деления кристаллов, углы кристаллизации, длина осей кристаллизации, а также стабильность указанных параметров в динамике [4].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием нативных методов статистического классификационного анализа с выбором статистической модели, которая давала наиболее точный прогноз для конкретных данных. Точность предсказания принадлежности пациента к определенной классификационной форме ОДП являлась основной метрикой оценки качества статистической модели. Для вычисления метрик производилось вычисление нелинейной функции отклика зависимых переменных от независимых путем «обучения» статистических моделей классификации

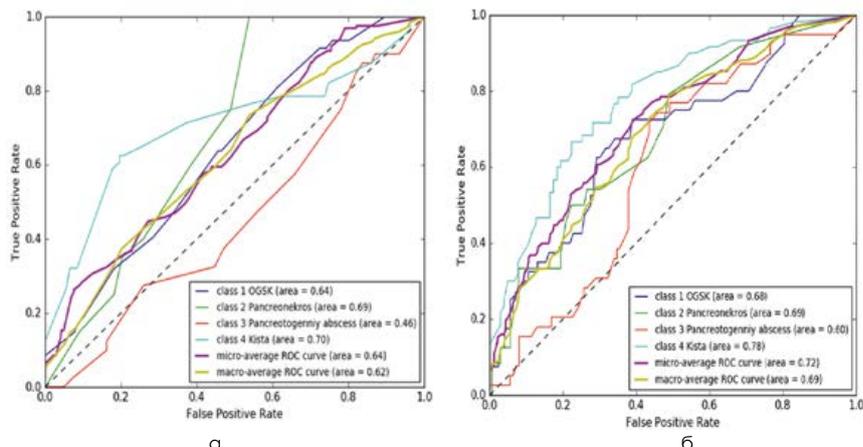


Рисунок 1. ROC-анализ значимости данных в дифференциальной диагностике клинико-морфологических форм ОДП: а – сбора жалоб; б – данных анамнеза.

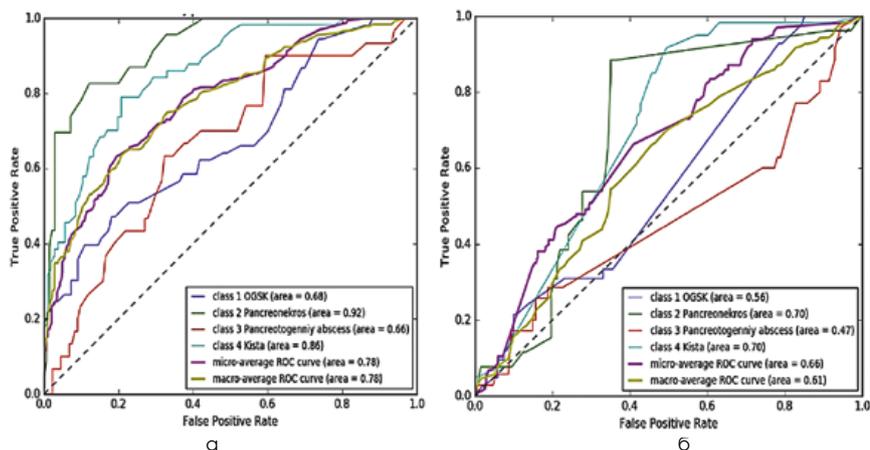


Рисунок 2. ROC-анализ значимости данных в дифференциальной диагностике клинкоморфологических форм ОДП: а – данных объективного осмотра; б – признаки полиорганной недостаточности.

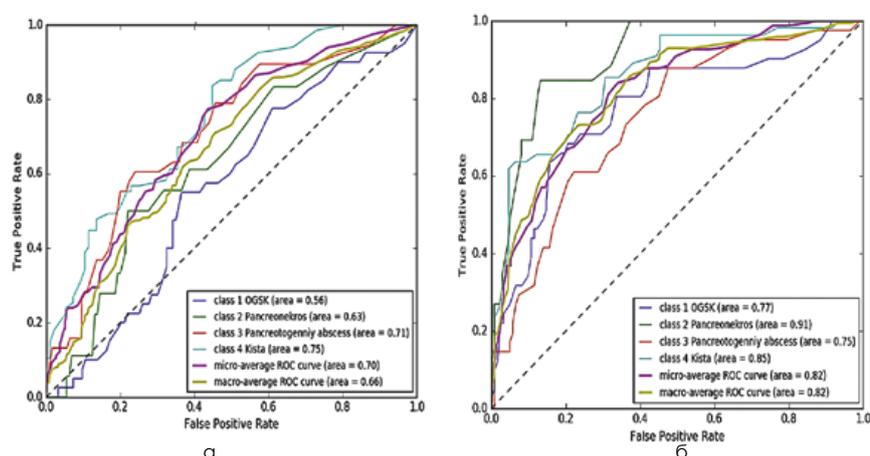


Рисунок 3. ROC-анализ значимости данных в дифференциальной диагностике клинкоморфологических форм ОДП: а – данных ОАК; б – данных БАК.

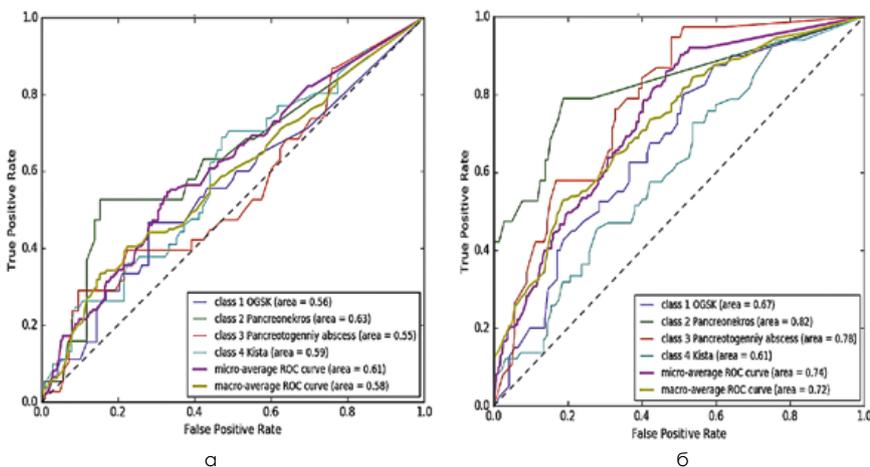


Рисунок 4. ROC-анализ значимости данных в дифференциальной диагностике клинкоморфологических форм ОДП: а – данных ОАМ; б – данных определения С-реактивного белка.

на исследуемых данных. Для расчета приближенной точности предсказания применен метод скользящего контроля (кросс-валидации). Для построения прогностической модели использовали метод random forest. В качестве ключевой метрики применялся ROC-анализ (receiver operator characteristic). Статистические подсчеты осуществлялись с помощью компьютерных программ

Excel и Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

У больных, поступивших в клинику, наблюдались различные клинические формы течения ОДП. Обращала на себя внимание зависимость выраженности и характера клинической картины заболевания от фазы патологического процесса. На ранних стадиях деструк-

тивного процесса преобладали признаки ферментной токсемии (83,7%). Клиническая картина более позднего периода заболевания характеризовалась развитием гнойно-септических осложнений (95,2%). При анализе площади под ROC-кривой качество моделей сбора жалоб и анамнеза не превышало 0,7–0,8 значений AUC. Данные объективного осмотра имели отличное качество модели в диагностике ПН (AUC = 0,92; ДИ: 0,91–0,95) и очень хорошее качество модели в диагностике ПК (AUC = 0,86; ДИ: 0,84–0,89) (рис. 1).

Данные объективного осмотра имели отличное качество модели в диагностике ПН (AUC = 0,92; ДИ: 0,91–0,95) и очень хорошее качество модели в диагностике ПК (AUC = 0,86; ДИ: 0,84–0,89). При анализе площади под ROC-кривой качество моделей оценки признаков полиорганной недостаточности не превышало 0,7 значений AUC (рис. 2).

Изменения при лабораторном исследовании крови (общий анализ крови, развернутая лейкоцитарная формула, лейкоцитоз, повышение СОЭ) не были специфичными и являлись вспомогательными признаками заболевания. При анализе площади под ROC-кривой качество модели оценки данных общего анализа крови (ОАК) не превышало 0,7–0,8 значений AUC (рис. 3). При биохимическом исследовании крови (БАК) определялись нарушения функции поджелудочной железы и печени разной степени в зависимости от стадии патологического процесса. Модель использования данных БАК имела отличное качество в диагностике ПН (AUC = 0,91; ДИ: 0,88–0,95) и очень хорошее качество в диагностике ПК (AUC = 0,85; ДИ: 0,83–0,86) (рис. 3).

При анализе площади под ROC-кривой качество модели оценки данных общего анализа мочи (ОАМ) не превышало 0,6–0,7 значений AUC. Определение С-реактивного белка имело очень хорошее качество модели в диагностике ПН (AUC = 0,82; ДИ: 0,67–0,92) (рис. 4).

Качество модели оценки данных ОРОГК не превышало 0,6–0,7 значений AUC при анализе площади под ROC-кривой. При анализе площади под ROC-кривой отмечено очень хорошее качество модели использования данных ОРОБП в диагностике ПН (AUC = 0,86; ДИ: 0,83–1,00) (рис. 5).

Качество модели оценки данных УЗИ, эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) не превышало 0,6–0,8 значений AUC при анализе площади под ROC-кривой. Данные эндоскопического УЗИ имели очень хорошее качество модели в диагностике ПН (AUC = 0,86; ДИ: 0,83–1,0) и ПК (AUC = 0,84; ДИ: 0,73–0,95) (рис. 6).

Качество модели оценки данных бактериологического исследования аспирата, полученного при ТДП, при анализе площади под ROC-кривой не превышало 0,7–0,8 значений AUC. Использование данных цитологического исследования аспирата отмечено отличным качеством модели в диагностике ОЖСК (AUC = 0,92; ДИ: 0,88–0,98), ПА (AUC = 0,94; ДИ: 0,85–1,00), ПК (AUC = 1,00; ДИ: 1,00–1,00) и очень хорошим качеством модели в диагностике ПН (AUC = 0,89; ДИ: 0,73–1,00). Использование данных амилазной активности аспирата показало очень хорошее качество модели в диагностике ПА (AUC = 0,80; ДИ: 0,77–0,94) и ПК

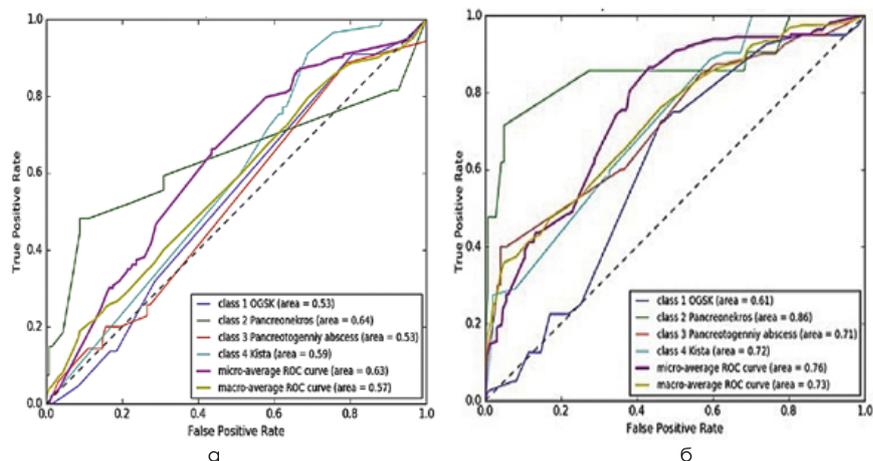


Рисунок 5. ROC-анализ значимости данных в дифференциальной диагностике клинко-морфологических форм ОДП: а – данных обзорной рентгенограммы органов брюшной полости; б – данных обзорной рентгенограммы органов брюшной полости.

(AUC = 0,88; ДИ: 0,72–0,99) (рис. 7).

При проведении мини-инвазивной БИМ в рамках выполнения ТДП наблюдалась зависимость величины импеданса от структурной организации содержимого жидкостного образования. При анализе площади под ROC-кривой модель использования данных мини-инвазивной БИМ ПО имела высокую

диагностическую и прогностическую ценность (AUC = 1,0; ДИ: 1,0–1,0) в выявлении ОЖСК, ПК и ПА.

Сущность КЛДГ заключается в исследовании параметров капли аспирата (фации), в процессе дегидратации которой формируются фиксированные структуры, параметры которых зависят от характера исходной биожидко-

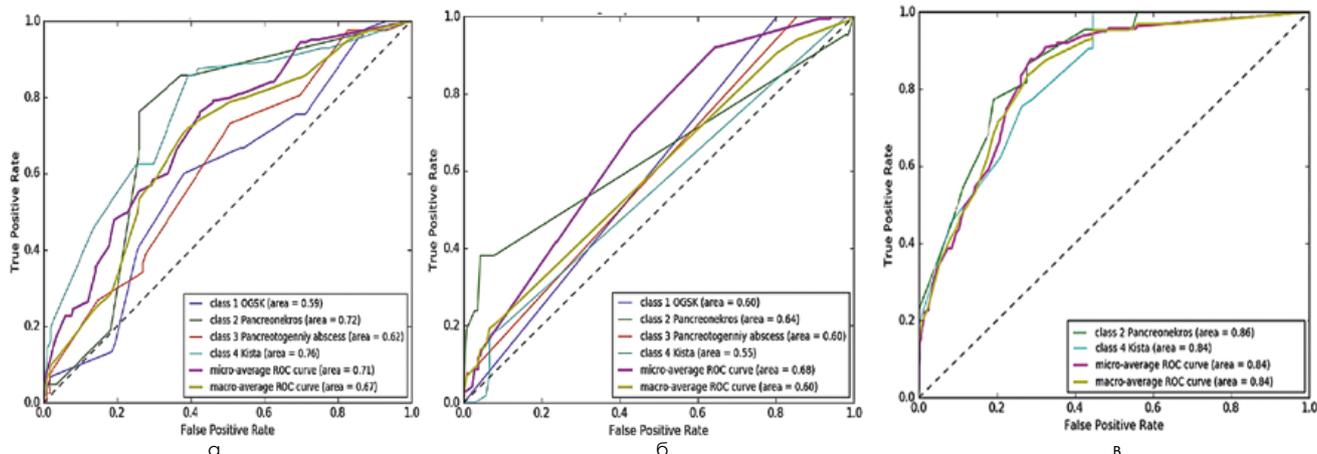


Рисунок 6. ROC-анализ значимости данных в дифференциальной диагностике клинко-морфологических форм ОДП: а – данных УЗИ; б – ЭГДС; в – эндоскопическое УЗИ.

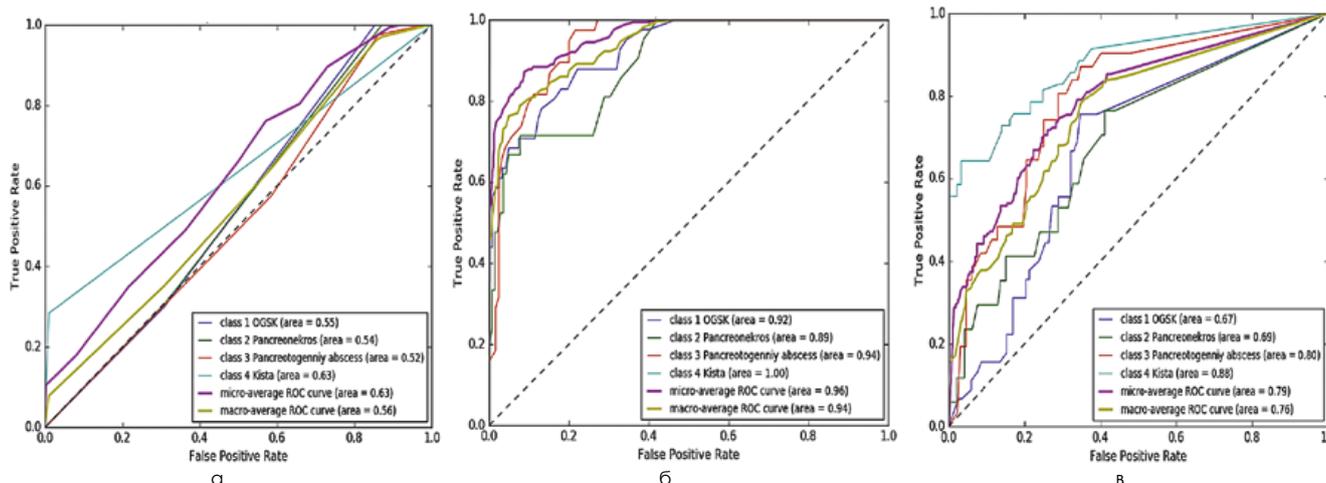


Рисунок 7. ROC-анализ значимости данных в дифференциальной диагностике клинко-морфологических форм ОДП: а – данных бактериологического исследования аспирата; б – данных цитологического исследования аспирата; в – данных амилазной активности аспирата.

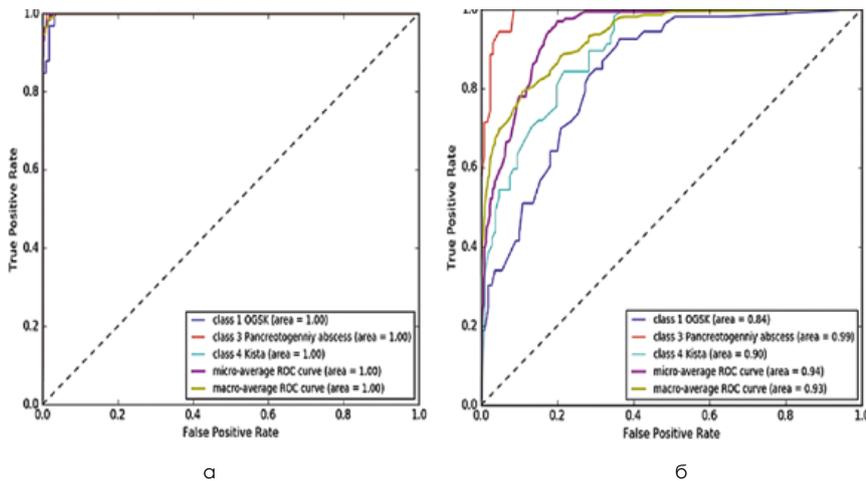


Рисунок 8. ROC-анализ значимости данных в дифференциальной диагностике клинко-морфологических форм ОДП: а – данных мини-инвазивной БИМ; б – данных КЛДГ аспирата.

сти. При анализе площади под ROC-кривой отмечено отличное качество модели использования данных КЛДГ аспирата в диагностике ПА (AUC = 0,99; ДИ: 0,89–1,0), ПК (AUC = 0,90; ДИ: 0,87–0,95) и очень хорошее качество модели в диагностике ОЖСК (AUC = 0,84; ДИ: 0,81–0,98) (рис. 8).

Диагностическая информативность методов исследования в дифференциальной диагностике клинко-морфологических форм ДП представлена на рис. 9.

Заключение

ОДП, в зависимости от фазы развития патологического процесса и формирующейся клинко-морфологической формы заболевания, имеет особенности диагностических данных при выполнении различных методов исследования. Диагностическая точность большинства неинвазивных методов исследования

не превышает 75,0%, достигая в верификации отдельных клинко-морфологических форм ОДП 80,0%, что определяет необходимость выполнения ТДП. ТДП под контролем УЗИ с последующим микробиологическим и цитологическим исследованием аспирата является высокоинформативным методом диагностики характера поражения тканей и детализации фазы развития патологического процесса. Проведение методов мини-инвазивной БИМ патологического очага и КЛДГ аспирата может быть использовано в решении вопросов ранней уточняющей дифференциальной диагностики, прогнозирования течения экссудативных образований при ОДП и определения дальнейшей лечебной тактики. Это дает качественно новую информацию о стадировании патологического процесса, что позволяет адекватно изменить дальнейшую диагностическую и лечебную тактику

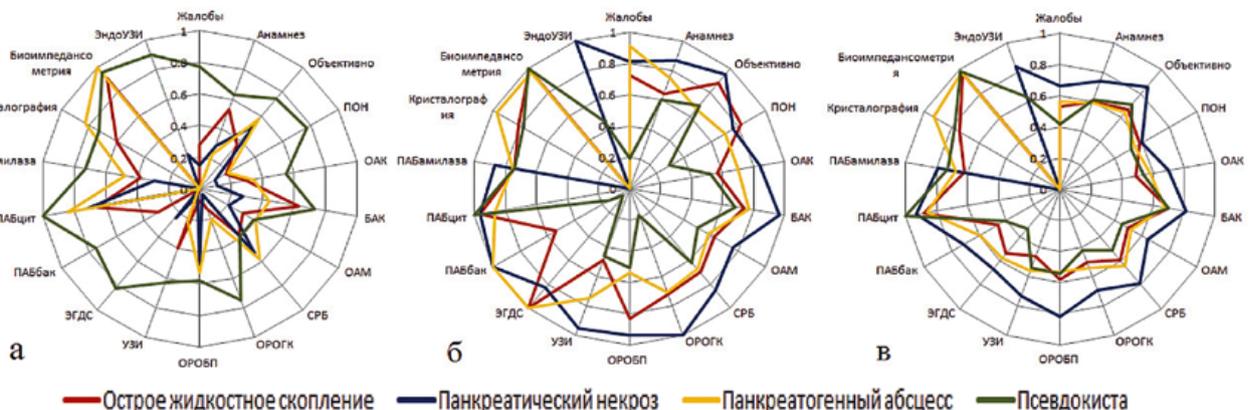


Рисунок 9. Диагностическая информативность методов исследования в дифференциальной диагностике клинко-морфологических форм ОДП: а) чувствительность; б) специфичность; в) точность.

Для цитирования: Мамошин А. В., Борсуков А. В., Иванов Ю. В. Диагностические возможности методов исследования при остром деструктивном панкреатите. Медицинский алфавит. 2020; (17): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-26-30>.

For citation: Mamoshin A. V., Borsukov A. V., Ivanov Y. V. Diagnostic possibilities of investigation methods in acute destructive pancreatitis. Medical alphabet. 2020; (17): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-26-30>.

с индивидуальным подходом к выбору способа оперативного пособия.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18–15–00201).

Список литературы

1. Баненко С. Ф. Классификация острого панкреатита: современное состояние проблемы / С. Ф. Баненко, В. Р. Гольцов, В. Е. Савелю, Р. В. Вашетко // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2018. – Т. 174. – № 5. – С. 86–92.
2. Волков В. Е. Особенности клинического течения и лечебной тактики при локальных гнойно-воспалительных осложнениях острого некротического панкреатита в свете новой международной классификации острого панкреатита – 2012 / В. Е. Волков, С. В. Волков, Н. Н. Чеснокова // Acta Medica Eurasica. – 2015. – № 2. – С. 9–16.
3. Литвин А. А. Современные возможности компьютерной томографии при визуализации острого панкреатита / А. А. Литвин, Е. Г. Князева, А. А. Филатов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2017. – Т. 99. – № 1. – С. 164–170.
4. Мамошин А. В. Мини-инвазивные хирургические вмешательства в диагностике и лечении острого деструктивного панкреатита / А. В. Мамошин // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26. – № 1. – С. 42–52.
5. Подолужный В. И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении / В. И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2. – № 4. – С. 62–71.
6. Пугаев А. В. Острый панкреатит: монография / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. – М.: ИНФРА-М, 2019. – 263 с.
7. Скутова В. А. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики и комплексного лечения / В. А. Скутова, А. И. Данилов, Ж. А. Феоктистова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 78–84.
8. Avanesov M. Diagnosing acute pancreatitis – Clinical and radiological characterisation of patients without threefold increase of serum lipase / M. Avanesov, A. Löser, S. Keller, J. M. Weinrich, A. Laqmani, G. Adam, M. Karul, J. Yamamura // Eur. J. Radiol. – 2017. – v. 95. – P. 278–285.
9. Grinsven J. Diagnostic strategy and timing of intervention in infected necrotizing pancreatitis: an international expert survey and case vignette study / J. Grinsven, S. Brunschot, O. J. Bakker, T. L. Bollen, M. A. Boermeester, M. J. Bruno, C. H. Dejong, M. G. Dijkgraaf, C. H. Eijck, P. Fockens, H. Goor, H. G. Gooszen, K. D. Horvath, K. P. Lienden, H. C. Santvoort, M. G. Besselink // HPB. – 2016. – v. 18 (1). – P. 49–56.
10. Pagliari D. Clinical assessment and management of severe acute pancreatitis: a multi-disciplinary approach in the XXI century / D. Pagliari, M. G. Brizi, A. Saviano, F. A. Mancarella, A. A. Dal Lago, M. L. Serricchio, E. E. Newton, F. Affili, R. Manfredi, A. Gasbarrini // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2019. – v. 23 (2). – P. 771–787.



Гормональная активность скелетной мускулатуры и неалкогольная жировая болезнь печени

Е. И. Сас, проф. 2-й кафедры терапии усовершенствования врачей
В. А. Барнакова, доцент 2-й кафедры терапии усовершенствования врачей

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России,
 г. Санкт-Петербург

Skeletal muscle hormone activity and non-alcoholic fatty liver disease

E. I. Sas, V. A. Barnakova

Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В настоящее время опубликовано большое количество исследований, дополняющих наши знания по саркопении и ее влиянию на развитие метаболических нарушений, в том числе на формирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Эти данные позволяют по-новому посмотреть на фармакологические и нефармакологические подходы к терапии НАЖБП, основываясь на базовых физиологических процессах, в том числе на биологической оси «мышцы – печень». Это дает убедительное обоснование для изучения скелетных мышц в качестве основной терапевтической мишени при НАЖБП и метаболическом синдроме.

Ключевые слова: саркопения, НАЖБП, метаболический синдром, орнитин.

Summary

Currently, a large number of studies have been published supplementing our knowledge of sarcopenia and its effect on the development of metabolic disorders, including the formation of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). This data allows a new look at the pharmacological and non-pharmacological approaches to the treatment of NAFLD, based on basic physiological processes, including the biological axis the 'muscle – the liver'. This provides a compelling rationale for studying skeletal muscle as the main therapeutic target for NAFLD and metabolic syndrome.

Key words: sarcopenia, NAFLD, metabolic syndrome, ornithine.

В последнее десятилетие наблюдается экспоненциальный интерес к неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) как причине ее хронической болезни [1]. Эпидемия ожирения из-за изменений в образе жизни и привычках питания в современном мире в значительной степени способствовала быстрому росту распространенности НАЖБП. Помимо ожирения, НАЖБП тесно связана с сахарным диабетом и инсулинорезистентностью, одной из причин развития которых являются низкая физическая активность и увеличение процентной доли жира (особенно висцерального) [2, 3].

Первое наблюдение, что сокращение мышечной ткани (саркопения) может быть связано с НАЖБП, было получено в исследовании S. Lim с соавт., в котором рассматривался вариант развития саркопенического ожирения [4]. Авторы обнаружили, что у лиц с возрастной саркопенией, которая связана с более высоким индексом массы тела (ИМТ) и жировой массой, была повышенная распространенность НАЖБП. Анализ последующих исследований показал, что в процессе старения увеличение жировой массы и уменьшение мышечной массы приводят к значительному ускорению метаболических нарушений [5]. Также было установлено, что риск развития диабета второго типа достоверно повышался у лиц, страдающих саркопенией [6]. Эти исследования привели к гипотезе, что лептин и другие адипоцитокينات из жировой ткани усиливают ката-

болизм мышц и, как следствие, саркопению. Снижение физической активности в свою очередь приводит к увеличению накопления жира и увеличению веса, что замыкает этот патологический круг.

S. W. Kim и соавт. [7] предоставили дополнительную информацию о взаимосвязи между саркопенией и НАЖБП, проанализировав данные национального обследования здоровья и питания Кореи.

Возможность получения данных из этого большого популяционного исследования была основана на применении неинвазивных показателей с приемлемым прогностическим индексом для диагностики НАЖБП. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия использовалась для оценки состава тела с целью определения изменений мышечной массы. Саркопению диагностировали с использованием индекса скелетных мышц (SMI), и определяли как менее единицы стандартное отклонение ниже среднего значения для молодой контрольной популяции.

Ключевым выводом этого исследования была тесная связь между саркопенией и НАЖБП, даже независимо от ожирения или метаболического синдрома. Пациенты без ожирения и с ожирением показали значительно более высокую распространенность НАЖБП при наличии саркопении (без саркопении + без ожирения – 4–14% по сравнению с саркопенией + без ожирения – 9–30% [$p < 0,001$]; и без ожирения + саркопения – 50–72% против ожирения + саркопения – 61–83% [$p < 0,001$]).

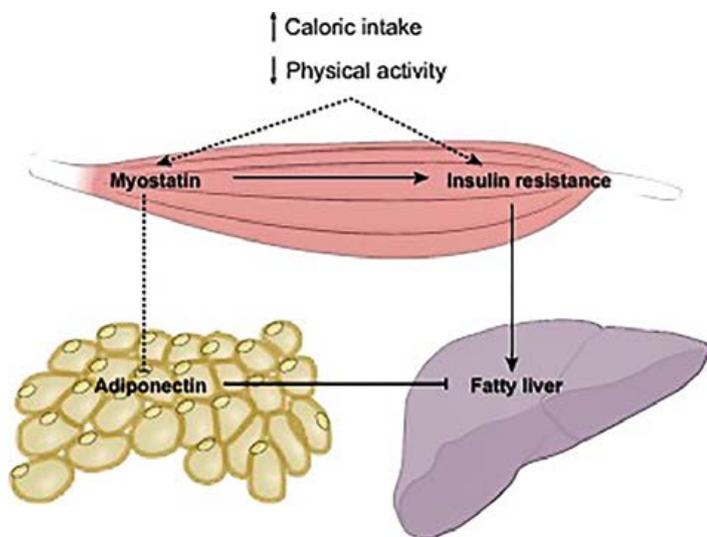


Рисунок. Влияние скелетной мускулатуры на патогенез развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Миостатин (один из миокинов, который вырабатывается при отсутствии физической нагрузки и блокирует рост мышц) усиливает инсулинорезистентность и ингибирует выработку адипонектина. В свою очередь, адипонектин – основной протектор развития и прогрессирования НАЖБП.

Аналогичные результаты получены, когда пациенты были стратифицированы по наличию или отсутствию метаболического синдрома вместо ожирения. Интересно, что авторы также изучили влияние регулярных физических упражнений на пациентов с НАЖБП и обнаружили, что у субъектов с ожирением с сохраненной массой скелетных мышц регулярные физические упражнения были связаны со сниженной вероятностью НАЖБП (46 против 55%; $p < 0,001$). Кроме того, среди пациентов с НАЖБП наличие саркопении также было независимо связано с более высокой вероятностью прогрессирующего фиброза печени (оцениваемого с помощью неинвазивных предикторов фиброза).

Важно отметить, что в исследовании D. Issa с соавт. диагноз саркопении был установлен с использованием SMI. Относительная масса скелетных мышц, представленная индексом массы скелетных мышц или скелетно-мышечным индексом (СМИ), равна отношению полученного показателя площади скелетной мускулатуры на уровне тела L III позвонка к квадрату показателя роста пациента. SMI может уменьшаться при увеличении жировой массы как при ожирении, так и при старении, из-за увеличения массы тела, поэтому абсолютное уменьшение мышечной ткани может быть ниже указанного [8]. За пороговое значение СМИ, ниже которого состояние мышечной ткани расценивается как саркопения, принимается $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ – для женщин [9, 10].

Наиболее известными проблемами определения компонентного состава массы тела являются сложность точного количественного определения мышечной массы и воспроизводимость метода [11, 12]. Были описаны несколько методов, включая двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA) и анализ

изображений с использованием КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющих точно определять мышечную массу. Основное ограничение КТ и МРТ, несмотря на их признанную точность определения скелетных мышц, связано с их стоимостью и логистикой в популяционных исследованиях. DEXA остается более доступным вариантом, хотя и измеряет нежировую компоненту массы тела, а не мышечную массу напрямую. Кроме того, авторы признают, что мышечную массу можно измерить с помощью DEXA, но данный метод не определяется качество мышц. Это особенно актуально при сахарном диабете второго типа, поскольку за счет развития инсулинорезистентности повышается меж- и внутриклеточное содержание жира, в том числе и в скелетных мышцах. Сократительная функция мышц действительно коррелирует с развитием ряда хронических заболеваний, но в настоящее время неизвестно, существует ли такая связь при метаболических нарушениях.

Чтобы понять, является ли связь между саркопенией и НАЖБП причиной или следствием, необходимо определить возможный патофизиологический механизм, связывающий скелетные мышцы, жировую ткань и печень. Признание того, что скелетная мышца является эндокринным органом, секретирующим различные миокины, может помочь понять его роль в развитии жирной болезни печени [13].

Сосредоточение внимания на скелетных мышцах и медиаторах, которые связывают ось «мышцы – печень – жировая ткань», вероятно, предоставит очень новую и интересную область для терапевтического развития [14, 15].

Во-первых, скелетные мышцы играют решающую роль в реализации сигналов инсулина в качестве основной ткани, ответственной за инсулин-опосредованную утилизацию глюкозы. Уменьшение массы скелетных мышц приводит к инсулинорезистентности и более значимым колебаниям уровня глюкозы в крови (особенно у людей, злоупотребляющих углеводами), что в конечном итоге сопровождается развитием НАЖБП. Во-вторых, скелетные мышцы представляют собой эндокринный орган, синтезирующий пептиды, называемые миокинами [16]. Так, иризин оказывает значительное влияние на активность ключевых ферментов, определяющих активность β -окисления жирных кислот в печени [17].

Ряд исследований показали, что миостатин (один из миокинов, член суперсемейства $\text{TGF}\beta$), который был первоначально открыт в качестве регулятора массы скелетных мышц, обладает значительными печеночными эффектами. Блокада миостатина не только увеличивает мышечную массу, но также защищает мышцу от развития НАЖБП и повышает чувствительность к инсулину [16, 17]. Кроме того, миостатин в раннем детском возрасте ускоряет развитие и рост адипоцитов [18]. Рецептор миостатина ACVR2B (activin type II receptor) был обнаружен также в печеночных звездчатых клетках. Это поднимает вопрос о возможности взаимного влияния

скелетных мышц и печени. Развитие воспалительных изменений в печени у пациентов с НАЖБП может стимулировать активацию миостатина и приводить к развитию либо ускорению развития саркопении. С другой стороны, первичное развитие саркопении может опосредованно через миостатин активировать фиброгенные звездчатые клетки печени. Адипонектин является еще одним потенциальным посредником в оси «скелетная мышечная ткань – печень». Рецепторы адипонектина в мышцах, как сообщается, регулируют передачу сигналов инсулина и усиливают окисление жирных кислот, но существует ли перекрестная связь между адипонектином и миостатином [15]? Ожирение и воспаление жировой ткани сопровождаются гипoadипонектинемией. Поскольку миостатин увеличивает массу жировой ткани, а это в свою очередь снижает секрецию адипонектина, инициироваться этот процесс может фактически в скелетных мышцах и воздействовать как на печень, так и на жировую ткань. Интерлейкин-6 – это еще один миокин, который регулирует окисление жирных кислот в печени с помощью AMPK-зависимого механизма. Предполагается, что секреторные и сигнальные нарушения других миокинов, которые регулируют метаболизм липидов и глюкозы, включая мионектин и иризин, способствуют развитию резистентности к инсулину и ожирению печени [19, 20]. Помимо миокинов, регулирующих обмен веществ, скелетные мышцы способствуют увеличению основного обмена и максимальному расходу энергии [21]. Митохондриальная дисфункция скелетных мышц коррелирует с атрофией мышц, а также то, насколько нарушенный субстрат скелетных мышц и использование энергии способствуют развитию и прогрессированию жировой печени. Учитывая положительное влияние повышенной физической активности как на печеночные, так и на внепеченочные компоненты метаболического синдрома, коррекция митохондриальной дисфункции скелетных мышц является еще одним привлекательным подходом для лечения метаболических нарушений, включая НАЖБП.

Несмотря на признание высокой клинической значимости нарушения сократительной функции скелетных мышц, отсутствуют эффективные методы лечения из-за недостаточного понимания специфических механизмов функциональной активности клеток скелетной мускулатуры.

Ранее было установлено, что гипераммониемия в связи с гепатоцеллюлярной дисфункцией и портосистемным шунтированием при гепатите и (или) цирротических изменениях является медиатором оси «печень – мышцы» и ответственна за развитие саркопении у данной категории пациентов [21]. Гипераммониемия активирует протеолиз скелетных мышц путем аутофагии и усиливает экспрессию миостатина, что нарушает синтез белков в мышцах с последующей саркопенией [21, 22]. Аналогичные изменения наблюдались в группе практически здоровых пациентов при высоких физических нагрузках. Однако критичность физической нагрузки во многом определяется исходным уровнем

толерантности к нагрузке (уровнем тренированности). Таким образом, для пациента с ожирением обычная или даже незначительная нагрузка может оказаться довольно высокой, исходя из его личного уровня подготовленности.

Основными источниками образования аммиака в нашем организме являются деятельность микробиоты кишечника и распад белков и аминокислот в процессе физической нагрузки. Синтез мочевины, проходящий в гепатоците – основной путь обезвреживания аммиака. На долю мочевины приходится до 80–85 % от всего выводимого из организма азота. Таким образом, у пациента с ожирением и НЖБП мы наблюдаем нарушения практически на всех уровнях: значительный дисбиоз кишечника, обусловленный нарушением питания; снижение толерантности к физической нагрузке и закономерный рост распада белка; снижение функциональной активности гепатоцита. Печеночная энцефалопатия будет наблюдаться только при увеличении содержания аммиака в 1,5–2,0 раза вследствие токсического действия этого метаболита на ткань мозга, поэтому на первой стадии роста аммиака в крови мы не получим ожидаемого центрального эффекта. Однако это отразится на выносливости, адаптации к физическим нагрузкам, а также на метаболизме скелетной мускулатуры, которая оказывает значительное влияние на формирование и прогрессию НЖБП.

Современные исследования предоставляют убедительные данные того, что гипераммониемия нарушает сократительную функцию скелетных мышц и усиливает утомление вне зависимости от потери мышечной массы. Важно, что на этом этапе гипераммониемия оказывает большое влияние и на синтез миокинов [23]. Утилизация аммиака может быть достаточной в течение ограниченного периода времени выработки аммиака в ходе интенсивной физической нагрузки, но при гепатите (независимо от генеза) скелетные мышцы становятся главным органом, накапливающим аммиак. Усиленный мышечный захват аммиака непосредственно нарушает сократительный ответ – главную неметаболическую механическую функцию скелетных мышц [23].

В 1989 году R. P. Elam и соавт. провели исследование, в котором оценивали влияние L-орнитина и L-аргинина на выносливость и увеличение мышечной массы у здоровых мужчин при нагрузках высокой интенсивности. Двадцать два взрослых волонтера принимали участие в интенсивных силовых тренировках в течение 5 недель. Одна половина субъектов получала аминокислоты (2 г L-аргинина и 1 г L-орнитина), а другая – плацебо. В конце исследования оценивались выносливость, объем мышечной массы и мочевой гидроксипролин (показатель деструкции мышц). Исследуемые, принимавшие L-орнитин и L-аргинин, набрали достоверно больший объем мышечной массы ($p < 0,05$), показали большую выносливость ($p < 0,05$) и имели значительно меньший уровень мочевого гидроксипролина ($p < 0,05$), чем

в группе контроля. В 1990 году L. Висси и соавт. также сообщили о значительном увеличении сывороточного уровня гормона роста на 45-й и 90-й минутах после интенсивных анаэробных нагрузок на фоне приема 170 мг/кг L-орнитина [24].

В нашей клинике было проведено исследование по изучению клинической эффективности и безопасности L-орнитина-L-аспартата у пациентов с ожирением.

В состав анализируемой выборки было привлечено 96 больных НАСГ, средний возраст которых составил $44,6 \pm 11,4$ года. Соотношение мужчин и женщин среди больных НАСГ было 45,8 и 54,2% (44 и 52 человека соответственно). Средний возраст мужчин составил $45,1 \pm 11,4$ года, женщин – $41,1 \pm 12,1$ года.

В ходе проведения исследования пациенты были разделены на две группы. Программа лечения пациентов первой группы включала, помимо диетотерапии и модификации образа жизни, дополнительное назначение L-орнитина-L-аспартата (Гепа-Мерц, «Мерц Фарма» ГмбХ) 0,06–0,08 г/кг (3 г по 2–3 пакетика) на ночь сроком 2 месяца. Программа лечения группы сравнения заключалась в диетотерапии и модификации образа жизни. Все больные группы сравнения с выявленным СД второго типа и гипотиреозом исключались из исследования.

Итогом данного исследования был вывод, что применение препарата L-орнитина-L-аспартата (Гепа-Мерц) в составе комплексной терапии НАСГ способствовало не только нормализации биохимической активности, но и уменьшению атерогенных изменений фракций липопротеидов сыворотки крови. Важно, что эти изменения были сопряжены с достоверным повышением уровня соматотропного гормона ($p < 0,03$). Однако базовым в терапии неалкогольной жировой болезни печени является соблюдение диетических и режимных рекомендаций, которые могут как усиливать действие L-орнитина-L-аспартата, так и в значительной степени нивелировать его положительное действие.

В настоящее время опубликовано большое количество исследований, дополняющих наши знания по саркопении и ее влиянию на развитие метаболических нарушений, в том числе на формирование НАЖБП. Эти данные позволяют по-новому посмотреть на фармакологические и нефармакологические подходы к терапии НЖБП, основываясь на базовых физиологических процессах, в том числе на биологической оси «мышцы – печень». Это дает убедительное обоснование для изучения скелетных мышц в качестве основной терапевтической мишени при НАЖБП и метаболическом синдроме. Хотя некоторые исследования имеют определенные допущения, включая отсутствие гистологического контроля эффективности терапии

НАЖБП, изучение вклада скелетных мышц в процесс формирования и прогрессии заболеваний печени приводит к более эффективному лечению НАЖБП.

Список литературы

1. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. // *Gastroenterology*. 2011; N140. S. 124–131.
2. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight Loss via Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015. N42. S. 44–52.
3. Hong H.C., Hwang S.Y., Choi H.Y. et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology*. 2014; 59: 1772–1778.
4. Lim S., Kim J.H., Yoon J.W. et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care*. 2010. N33. S. 1652–1654.
5. Kim T.N., Park M.S., Yang S.J. et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care*. 2010; 33: 1497–1499.
6. Lee Y.H., Jung K.S., Kim S.U. et al. Sarcopenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: nationwide surveys (KNHANES 2008–2011). *J Hepatol*. 2015; 63: 486–493.
7. Kim S.W., Jung H.W. Which one is associated with nonalcoholic fatty liver disease? Small muscle mass or large fat mass. *Hepatology*. 2015; 61: 1764.
8. Issa D., Alkhoury N., Tsien C. et al. Presence of sarcopenia (muscle wasting) in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014; 60: 428–429.
9. Dasarthy J., Periyalwar P., Allampati S. et al. Hypovitaminosis D is associated with increased whole body fat mass and greater severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2014; 34: e118–e127.
10. Bredella M.A., Ghomi R.H., Thomas B.J. et al. Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18: 2227–2233.
11. Giusto M., Lattanzi B., Albanese C. et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27: 328–334.
12. Henningsen J., Rigbolt K.T., Blagoev B., Pedersen B.K., Kratchmarova I. Dynamics of the skeletal muscle secretome during myoblast differentiation. *Mol Cell Proteomics*. 2010; 9: 2482–2496.
13. McPherron A.C., Guo T., Bond N.D., Gavrilova O. Increasing muscle mass to improve metabolism. *Adipocyte*. 2013; 2: 92–98.
14. Dasarthy S. Is the adiponectin-AMPK-mitochondrial axis involved in progression of nonalcoholic fatty liver disease? *Hepatology*. 2014; 60: 22–25.
15. Bonala S., McFarlane C., Ang J. et al. Pdl1 induces insulin resistance in both human and mouse skeletal muscle during obesity. *Mol Endocrinol*. 2013; 27: 1518–1535.
16. Zhang C., McFarlane C., Lokireddy S. et al. Myostatin-deficient mice exhibit reduced insulin resistance through activating the AMP-activated protein kinase signalling pathway. *Diabetologia*. 2011; 54: 1491–1501.
17. Dasarthy S., Muc S., Runkana A., Mullen K.D. Alteration in body composition in the portacaval anastomosis rat is mediated by increased expression of myostatin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011 Oct;301(4): G731–8. doi: 10.1152/ajpgi.00161.2011.
18. Seldin M.M., Peterson J.M., Byerly M.S., Wei Z., Wang G.W. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem*. 2012; 287: 11968–11980.
19. Polyzos S.A., Kountouras J., Anastasilakis A.D., Geladari E.V. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2014; 63: 207–217.
20. Glass C., Hipskind P., Tsien C., Malin S.K. et al. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study. *J Appl Physiol*. 1985; 2013: 559–565.
21. Dasarthy S., Muc S., Hisamuddin K., Edmison JM, Dodig M, McCullough AJ, Kalhan SC. Altered expression of genes regulating skeletal muscle mass in the portacaval anastomosis rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 292: G1105–G1113, 2007.
22. Sanzgiri UY, Srivatsan V, Muralidhara S, Dallas CE, Bruckner JV. Uptake, distribution, and elimination of carbon tetrachloride in rat tissues following inhalation and ingestion exposures. *Toxicol Appl Pharmacol* 143: 120–129, 1997.
23. Qiu J, Tsien C, Thapalaya S, Narayanan A, Weihl CC, Ching JK, Eghtesad B, Singh K, Fu X, Dubyak G, McDonald C, Almasan A, Hazen SL, Naga Prasad SV, Dasarthy S. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303: E983–E993, 2012.
24. Bucci L, Hickson JF, Pivarnik JM, Wolinsky I, McMahon JC, Turner SD. Ornithine ingestion and growth hormone release in bodybuilders. // *Nutrition Research* 1990; 10 (3): 239–245.

Для цитирования: Сас Е.И., Барнакова В.А. Гормональная активность скелетной мускулатуры и неалкогольная жировая болезнь печени. Медицинский алфавит. 2020; (17): 31–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-31-34>.

For citation: Sas E.I., Barnakova V.A. Skeletal muscle hormone activity and non-alcoholic fatty liver disease. *Medical alphabet*. 2020; (17): 31–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-31-34>.



КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО АММИАК МОЖЕТ БЫТЬ ПОВЫШЕН НА ДОЦИРРОТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ¹

АММИАК МОЖЕТ НЕГАТИВНО ВЛИЯТЬ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ И СТИМУЛИРОВАТЬ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА²

Гепат-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ



1 **СПОСОБСТВУЕТ
ОЧИЩЕНИЮ**
ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)

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

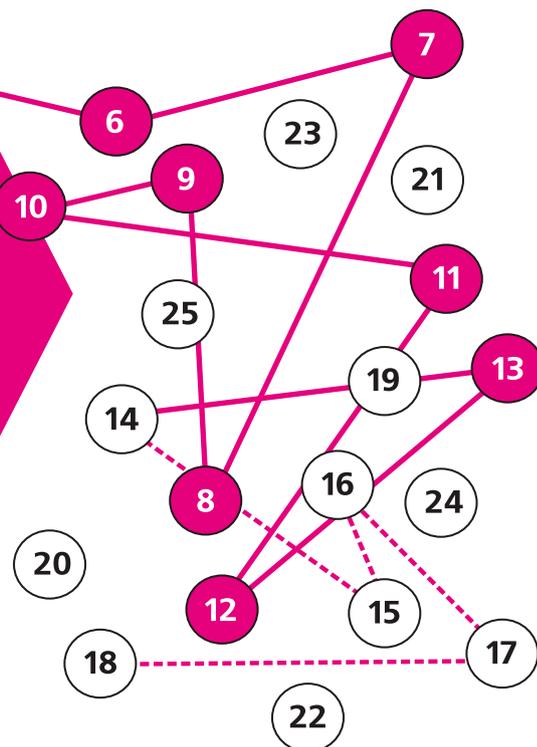
3 **МОЖЕТ ПОМОЧЬ
СНИЗИТЬ**
ВЫРАЖЕННОСТЬ АСТЕНИЧЕСКОГО
СИНДРОМА

4 **СПОСОБСТВУЕТ
УЛУЧШЕНИЮ**
ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Обладает гепатопротекторными свойствами у пациентов с жировой болезнью печени⁴

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

1 - Е. А. Агеева, С. А. Алексеев «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 - Grungriff 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. Грюнрайфф К., Ламберт-Бауманн И., 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. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007



Патологическая анатомия тиреотоксической печени

Н. Ю. Орлинская, д. м. н., доцент¹

А. Б. Эльканова, к. м. н.²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

Pathological anatomy of thyrotoxic liver

N. Yu. Orlynskaya, A. B. Elkanova

Privlzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; Stavropol State Medical University, Stavropol; Russia

Резюме

Работа выполнена на экспериментальном материале. Получена экспериментальная модель тиреотоксикоза на лабораторных животных – белых крысах-самцах путем ежедневного введения L-тироксина в дозе 1,6 мг на 1 кг массы тела. Продолжительность опыта составила 45 дней. Для опыта отобраны 67 половозрелых крыс массой тела 250–300 г. Крыс выводили из эксперимента через 7, 14, 21, 28, 35 и 45 суток. В качестве контроля использовали 22 крысы, которым L-тироксин не вводили. Уровень тиреоидных гормонов в крови крыс определяли методом иммуноферментного анализа. Проводили макроскопическое исследование и определяли размеры и массу печени крыс. Для гистологического исследования брали кусочки ткани печени, их фиксировали в 10%-ном забуференном формалине в течение 10 дней. Гистологические препараты готовили стандартным методом, использовали гистологические, гистохимические и иммуногистохимические методы исследования. Результаты исследования показали, что при экспериментальном тиреотоксикозе уровень тиреоидных гормонов повышается и составляет: T3 (трийодтиронин) – $21,37 \pm 0,03$ м/ммоль, в контроле – $4,75 \pm 0,02$ ммоль/л; T4 (тироксин) – $2,55 \pm 0,03$ ммоль/л, в контроле – $1,80 \pm 0,03$ ммоль/л. При макроскопическом исследовании обнаружено увеличение размеров и массы печени в 2,0 раза. При гистологическом исследовании выявлены распространенный интерстициальный отек стромы печени, дистрофические и деструктивные изменения, некроз гепатоцитов, образование полостей, истончение и атрофия печеночных балок, лимфоцитарная инфильтрация. При иммуногистохимическом исследовании определяется снижение уровня экспрессии Ki-67 до 1,8% по сравнению с контролем (5,0%), что свидетельствует о снижении репаративных процессов в печени.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, печень, гепатоциты, дистрофия, отек, плазмолиз.

Summary

The work was performed on experimental material. An experimental model of thyrotoxicosis in laboratory animals, white male rats, was obtained by daily administration of l-thyroxine at a dose of 1.6 mg per 1 kg of body weight. The duration of the experiment was 45 days. 67 mature rats weighing 250–300 g were selected for the experiment. Rats were removed from the experiment after 7, 14, 21, 28, 35 and 45 days. As a control, we used 22 rats that were not injected with L-thyroxine. The level of thyroid hormones in the blood of rats was determined by enzyme immunoassay. A macroscopic study was performed and the size and mass of the rat liver were determined. For histological examination, pieces of liver tissue were taken, and they were fixed in 10% buffered formalin for 10 days. Histological preparations were prepared by the standard method, using histological, histochemical and immunohistochemical studies. The results of the study showed that in experimental thyrotoxicosis, the level of thyroid hormones increases: T3 (triiodothyronine) equals 21.37 ± 0.03 mmol/l, 4.75 ± 0.02 mmol/l in the control; T4 (thyroxine) equals 2.55 ± 0.03 mmol/l, 1.80 ± 0.03 mmol/l in the control. Macroscopic examination revealed a 2-fold increase in the size and weight of the liver. Histological examination revealed widespread interstitial edema of the liver stroma, dystrophic and destructive changes, necrosis of hepatocytes, formation of cavities, thinning and atrophy of the liver beams, lymphocytic infiltration. The immunohistochemical study shows a decrease in Ki-67 expression level to 1.8% compared to the control (5.0%), which indicates a decrease in reparative processes in the liver.

Key words: thyrotoxicosis, liver, hepatocytes, dystrophy, edema, plasmolysis.

Актуальность темы

В структуре эндокринных заболеваний патология щитовидной железы занимает второе место после сахарного диабета. Тиреоидная патология встречается у 20% взрослого населения земного шара, а в эндемических регионах этот показатель составляет 50% [1, 2, 3]. Тиреотоксикоз – это клинический синдром, обусловленный длительным и стойким повышением уровня тиреоидных гормонов в крови. Распространенность тиреотоксикоза в России составляет 18,4 случая на 100 тысяч человек [4, 5, 6]. Тиреотоксикоз встречается при различных заболеваниях щитовидной железы (диффузный токсический зоб, функцио-

нальная автономия щитовидной железы, токсическая аденома, аутоиммунный тиреоидит и др.), а также при избыточном поступлении тиреоидных гормонов извне.

При тиреотоксикозе поражаются все органы и системы: сердечно-сосудистая и нервная, глазное яблоко, желудочно-кишечный тракт. Поражение печени характеризуется развитием тиреотоксического гепатоза, хронического гепатита и цирроза печени, изменением биохимических показателей функции печени [7, 8, 9, 10].

Тиреотоксикоз чаще встречается у женщин. При тиреотоксикозе выражен кatabолический синдром, для которого характерны прогрессирующее похуда-

ние, слабость, повышение аппетита. Избыток тиреоидных гормонов приводит к усилению кatabолических процессов, нарушению обмена белков, активации гликогенолиза и липолиза. При этом повышается температура тела, снижается минеральная плотность костной ткани, возникают слабость и атрофия мышц.

Цель исследования: изучить структурные изменения в печени при тиреотоксикозе.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на экспериментальном материале. Эксперимент проведен на белых крысах-самцах линии

Таблица 1
Результаты исследования уровня тиреоидных гормонов в крови крыс при экспериментальном тиреотоксикозе в динамике

Виды гормонов, моль/л	Контроль	Сроки эксперимента (сутки)					
		7-е	14-е	21-е	28-е	35-е	45-е
Трийодтиронин (Т3)	4,75 ± 0,02	4,80 ± 0,03	5,25 ± 0,02	7,46 ± 0,02*	9,53 ± 0,03*	15,14 ± 0,02*	21,37 ± 0,03*
Тироксин (Т4)	1,80 ± 0,03	1,80 ± 0,03	1,80 ± 0,03	1,93 ± 0,02*	2,23 ± 0,03*	2,35 ± 0,02*	2,55 ± 0,03*
Тиреотропный гормон (ТТГ)	2,80 ± 0,01	2,70 ± 0,02	2,30 ± 0,03	1,70 ± 0,02*	1,50 ± 0,03*	1,30 ± 0,02*	1,20 ± 0,01*

Примечание: * – статистическая значимость различий с контрольным материалом, $p < 0,05$.

Таблица 2
Показатели размеров и массы печени при экспериментальном тиреотоксикозе в динамике

Параметры	Контроль	Сроки эксперимента (сутки)					
		7-е	7-е	7-е	7-е	7-е	7-е
Длина	4,00 ± 0,03	4,30 ± 0,02	4,50 ± 0,03	5,00 ± 0,02*	6,00 ± 0,03*	6,50 ± 0,04*	7,80 ± 0,04*
Ширина	3,00 ± 0,03	3,00 ± 0,03	3,30 ± 0,02	3,50 ± 0,03*	3,70 ± 0,02*	4,00 ± 0,03*	4,50 ± 0,03*
Толщина	0,35 ± 0,02	0,35 ± 0,03	0,37 ± 0,02	0,40 ± 0,03*	0,52 ± 0,03*	0,63 ± 0,02*	0,70 ± 0,02*
Параметры массы печени (г)	5,50 ± 0,04	5,50 ± 0,03	5,60 ± 0,02	6,00 ± 0,04*	8,20 ± 0,02*	9,00 ± 0,04*	10,50 ± 0,03*

Примечание: * – статистическая значимость различий с контрольным материалом, $p < 0,05$.

«Вистар». Для опыта отбирали здоровых крыс в возрасте 8–9 месяцев и массой тела 250–300 г. На 67 белых крысах-самцах получили экспериментальную модель тиреотоксикоза путем ежедневного введения L-тироксина в дозе 1,6 мг на 1 кг массы тела. Продолжительность опыта составила 45 дней.

Методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических тестов Т3, Т4, ТТГ определяли уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови крыс: ОТ3 (общий трийодтиронин), ОТ4 (общий тироксин) и ТТГ (тиреотропный гормон).

В качестве контроля использовали 22 крысы, которым L-тироксин не вводили. Лабораторных животных опытной и контрольной групп выводили из эксперимента через 7, 14, 21, 28, 35 и 45 суток. Для гистологического исследования брали кусочки печени и фиксировали их в 10%-ном забуференном формалине в течение 10 суток, затем промывали в проточной воде, проводили через спирты возрастающей крепости и заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 6 мкм. Готовые срезы окрашивали гематоксилином-эозином, пикрофуксином по ван Гизону, толуидиновым синим, по Маллори в модификации Гейденгайна, проводили ШИК-реакцию.

Для иммуногистохимического исследования использовали пероксидазно-антипероксидазный метод на основании стандартных диагностических протоколов. Материал фиксировали в 10%-ном растворе забуференного формалина в течение 10 суток, в дальнейшем проводили

стандартную гистологическую проводку и заливали в парафин. Готовые парафиновые срезы подвергали депарафинизации и обезвоживанию по стандартной гистологической методике. Демаскировку антигенных детерминант проводили нагреванием в водяной бане при 98 °С в течение 30 минут. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием маркеров – моноклональных антител против Ki-67. Способ демаскировки антигенов, время инкубации первичных антител осуществляли в соответствии с рекомендуемым протоколом фирмы-производителя. Оценивали удельное количество иммунопозитивных клеток в процентах.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft, США) и Statistica 6 (StatSoft, США). В зависимости от характера данных использовали ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса.

Результаты исследования

Анализ результатов исследования уровня тиреоидных гормонов в крови крыс представлен в табл. 1.

Анализ данных таблицы показал, что при экспериментальном тиреотоксикозе происходит повышение уровня трийодтиронина от 4,75 ммоль/л (контроль) до 21,37 ± 0,03 ммоль/л на 45-й день эксперимента.

Уровень тироксина (Т4) повышается от 1,80 ± 0,03 ммоль/л (контроль) до 2,55 ± 0,03 ммоль/л (45-е сутки).

Уровень тиреотропного гормона по-

нижается от 2,80 ± 0,01 ммоль/л (контроль) до 1,20 ± 0,01 ммоль/л (45-е сутки). Повышение уровня тиреоидных гормонов начинается с 21-х суток и постепенно нарастает к концу эксперимента.

При макроскопическом исследовании определены следующие параметры печени – длина, ширина, толщина и масса, которые представлены в табл. 2.

При экспериментальном тиреотоксикозе длина печени увеличивается в 2,0 раза, значительное увеличение начинается с 22-х суток. Ширина печени увеличивается в 1,5 раза. Толщина печени увеличивается в 2,0 раза. Масса печени увеличивается в 2,0 раза. Таким образом, при экспериментальном тиреотоксикозе размеры и массы печени увеличиваются в 2,0 раза.

При гистологическом исследовании на 7-е сутки эксперимента структурные изменения в печени не обнаружены. Отмечаются сосудистые нарушения: неравномерное полнокровие центральных вен, синусоидных капилляров. Вены расширены, в них отмечаются стазы и сладжирование эритроцитов. В эти сроки в строме печени вокруг центральных вен и перипортальных зонах определяются очаги начинающегося отека.

При иммуногистохимическом исследовании с использованием маркера Ki-67 оценивали пролиферативную активность гепатоцитов. Ki-67 является маркером клеточной пролиферации на любой стадии митоза и окрашивает ядра делящихся клеток в коричневый цвет. На 7-е сутки экспрессия Ki-67 составила 5,0%, что ничем не отличается от контрольной группы (5,0%).

На 14-е сутки отмечается усиление отека, отечная жидкость накапливается в перисинусоидальных пространствах, в порталных и перипортальных зонах. В местах отека наблюдается набухание основного вещества соединительной ткани и коллагеновых волокон. Однако при окраске толуидиновым синим метакромазия не наблюдается.

В эти сроки нарастают сосудистые нарушения, которые приобретают распространённый характер. Наблюдаются набухание и плазматическое пропитывание стенок артерий, эндотелиоциты с дистрофическими изменениями. На 14-е сутки в гепатоцитах обнаружены вакуоли, заполненные тканевой жидкостью, то есть развивается гидропическая дистрофия. Она носит очаговый характер и наблюдается в гепатоцитах III зоны.

При иммуногистохимическом исследовании экспрессия Ki-67 составляет 4,8%, что незначительно отличается от контрольной группы (5,0%) и статистически недостоверно.

На 21-е сутки в печени усилился отек, который носил диффузный характер. Сохраняются сосудистые нарушения. В строме печени определяются лимфоцитарные инфильтраты. Инфильтраты располагаются вокруг сосудов. Отечная жидкость накапливается в перивенулярных и перисинусоидальных пространствах. В участках отека отмечаются набухание и распад основного вещества с накоплением гликозамингликанов. Видна метакромазия при окраске толуидиновым синим.

В гепатоцитах гидропическая дистрофия приобретает диффузный характер и распространяется на III, II и частично I зону ацинуса. В отдельных гепатоцитах развивается баллонная дистрофия, что означает колликвационный некроз клеток. На периферии долек в I зоне ацинуса уменьшается количество пролиферирующих гепатоцитов. Это двоядерные гепатоциты или крупные гепатоциты с большими ядрами.

При иммуногистохимическом исследовании экспрессия Ki-67 составляет 4,5%. Отмечается снижение экспрессии Ki-67 на 0,5% по сравнению с контрольной группой (5,0%).

На 28-е сутки отек становится очень интенсивным и распространяется

на всю печень. Отек наиболее выражен в перисинусоидальных пространствах, вокруг центральной вены и в области триад. Нарастает степень деструктивных изменений. Цитоплазма гепатоцитов подвергается цитолизу. Очаги плазмолитиза многочисленны. Увеличивается количество лимфоцитарных инфильтратов. Лимфоциты располагаются не только в строме, но и в просветах синусоидальных капилляров.

При иммуногистохимическом исследовании экспрессия Ki-67 составила 4,0%. Отмечается снижение экспрессии Ki-67 на 1,0% по сравнению с контрольной группой (5,0%).

На 35-е сутки интенсивность отека усилилась. Перисинусоидальные пространства резко расширены, печеночные балки истончены и атрофированы. Нарастает интенсивность сосудистых нарушений. Паренхима печени – с тяжелыми дистрофическими и деструктивными изменениями, увеличилось количество очагов цитолиза, появились полости на месте колликвационного некроза. Полости заполнены отечной жидкостью. Между полостями в паренхиме печени обнаружены гепатоциты округлой формы, увеличенные в объеме со светлой цитоплазмой. Ядра этих гепатоцитов пикнотичные. Гепатоциты со светлой цитоплазмой встречаются преимущественно в III зоне ацинуса.

При иммуногистохимическом исследовании экспрессия Ki-67 составила 2,7%. Отмечается снижение экспрессии Ki-67 на 2,3% по сравнению с контрольной группой (5,0%).

На 45-е сутки печень состоит из множества полостей разной величины округлой формы. Между полостями располагаются гепатоциты со светлой цитоплазмой, а также с признаками некробиоза и некроза.

При иммуногистохимическом исследовании экспрессия Ki-67 составила 1,8%. Отмечается снижение экспрессии Ki-67 на 3,2%, что статистически достоверно по сравнению с контрольной группой (5,0%).

На фоне отека и тяжелых деструктивных изменений печени отмечается диффузная инфильтрация стромы лимфоцитами. Вокруг очагов некроза отмечается пролиферация гепатоцитов.

Заключение

При экспериментальном тиреотоксикозе отмечается повышение уровня тиреоидных гормонов: Т4 – в 4,0, Т3 – в 1,5 раза.

При макроскопическом исследовании выявлено увеличение длины печени в 2,0, ширины печени – в 1,5, толщины печени – в 2,0 раза. Масса печени увеличивается в 2,0 раза. Увеличение размеров и массы печени обусловлено развитием диффузного интерстициального отека печени.

При гистологическом исследовании выявлены выраженный диффузный интерстициальный отек, сосудистые нарушения, тяжелые дистрофические и деструктивные изменения – гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов, колликвационный некроз, плазмолитиз, образование полостей, лимфоцитарная инфильтрация.

Дистрофические и деструктивные изменения в печени развиваются вследствие тяжелой интоксикации и метаболических нарушений.

При иммуногистохимическом исследовании выявлено значительное снижение экспрессии Ki-67 на 3,2% сравнению с контролем. Снижение экспрессии Ki-67 свидетельствует о понижении репаративной функции печени.

Список литературы

1. Андросова Д. С. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ аутоиммунных процессов в щитовидной железе. Д. С. Андросова, М. Ю. Баракат, Ю. В. Пругло. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007. Т. 143, № 6. С. 704–708.
2. Боташева В. С. Морфофункциональная характеристика тиреоидной гепатопатии/ В. С. Боташева, Н. А. Стадник. *Фундаментальные исследования в биологии и медицине*. 2013. С. 33–37.
3. Мухина Т. С. Органометрическое исследование щитовидной железы в связи с полом, возрастом и соматической патологией. Т. С. Мухина, В. В. Харченко, А. А. Должиков. *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и здоровье»*. 2007. № 4. С. 62–67.
4. Стрелин А. Г., Корнева К. Г., Петров А. В. и др. Развитие диффузного токсического зоба на фоне предшествующего гипотиреоза. *Пробл. эндокринологии*. 2007. № 3. С. 38–41.
5. Харнас С. С. Отдаленные результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба. С. С. Харнас, Л. И. Ипполитов, С. К. Мамаева. *Анналы хирургии*. 2007. № 3. С. 15–19.
6. Ванушко В. Э., Фадеев В. В., Латкина Н. В. и др. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба. *Пробл. эндокринологии*. 2006. № 3. С. 50–56.
7. Iglesias P. Severe hyperthyroidism: Aetiology, clinical features and treatment outcome. P. Iglesias., O. Devora, I. Garcia et al. *Clin. Endocrinol.* 2010. Vol. 72, N4. P. 551–557.
8. Koike E. Expression of new human inorganic pyrophosphatases in thyroid diseases: its intimate association with hyperthyroidism. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 2006. Vol. 341, N3. P. 691–696.
9. Noto H. Hyperthyroidism presenting as dysphagia/ H. Noto, T. Mitsuhoshi, S. Ishibashi. *Intern Med.* 2000. Vol. 39. P. 472–473.
10. Oner J., Ozan E. Effects of melatonin on liver of rats with experimental hyperthyroid. *Acta vet.* 2005. 55, N1.– P. 31–39.



Контрастно–усиленное ультразвуковое исследование: перспективное направление в диагностике хронических вирусных гепатитов

А. В. Тиханкова, аспирант проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»¹

А. В. Борсуков, д. м. н., проф., директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»¹

А. О. Буеверов, д. м. н., проф. кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования²

Т. С. Безменова, студентка VI курса лечебного факультета¹

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Contrast-enhanced ultrasound in liver diseases: promising direction in gastroenterology

A. V. Tikhankova, A. V. Borsukov, A. O. Buyeverov, T. S. Bezmenova

Smolensk State Medical University, Smolensk, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Russia

Резюме

В статье приведены результаты диагностической эффективности неинвазивных методов оценки состояния паренхимы печени, таких как эластография печени (транзиентная, компрессионная и сдвиговых волн) и современного направления в медицинской визуализации – контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ). Было обследовано 25 человек в возрасте от 31 до 72 лет с хроническими вирусными гепатитами В и С. Всем пациентам проведено мультипараметрическое УЗИ печени: УЗИ в В-режиме, доплеровское исследование сосудов, эластография (транзиентная, компрессионная и сдвиговых волн), КУУЗИ с 1,0 мл контрастного препарата и последующим анализом параметров контрастирования в артериальную, портальную и позднюю венозную фазы. В качестве референтного метода использовалась биопсия печени, которая была проведена в 100% случаев после получения информированного добровольного согласия.

Ключевые слова: контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, контрастный препарат, эластография, хронические вирусные гепатиты.

Summary

The article presents the results of the diagnostic effectiveness of non-invasive methods for assessing the state of the liver parenchyma, such as liver elastography (transient, strain and 2D shear waves) and the current trend in medical imaging – contrast-enhanced ultrasound (CEUS). 25 people aged 31 to 72 years with chronic viral hepatitis B and C were examined. All patients underwent multiparametric ultrasound examination of the liver: ultrasound in B-mode, color Doppler's mapping of liver vessels, elastography (transient, strain and 2D shear waves), CEUS with 1.0 ml of the contrast agent and subsequent analysis of contrast parameters in the arterial, portal and late venous phases. The liver biopsy was used as a reference method, which was performed after receiving voluntary informed consent in 100% of cases.

Key words: contrast-enhanced ultrasound, contrast agent, elastography, chronic viral hepatitis.

В настоящее время в диагностическом алгоритме патологии печени имеется тенденция к переходу от инвазивных методов оценки к неинвазивным [1, 8], поскольку проведение биопсии сопряжено с рядом трудностей, таких как болевой синдром, риск развития осложнений – кровотечений, инфекций и т. д., а также с ограниченным объемом материала, доступным для анализа [1, 7, 8, 12].

Первым этапом такого перехода стало проведение эластографии печени при диффузных заболеваниях, где оценивается степень поражения паренхимы печени путем анализа скорости распространения создаваемых механических колебаний в окружающих тканях при проведении транзиентной эластографии или оценки степени смещения и деформации отдельных тканевых структур при компрессионной и эластографии сдвиговых волн [1].

Следующим этапом стало применение контрастных препаратов, которые позволили повысить диагностическую ценность ультразвукового метода исследования печени. Ультразвуковые контрастные препараты (УЗКП) представляют собой микропузырьки диаметром от 2 до 7 микрон, благодаря чему они проникают в сосуды самого маленького калибра, такие как капилляры, что позволяет оценивать паренхиматозную микроциркуляцию [2, 6, 9, 10, 11, 13] и обойти ограничения стандартных УЗ-методов диагностики, когда о состоянии органа судят по участкам, доступным для визуализации, а при диффузных заболеваниях печени, таких как хронические вирусные гепатиты, процесс патологической трансформации протекает в разных участках неравномерно, поэтому так важна комплексная оценка органа [7, 8, 12]. Кроме того, УЗКП состоят из инертного газа, который выделяется с выдыхаемым воздухом, а фосфолипидная

Таблица 1
Общая характеристика обследованных пациентов

Группы	Всего		Женщины		Мужчины		Средний возраст, лет
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
I – минимальное клиническое течение (виремия менее 10 ³ МЕ/мл; АЛТ, АСТ менее 5N)	13	52	8	57	5	45	47 ± 1,3
II – выраженное клиническое течение (виремия более 10 ⁵ МЕ/мл; АЛТ, АСТ более 5N)	12	48	6	43	6	55	55 ± 2,3
Всего	25	100	14	56	11	44	51 ± 1,8

Примечание: различия между подгруппами по всем параметрам не имеют статистической значимости; $p \geq 0,05$.

оболочка метаболизируется по пути эндогенных фосфолипидов, что значительно снижает риск аллергических реакций [9, 13]. Также при проведении контрастно-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ) имеется возможность оценки патологии в режиме реального времени и при трудных диагностических ситуациях, для более точной и детальной диагностической картины возможно введение контрастного препарата повторно [5, 10, 11, 13].

Цель исследования: оценить диагностическую эффективность неинвазивных методов оценки состояния паренхимы печени при диффузных заболеваниях, таких как эластография и контрастно-усиленное ультразвуковое исследование.

Материалы и методы

В 2019 году в проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» Смоленского государственного медицинского университета были обследованы 25 пациентов в возрасте от 31 до 72 лет (средний возраст – 51,0±1,8 года).

Критериями включения в исследования являлись возраст старше 18 лет, установленные диагнозы хронических вирусных гепатитов (качественный анализ путем проведения ПЦР и количественный анализ для определения степени вирусной нагрузки, определение генотипа), информированное добровольное согласие на проведение медицинских манипуляций.

Все пациенты были разделены на две группы. Первую составили пациенты с вирусными гепатитами В и С минимальной степени активности (виремия менее 10³ МЕ/мл; АЛТ, АСТ менее 5N, генотипы 3a, 1b) – 13 (52%) человек, из них 8 (62%) мужчин и 5 (38%) женщин. Вторую составили 12 (48%) пациентов с хроническими вирусными

гепатитами В и С выраженной степени активности (виремия более 10⁵ МЕ/мл; АЛТ, АСТ более 5N, генотипы 3a, 1b) (табл. 1).

Для подтверждения вирусного поражения печени было проведено комплексное инструментально-лабораторное обследование (мультипараметрическое УЗИ; несколько видов эластографии; ПЦР-диагностика; определение вирусной нагрузки, генотипа; биохимический анализ крови – АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, прямой и общий билирубин). Использование нескольких видов эластографии обосновано положением о получении более объективных сравнительных показателей жесткости и эластичности печеночной ткани [1, 4].

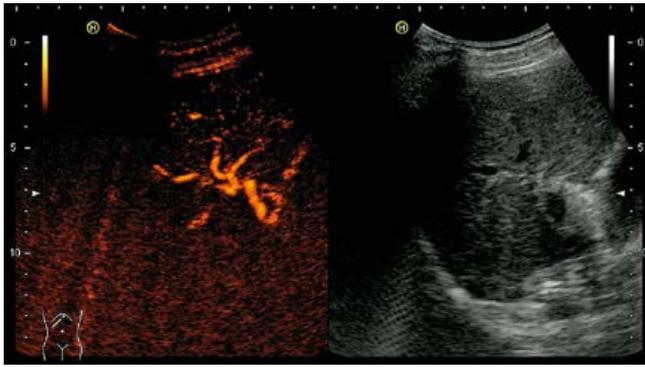
Всем пациентам проведено мультипараметрическое УЗИ печени: 1) В-режим; 2) доплерографическое исследование сосудов для исключения застойных явлений в печени; 3) транзитная эластография; 4) компрессионная эластография; 5) эластография сдвиговых волн (2D-SWE); последним этапом – КУУЗИ с 1,0 мл контрастного препарата SonoVue (Bracco, Suisse, Швейцария) и последующим введением 5,0 мл физиологического раствора для усиления болюсного эффекта.

Контрастный препарат вводили через локтевую вену с использованием двухпортового катетера G19–20 для исключения механического воздействия и преждевременного разрушения микропузырьков препарата. Процесс контрастирования в среднем оценивался 6 минут в течение трех фаз – артериальной, портальной и поздней венозной с последующим анализом количественных и качественных параметров контрастирования, критерии оценки которых основаны на европейских и международных рекомендациях [10, 11] (рис. 1).

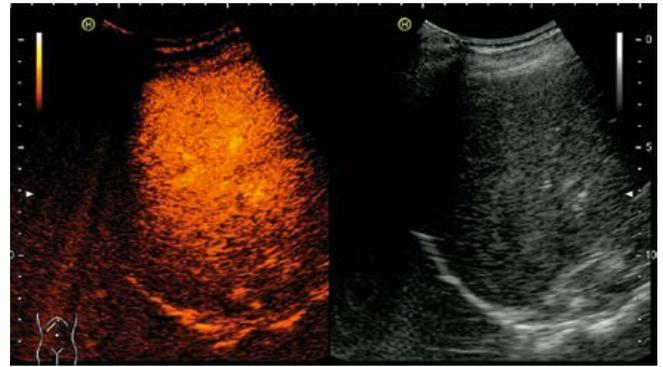
В качестве референтного метода проводилась трепанобиопсия биопсийным пистолетом (игла G16, L=20 мм) после проведения местной анестезии под УЗ-контролем с последующей окраской гистологического материала гематоксилин-эозином и оценкой патологических изменений по шкале Knodell (1981) с учетом дистофии, фиброза, некроза и портального воспаления (рис. 2). В 100% случаев биопсия печени проводилась после получения информированного добровольного письменного согласия. Исследование одобрено этическим комитетом Смоленского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 23.11.2018) в соответствии с Хельсинской декларацией.

Таблица 2
Оценка корреляции неинвазивных методов диагностики и биопсии (коэффициент согласия каппа Кохена)

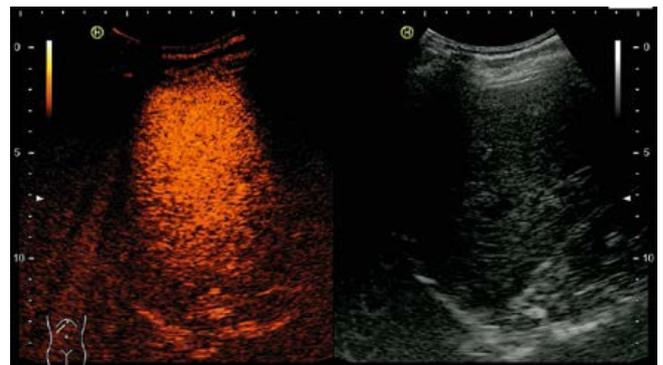
	Транзитная эластография (TE)	Компрессионная эластография (SE)	Эластография сдвиговых волн (2D-SWE)	КУУЗИ
Биопсия	0,44	0,21	0,65	0,88



а



б



в

Рисунок 1. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование в норме (по материалам европейских рекомендаций 2012–2017 гг.): а) артериальная фаза (10–20 с – 25–35 с); б) портальная фаза (30–45 с – 120 с); в) поздняя венозная фаза (более 120 с ~ 240–360 с) [10, 11].

Результаты исследования

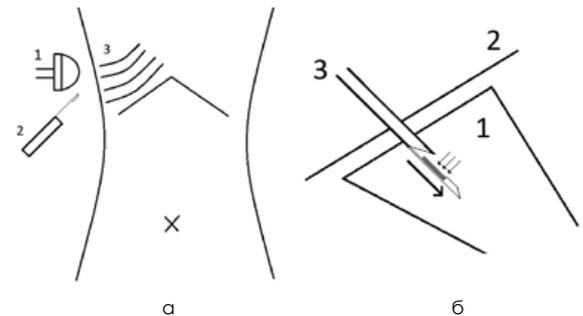
Для оценки корреляции неинвазивных методов диагностики и биопсии печени использовался коэффициент согласия каппа Кохена (Коуна) [3]. В результате оценки корреляции были получены результаты, приведенные в табл. 2.

Исходя из данных в табл. 2, можно сделать вывод о наибольшей степени согласия между биопсией и эластографией сдвиговых волн, биопсией и КУУЗИ: значительная (0,65) и отличная клиническая значимость (0,88) соответственно (рис. 3). Также имеется умеренная степень согласия между транзитной эластографией и биопсией – 0,44, и самая низкая степень согласия между компрессионной эластографией и биопсией – 0,21. Также имеется весьма высокая степень согласия между эластографией сдвиговых волн и КУУЗИ: коэффициент каппа Кохена – 0,69, что соответствует значительной клинической значимости.

Клинический пример

Больной Д., 68 лет. В 2016 году установлен диагноз «хронический вирусный гепатит С выраженной степени активности, генотип 3а». АЛТ = 315,0 Ед/л, АСТ = 285,4 Ед/л.

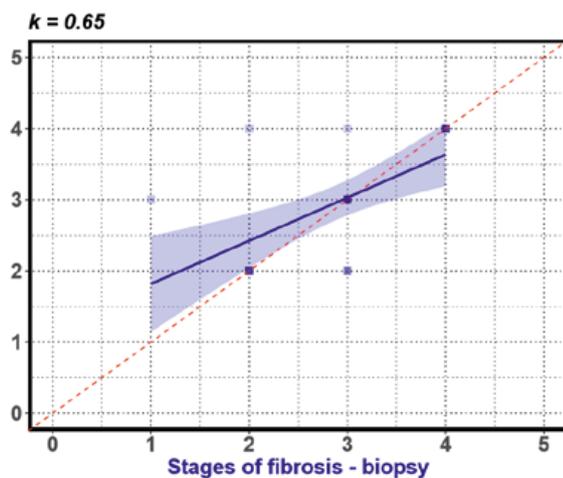
Результаты транзитной эластографии (ТЕ): эластичность печени – 36,3 кПа; интерквартильная частота – 15,9, что соответствует F4 по шкале METAVIR (рис. 4).



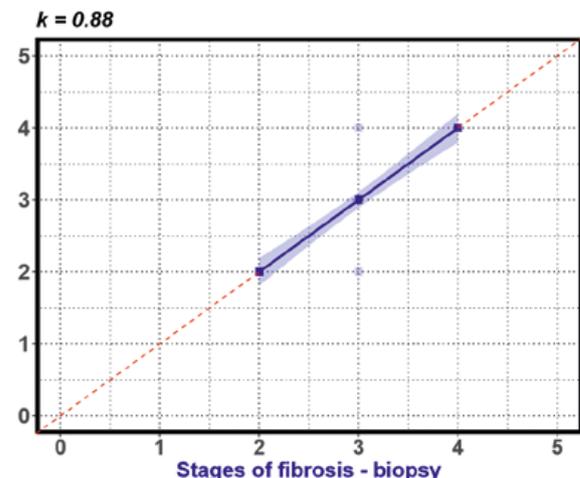
а

б

Рисунок 2. Стандартное проведение трепанобиопсии печени под УЗ-контролем (по Kuntz, 2006), схема: а) 1 – УЗ-датчик, 2 – биопсийный пистолет, 3 – VIII–IX межреберья; б) 1 – печень, 2 – поверхность кожи, 3 – пункционная игла [12].



а



б

Рисунок 3. Степень корреляции между эластографией сдвиговых волн и биопсией (а), КУУЗИ и биопсией (б).

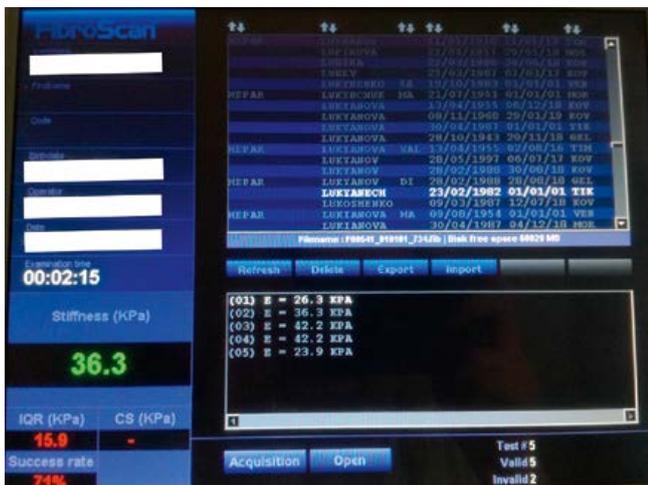


Рисунок 4. Транзиентная эластография: эластичность печени – 36,3 кПа, интерквартильная частота – 15,9 (F4).



Рисунок 5. Компрессионная эластография: LF Index – 3,96 (F3).

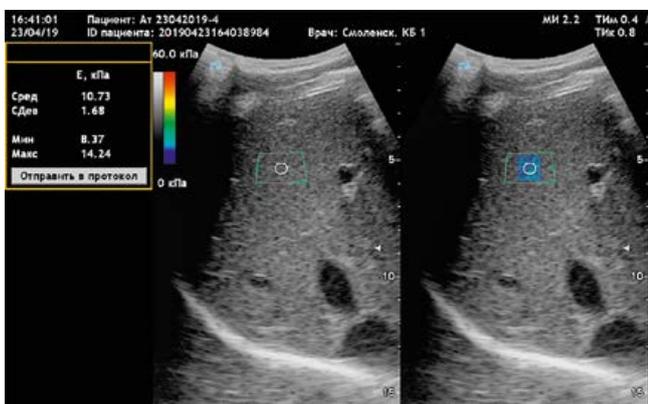


Рисунок 6. Эластография сдвиговых волн: 10,73 кПа; 1,09 м/с (F4).

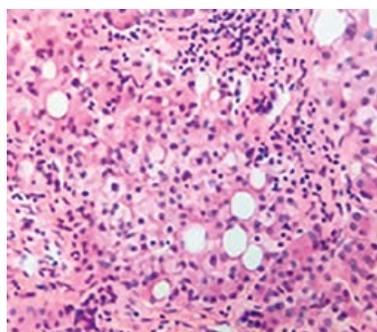


Рисунок 8. Гистологический препарат чрескожной трепанобиопсии печени. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 40х.



а



б



в

Рисунок 7. Результаты контрастно-усиленного ультразвукового исследования: а) артериальная фаза. Начало артериальной фазы – 9,3 с, асимметричное накопление контрастного препарата, деформация сосудов; б) портальная фаза. Время достижения максимальной интенсивности контрастирования – 85,4 с, максимальная интенсивность контрастирования – 25 дБ, ослабление интенсивности контрастирования паренхимы составляет 15–20 мм от края глиссоновой капсулы, асимметричное снижение интенсивности контрастирования; в) поздняя венозная фаза. Время полувыведения контрастного препарата – 245,2 с, очагов неоднородного вымывания и очагов задержки контрастного препарата более 20.

Результаты компрессионной эластографии (SE): LF Index – 2,96, что соответствует F3 по шкале METAVIR (рис. 5).

Результаты эластографии сдвиговых волн: 2D-SWE – 10,73 кПа; 1,09 м/с, что соответствует F4 по шкале METAVIR (рис. 6).

Результаты контрастно-усиленного ультразвукового исследования соответствуют циррозу печени [2, 6]:

1) количественные параметры:

- начало артериальной фазы – 9,3 с,
- время достижения максимальной интенсивности контрастирования – 85,4 с,

- максимальная интенсивность контрастирования – 25 дБ,
 - время полувыведения контрастного препарата – 245,2 с;
- 2) качественные параметры – сумма баллов равна 26 (рис. 7).

Гистологический препарат чрескожной трепано-биопсии печени под УЗ-контролем (ИГА – 13): жировая дистрофия, разрастание соединительной ткани в портальных трактах, формирование ложных долек, инфильтрация в портальных трактах лимфоцитами, плазмочитами (рис. 8).

Заключение

Современные методы диагностики тяготеют к уходу от инвазивности, и, несмотря на ряд ограничений, биопсия остается «золотым стандартом» в оценке патологии печени [12], но при невозможности ее проведения в результате абсолютных (низкие показатели свертывающей системы крови, сосудистые опухоли печени и др.) или относительных противопоказаний (асцит, правосторонний плеврит и др.) имеется возможность проведения высокоинформативных неинвазивных методов, таких как эластография и КУУЗИ, которые в комплексе дают объективную информацию о состоянии паренхимы печени, способствующую прогнозированию дальнейшего течения заболевания и подбору эффективной терапевтической тактики [9, 13].

При этом к оценке данных эластографии печени при ХВГ необходимо подходить осторожно, с учетом уровня биохимических маркеров цитолиза, приводящих к ложноположительным или ложноотрицательным результатам, – важен временной фактор заболевания [1]. Также имеются ограничения достоверной оценки глубоко расположенных участков паренхимы, здесь учитываются как конституциональные особенности пациента, так и технологические характеристики аппарата, – методический фактор исследования [4].

При диагностически неясных случаях во время острого воспалительного процесса на начальных этапах развития ХВГ методом выбора является КУУЗИ, которое является не столько диагностическим методом (так как диагностика гепатита – это прежде всего лабораторные методы), сколько прогностическим. КУУЗИ дает обширную картину гемодинамики как магистральных сосудов, где возможно использование доплерографических методов, так и сосудов самого маленького калибра [5], где и кроется первоначальное звено осложненного течения ХВГ – тромбозы, участки ишемии, патологические изменения в стенке сосудов, нарушения ламинарного кровотока и т. п. [7, 8, 12]. Кроме того, процесс патологических изменений, с морфологической точки зрения, протекает неравномерно, и для более достоверных выводов о состоянии паренхимы необходима комплексная оценка печени,

как органа [7, 12], что и позволяет проведение КУУЗИ с учетом количественных и качественных параметров контрастирования. Также, учитывая хорошую переносимость контрастного препарата, можно повторно ввести препарат и увеличить длительность наблюдения, что уменьшит число субъективных ошибок [10, 11].

Данные предположения требуют подтверждения с учетом больших выборки и длительности наблюдения. Однако можно с уверенностью говорить о КУУЗИ как об объективном способе прогнозирования клинического течения ХВГ.

Выводы

1. КУУЗИ – неинвазивный объективный метод диагностики хронических вирусных гепатитов путем оценки гемодинамики не только крупных и средних сосудов, но и микроциркуляторного русла в сегментах печени.
2. Использование КУУЗИ для постановки заключительного диагноза необходимо в формате комплексного лабораторно-инструментального обследования.

Список литературы

1. Буеверов А. О. Эластография – новый метод неинвазивной диагностики фиброза печени // *Гепатологический форум*. 2007. № 2. С. 14–18.
2. Борсуков А. В., Буеверов А. О., Тиханкова А. В. / Возможности контрастно-усиленного ультразвукового исследования в диагностике цирроза печени // *Медицинский алфавит. Серия «Современная функциональная диагностика»*. 2019. Т. 3. 29 (404). С. 26–30.
3. Роберт И. Кабаков. R в действии. Анализ и визуализация данных в программе R / пер. с англ. Полины А. Волковой. М.: ДМК Пресс, 2014. 588 с.: ил.
4. Камалов Ю. Р., Хуторной И. В., Крыжановская Е. Ю., Филин А. В., Морозова М. М. Точечная эластография сдвиговой волной (ARFI-эластометрия) при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии. / *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2018. № 4. с. 33–45.
5. Сенча А. Н., Моргунов М. С., Патрунов Ю. Н., и др. Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов. М.: Видар-М; 2015. 144 с.
6. Тиханкова А. В., Борсуков А. В., Буеверов А. О., Иванов В. В., Иванов Ю. В. Усовершенствованная методика контрастно-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах / *Клиническая практика*. 2019; 10 (1): 4–9. DOI: 10.17816/clinpract1014–9.
7. Цыркунов В. М. HCV-инфекция: монография / В. М. Цыркунов, Н. В. Матиевская, С. П. Лукашик; под ред. В. М. Цыркунова. Минск: Асар, 2012. 480 с.
8. Шифф Юджин Р. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания. / Под ред. Соррел М. Ф., Мэдрей У. С. Пер. с англ. под ред. В. Т. Ивашкина и др. Серия «Болезни печени по Шиффу». М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 408 с.
9. Cosgrove DO. Contrast-enhanced ultrasound of liver lesions. *Ultrasound Med Biol*. 2010; 36 (12): 2146; author reply 2146–2147. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.06.011.
10. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol*. 2013; 39 (2): 187–210. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002.
11. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, et al. Клинические рекомендации по ультразвуковому исследованию печени с применением контрастных препаратов. Пересмотр от 2012 г. Инициатива WFUMB-EFSUMB с представителем AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS и ICUS. Перевод на русский язык Д. А. Николайчука, А. Р. Бергман. Под редакцией д.м.н. профессора В. В. Митькова. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017. № 1. С. 81–116.
12. Kuntz E, Kuntz H-D. *Hepatology: principles and practice: 2nd edition*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006. 902 p.
13. Weskott H-P. Контрастная сонография. 1-е изд. Бремен: UNI-MED, 2014. 284 с.

Для цитирования: Тиханкова А. В., Борсуков А. В., Буеверов А. О., Безменова Т. С. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование: перспективное направление в диагностике хронических вирусных гепатитов. *Медицинский алфавит*. 2020; (17): 39–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-39-43>.

For citation: Tikhankova A. V., Borsukov A. V., Buyeuerov A. O., Bezmenova T. S. Contrast-enhanced ultrasound in liver diseases: promising direction in gastroenterology. *Medical alphabet*. 2020; (17): 39–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-39-43>.

Важность определения нутриционного риска в неоадьювантном периоде у пациентов с онкопатологией поджелудочной железы



Л. Н. Костюченко

Л. Н. Костюченко, д.м.н., проф., акад. РАЕ, зав. лабораторией нутрициологии¹
 А. Э. Лычкова, д.м.н., зав. отделом по патентно-изобретательской работе¹
 Т. А. Васина, д.м.н., проф., в.н.с.²

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

²ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы

Importance of determining nutritional risk in neoadjuvant period in patients with pancreatic cancer

L.N. Kostyuchenko, A.E. Lychkova, T.A. Vasina

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A.S. Loginov, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky; Moscow, Russia

Резюме

Вступление. Несмотря на долгий путь развития нутрициологии и ее значимость, рядом врачей и руководителей ЛПУ в должной мере не учитывается уровень нутриционной безопасности пациента. Даже после оценки операционного и анестезиологического рисков остается риск развития метаболических осложнений, ведущих к удлинению послеоперационного периода и хирургическим проблемам. **Цель.** Показать необходимость метаболического консультирования (консультации нутрициолога) уже в предоперационном периоде, что может ограничить выбор характера оперативного вмешательства. **Материал и методы.** Две группы пациентов с аденокарциномами головки поджелудочной железы (прошедшие неоадьювантную консультацию только хирурга и анестезиолога и прошедшие консультацию хирурга, анестезиолога и нутрициолога). У всех оценены операционный, анестезиологический и нутриционный риски по стандартным методикам. **Результаты.** Неоадьювантная нутриционная коррекция – обязательный компонент лечения больных онкологическими заболеваниями поджелудочной железы. В определении лечебной тактики консультация нутрициолога перед операциями на поджелудочной железе обязательна, как и консультация анестезиолога и хирурга.

Ключевые слова: нутриционный риск, хирургическое и анестезиологическое консультирование.

Summary

Introduction. Despite the rather long path of development of nutritionology and its significance, a number of doctors and managers of medical institutions do not take into account the level of nutritional safety of the patient. Even after evaluating the operational and anaesthetic risks, there is still a risk of developing metabolic complications that lead to a prolonged postoperative period and surgical problems. **The goal.** To show the need for metabolic counseling (consultation of a nutritionist) already in the preoperative period, which may limit the choice of the nature of surgery. **Material and methods.** Two groups of patients with pancreatic head adenocarcinomas (who have passed neoadjuvant consultation only by a surgeon and anesthesiologist and who have passed consultation by a surgeon, anesthesiologist and nutritionist). All patients were assessed for operational, anaesthetic and nutritional risks using standard methods. **Results.** Neoadjuvant nutritional correction is a mandatory component of treatment of patients with pancreatic cancer. In determining the treatment strategy, consultation with a nutritionist before surgery on the pancreas is mandatory, as consultation with an anesthesiologist and a surgeon.

Key words: nutritional risk, surgical and anaesthetic counseling.

Несмотря на долгий путь развития нутрициологии и ее значимость, рядом врачей и руководителей ЛПУ в должной мере не учитывается уровень нутриционной безопасности пациента. Направляя больного на обширную операцию, хирург зачастую ограничивается оценкой операционного риска и лишь дополнительной консультацией анестезиолога, что обеспечивает выбор наркоза и возможность снижения анестезиологического риска. Несомненно, международные прогностические шкалы в анестезиологии и реаниматологии (SOFA, ASA, МНОАР, индекс оксигенации, SAPS II, шкала Кормака-Лехана, шкала Эль-Ганзури, шкалы

боли, индексы Lee, Голдмана, шкалы оценки уровня сознания и др.) используются ежедневно в практике анестезиолога; они предназначены, например, для определения физического статуса пациента, оценки болевого синдрома, прогноза интубации трахеи и визуализации расположения голосовой щели при ларингоскопии, для характеристики уровня седации пациента, индекса оксигенации, а также риска периоперационных осложнений. Однако прогноз развития метаболических осложнений остается недостаточно глубоко оцененным. В то же время после обширных резекций печени, при токсико-инфекционном синдроме в онкологии и при других

патологических состояниях именно метаболический нутриционный прогноз (при отсутствии хирургических осложнений) определяет благополучие послеоперационного периода.

Цель работы: показать необходимость метаболического консультирования (консультации нутрициолога) уже в предоперационном периоде, что может ограничить выбор характера оперативного вмешательства.

Материал и методы

Среди обследованных пациентов встретились лица с аденокарциномой головки поджелудочной железы (ПЖ) в стадиях T2N0M0, T2N1M0,

Таблица 1

Основные синдромальные характеристики нутриционной недостаточности при опухолях поджелудочной железы

T3N1M1, T4N0M1, составивших две группы, у которых оценивался метаболический статус: пациенты первой группы (25 человек) прошли предоперационное консультирование у анестезиолога, хирурга, определены анестезиологический и хирургический риски. Вторая группа пациентов (11 человек), вычлененная из всех пациентов, помимо консультации анестезиолога и хирурга, обследована нутрициологом.

Критерии нутриционного риска определялись в соответствии с основными синдромальными характеристиками нутриционной недостаточности при опухолях (синдрома гиперметаболизма и гиперкатаболизма, синдрома воспаления, анорексии – кахексии (CACS), токсико-анемического синдрома, синдрома интоксикации, синдрома кишечной недостаточности), основные исследуемые параметры которой приведены в табл. 1, а также в соответствии с персонализированными данными согласно критериям известного алиментационно-волемического диагноза (антропометрическими, биохимическими, иммунологическими данными, оценкой резервов лимитирующих усвоение органов, результатами биоимпедансометрии и расчетными параметрами гипотрофии, характеристиками белково-энергетической недостаточности и нутриционной недостаточности в баллах) и верифицировались по шкале NRI.

Статобработка выполнена в системе Statistica 15.

Результаты и обсуждение

Как правило, к пациенту приглашают консультанта-нутрициолога в раннем постоперационном периоде для расчета нутриционной программы. Однако известно, что предоперационная метаболическая подготовка обеспечивает более успешное проведение операций, снижение процента хирургических и инфекционных осложнений, уменьшение числа койко-дней за счет нутриционной коррекции, особенно если ее начали выполнять на этапе дооперационной подготовки [1–7].

Нами неоднократно поднимался вопрос о целесообразности

Синдром и его характеристики	Наличие и выраженность признака
А. Синдром гиперметаболизма / гиперкатаболизма и воспаления	
SIRS	Есть
	Нет
Б. Анорексии – кахексии (CACS)	
Выраженность CACS	Прекахексия
	Кахексия
	Рефрактерная кахексия
Характер CACS	Квашиоркор (E-41)
	Маразм (E40)
	Смешанная форма (E42)
В. Токсико-анемический синдром	
Степень интоксикации	1-й степень
	2-я степень
	3-я степень
ЖДС	Есть
	Нет
Анемия	Нет
	1-й степени
	2-й степени
Железо	Тяжелая
	Норма
Трансферрин	Снижение
	Норма
Ферритин	Повышен
	Норма
Ферритин	Снижен
	Норма
Г. Синдром кишечной недостаточности	
Пристеночные ферменты	Угнетены
	Активны
Полостные ферменты	Недостаточно активны
	Активны
Цитруллин	Снижен
	В норме
Микробиота	Активна
	СИБР
	Угнетена

Таблица 2

Основные синдромальные характеристики нутриционной недостаточности при опухолях поджелудочной железы

Синдром и его характеристики	Наличие и выраженность признака у пациентов с T2N0M0, T2N1M0	Наличие и выраженность признака у пациентов с T3N1M1, T4N0M1
А. Синдром гиперметаболизма / гиперкатаболизма и воспаления		
SIRS	Есть (у 52%)	У 92%
	Нет (у 48%)	8%
Б. Анорексии – кахексии (CACS)		
Выраженность CACS	Прекахексия, 12%	40%
	Кахексия, 6%	49%
	Рефрактерная кахексия – не было	11%

Синдром и его характеристики	Наличие и выраженность признака у пациентов с T2N0M0, T2N1M0	Наличие и выраженность признака у пациентов с T3N1M1, T4N0M1
Характер САКС	Квашиоркор (E41), 9%	10%
	Маразм (E40), 86%	89%
	Смешанная форма (E42), 5%	1%
В. Токсико-анемический синдром		
Степень интоксикации	1-я степень, 52%	4%
	2-я степень, 44%	56%
	3-я степень, 4%	40%
ЖДС	Есть, 96%	98%
	Нет, 4%	2%
Анемия	Нет, 38%	21%
	1-й степени, 51%	63%
	2-й степени, 9%	12%
	Тяжелая, 2%	4%
Железо	Норма у 78%	7%
	Снижение у 22%	93%
Трансферрин	Норма, 96%	–
	Повышен, 4%	–
Ферритин	Норма, 94%	–
	Снижен, 6%	–
Г. Синдром кишечной недостаточности		
Пристеночные ферменты	Угнетены у 34%	55%
	Активны у 56%	45%
Полостные ферменты	Недостаточно активны у 8%	2%
	Активны у 92%	98%
Цитруллин	Снижен у 2%	55%
	В норме у 98%	45%
Микробиота	Активна у 78%	30%
	СИБР у 4%	33%
	Угнетена у 18%	37%

неоадьювантного консультирования нутрициолога. Однако до настоящего времени не всегда это выполняется. Мы оценили нутриционный риск (НР) в соответствии с приведенными выше современными критериями (табл. 2).

При анализе полученных данных видно, что при подготовке пациента к операции с участием нутрициолога послеоперационный период протекал более гладко (табл. 3).

При предоперационной подготовке с помощью нутрициолога течение послеоперационного периода протекало существенно легче. Также из приведенных данных видно, что операционный и анестезиологический риски не всегда коррелируют с нутриционным риском. В связи с этим определение НР еще в дооперационном периоде весьма значимо.

При этом для быстрой оценки НС при первичном осмотре, а также для частого последующего контроля достоверным является определение параметров биоимпедансометрии (патент № 2709828 от 28.12.2018). Именно эти данные главным образом о состоянии водных разделов, ФУ и активной массы тела коррелируют с биохимическими характеристиками метаболического статуса и метаболического риска в соответствии с параметрами АД и НР (табл. 4–5).

Таблица 3
Характеристика послеоперационного периода у пациентов 1-й и 2-й групп

Характеристика рисков неблагоприятного течения заболевания			Характеристика послеоперационного периода	
Анестезиологический риск (по ASA)	Операционный риск (по МНОАР)	Нутриционный риск (по АД)	Группа пациентов, взятая на операцию без консультации нутрициолога и его рекомендаций	Группа пациентов, взятая на операцию после консультаций хирурга, анестезиолога и нутрициолога
2–3 балла	2–3 балла	30–32 балла	<p>Парез кишечника сохранился 2–3 дня</p> <p>Особенности НС (АКМ резко снижена, ОВ растет, ВВ быстро нарастает, ФУ изменен, ФР органов снижен)</p> <p>Время пребывания в реанимации – до 3–4 суток неосложненного периода</p> <p>Осложнения в послеоперационном периоде (сепсис, несостоятельность швов и пр.) более часты</p> <p>Нутриционный статус при выписке – 29 баллов</p>	<p>Парез кишечника сохранился 1–2 дня</p> <p>Особенности НС (АКМ снижена, ОВ с тенденцией к стабилизации, ВВ стабилизируется, ФУ с тенденцией к нормализации, ФР органов снижен, но в 20% случаев с тенденцией к нормализации)</p> <p>Время пребывания в реанимации – 2–3 суток</p> <p>Осложнения в послеоперационном периоде (сепсис, несостоятельность швов и пр.) менее часты (практически стремятся к нулю)</p> <p>Нутриционный статус при выписке – 27 баллов</p>
3	2–3	38–40 (высокий риск)	<p>Особенности НС (АКМ предельно снижена и продолжает снижаться, ОВ быстро нарастает, ВВ нарастает, ФУ изменен [в 78% случаев в сторону увеличения], ФР органов резко снижен)</p>	<p>Особенности НС (АКМ низкая, ОВ нарастает, ВВ нарастает, ФУ изменен, ФР органов резко снижен и требует заместительной коррекции)</p>

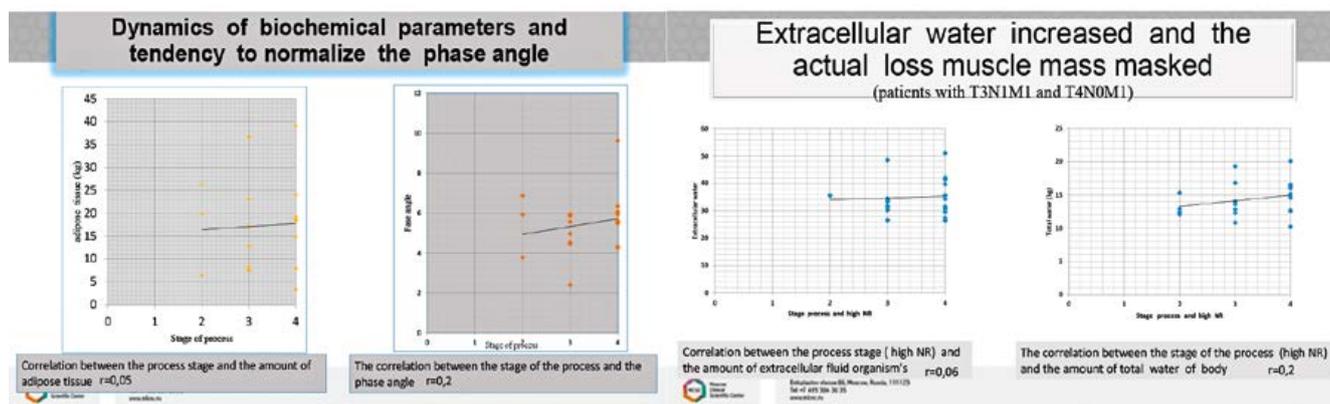


Таблица 5

Стадирование опухолей в описанных клинических наблюдениях

Стадия опухоли головки поджелудочной железы	I группа пациентов			II группа пациентов		
	Нутриционный статус по АВД	Нутриционный статус (биоимпедансометрия)	Нутриционный риск по NRI	Нутриционный статус по АВД	Нутриционный статус (биоимпедансометрия)	Нутриционный риск по NRI
Неметастатический рак						
T2N0M0	30–28	Фазовый угол = 5,8	83,5 < NRI < 97,5	29–27	Фазовый угол 6,0	83,5–90,4
		ОО = 1630			ОО = 1530	
		Внеклеточная вода = 101			Внеклеточная вода = 90	
Метастатический рак						
T3N1M1	33–36	Фазовый угол = 5,4	83,5 < NRI < 97,3	30–34	Фазовый угол = 5,7	83,5–95,3
		ОО = 1687			ОО = 1587	
		Внеклеточная вода = 118			Внеклеточная вода = 105	
T4N0M1	32–42	Фазовый угол = 4,9	NRI < 83,3	32–39	Фазовый угол = 5,1	Менее 83,3
		ОО = 1789			ОО = 1710	
		Внеклеточная вода = 121			Внеклеточная вода = 116	

Сопоставление данных с встречаемостью послеоперационных осложнений свидетельствует, что высокий и крайне высокий нутриционные риски в 80 % случаев ведут к метаблическим осложнениям (табл. 6).

При этом оказалось, что если показатель АКМ по биоимпедансометрии менее или равен нижнему допустимому значению, то НР высокий и плановая операция условно противопоказана.

Если АКМ менее или равен нижнему допустимому значению, отмечен рост ВВ и ОВ, сопровождающийся рефрактерной кахексией, то НР крайне высокий и плановая операция абсолютно противопоказана. Для более детальной оценки НС и выбора программы НП в стационарных условиях целесообразно использовать все параметры, учитываемые в регистре (синдромальные характеристики и параметры АВД). И хотя в клинических рекомендациях

«Рак ПЖ» 2020 года рекомендации по использованию парентерально-энтеральной поддержки у таких пациентов отсутствуют, невозможно представить послеоперационный период без клинической инфузионно-метаболической коррекции. Уточнение параметров, учитываемых в регистре, помогает персонализировано рассчитать адекватную корректирующую инфузионно-алIMENTационную программу.

Таким образом, неоадьювантная консультация нутрициолога полезна и должна проводиться для снижения метаболических осложнений. В плане дискуссии и учитывая последние достижения в области оценки пищеварительной системы, в динамику оценки параметров метаболизма по критерию «кишечная недостаточность», по-видимому, целесообразно было бы включать оценку гетерофазного полостного пищеварения на флоккулах в структуру оценки

НР, связь всасывательных процессов с наночастицами, электромоторную активность кишечника и состояние его микробиоты, генетическую предрасположенность к развитию осложненного течения раневого процесса, иммунный статус. Однако это уже из области *medicina future*.

Выводы

1. Оценка нутриционного риска в дооперационный период – важный этап персонализированного подхода к ведению онкопациентов.
2. Неоадьювантная нутриционная коррекция – обязательный компонент лечения больных с онкологическими заболеваниями поджелудочной железы.
3. В определении лечебной тактики консультация нутрициолога перед операциями на поджелудочной железе обязательна, равно как и консультация анестезиолога и хирурга.

Таблица 6

Характер осложнений послеоперационного периода у пациентов с раком ПЖ

Параметры биоимпедансометрии до операции	Осложнения послеоперационного периода	Данные биоимпедансометрии	Нутритивный риск до операции	Характер осложнений послеоперационного периода
АКМ		Низкая	Высокий	Дуоденостаз, свищи, электролитные нарушения, синдромные нарушения нутритивного статуса
ОО		Повышен	Повышен	Дуоденостаз, белково-энергетическая недостаточность
ОВ		↑	Крайне высокий	Водно-электролитный дисбаланс, белково-энергетическая недостаточность, синдромные нарушения нутритивного статуса
ВВ		↑		
ФУ		Отклонения от нормы	Высокий	Дуоденостаз, изменена концентрация иммуномаркеров, кисты
ЖМТ		Норма или повышена	Повышен	Портальная гипертензия, асцит, спленомегалия
ТМТ		Снижена	Высокий	Белково-энергетическая недостаточность, электролитные нарушения, саркопения

4. Следует ожидать, что маркеры нутритивного статуса в скором времени станут облигатными параметрами в определении показаний не только к выбору нутритивной коррекции, но и характеру хирургических методов лечения.

Список литературы

1. Бояринцев В. В., Евсеев М. А. Метаболизм и нутритивная поддержка хирургического пациента. 2017. 259 с.
2. 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. 2019; 4 (38): 54–58. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-54-58](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-54-58).
3. Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта. / Под ред. Костюченко Л. Н. М., 2019. 319 с.
4. Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С. Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека – М., 2009. 392 с.
5. Салтанов А. И., Сельчук В. Ю., Снеговой А. В. Основы нутритивной поддержки в онкологической клинике. М., 2009. 239 с.
6. Calella P, Valerio G, Brodrie M, Taylor J, Donini LM, Siervo M. Tools and Methods Used for the Assessment of Body Composition in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract*. 2019 Feb 7. DOI: 10.1002/ncp.10247.
7. Danel A., Viana SD, Dias A., Lopez SN et al. Cost consequence analysis of immune-enhancing nutritional formula in patients with digestive cancer surgery. // Congress Poster (PCN29)-ISPOR LATAM. 2017. San Paolo, Brazil.

Для цитирования: Костюченко Л. Н., Лычкова А. Э., Васина Т. А. Важность определения нутритивного риска в неoadъювантном периоде у пациентов с онкопатологией поджелудочной железы. Медицинский алфавит. 2020; (17): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-44-48>.

For citation: Kostyuchenko L. N., Lychkova A. E., Vasina T. A. Importance of determining nutritional risk in neoadjuvant period in patients with pancreatic cancer. *Medical alphabet*. 2020; (17): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-44-48>.



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

- научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов
- специализированная профессиональная выставка

22-24 октября 2020

Санкт-Петербург, отель «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт»

В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ:

Обсуждения актуальных вопросов дерматологии, венерологии, косметологии, трихологии

Конкурс на представление сложного или редкого клинического случая

Круглые стол по дерматоонкологии

Семинар по дерматоскопии

Специализированная выставка

Творческие площадки, практические мастер-классы

..и многое другое!

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

ДО 8 АПРЕЛЯ - срок подачи заявок на доклады

ДО 8 ИЮНЯ - срок приема тезисов

ДО 29 ИЮНЯ - срок приема заявок на представление сложного или редкого клинического случая



Подробная информация и регистрация:
www.congress-ph.ru

(812)677-31-56
(812)677-31-16
welcome@congress-ph.ru

Новые возможности коррекции дислипидемии у пациентов с диффузными изменениями печени и холестерозом желчного пузыря

Ю. В. Коквина, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса
Я. В. Симиныко, студент лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

New possibilities for dyslipidemia correction in patients with diffuse liver changes and gallbladder cholesterosis

Yu. V. Kokovina, Ya. V. Siminko

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Резюме

Актуальность. Согласно существующим данным, определяющую роль в развитии холестероза желчного пузыря играет нарушение липидного обмена организма. В этой связи важнейшим этапом в комплексном лечении данного заболевания является коррекция выявляемых у пациента липидных нарушений, способствующая регрессу и остановке прогрессирования патологического процесса в стенке желчного пузыря. **Материалы и методы.** Оценивалась безопасность и эффективность применения препарата Вазоспонин (ЗАО «Вифитех», Россия) в рамках терапии дислипидемии у 50 пациентов с верифицированным диагнозом неалкогольной жировой болезни печени и холестерозом желчного пузыря. Основную группу (n = 25) составили пациенты, которые дополнительно к рекомендациям по питанию в качестве гиполипидемической терапии получали препарат Вазоспонин в дозировке 400 мг в сутки. В группу контроля вошли 25 пациентов, получавших дополнительно к рекомендациям по питанию препарат розувастатин в дозе 10 мг в сутки. Общая продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила 84 дня с тремя контрольными точками: до лечения, на 28-й и 84-й дни терапии. **Результаты.** Препарат Вазоспонин на 84-й день терапии позволил добиться достоверного (p < 0,05) и устойчивого снижения общего ХС на 38%, ЛПНП – на 17%, ЛПОНП – на 66%, триглицеридов – на 47%, индекса атерогенности – на 28%. К 84-му дню терапии препаратом Вазоспонин выявлены положительные изменения показателей биохимических маркеров функции печени в виде достоверного (p < 0,05) снижения уровней АлАТ – на 42%, АсАТ – на 46%, ГПТ – на 61%, ЩФ – на 23%, общего билирубина – на 41%. В основной группе пациентов нежелательных явлений терапии зафиксировано не было. **Заключение.** Включение препарата Вазоспонин в схемы лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и холестерозом желчного пузыря позволяет добиться значимого и стойкого гиполипидемического и опосредованного гепатопротекторного эффектов.

Ключевые слова: дислипидемия, липопротеины, холестерин, коэффициент атерогенности, диосгенин, Вазоспонин.

Summary

Background. According to existing data, the decisive role in the development of gallbladder cholesterosis is played by the lipid metabolism violation of the body. In this regard, the most important stage in the complex treatment of this disease is correction of the detected lipid disorders in the patient, which contributes to regression and stopping the pathological process progression in the gallbladder wall. **Materials and methods.** In this work the safety and efficacy of using the drug Vazosponin (Vifitech, Russia) in the treatment of dyslipidemia in 50 patients with a verified diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease and gallbladder cholesterosis was evaluated. The main group (n = 25) of patients received Vazosponin at a dosage of 400 mg per day in addition to dietary recommendations as a hypolipidemic therapy. The control group consisted of 25 patients, which received rosuvastatin at a dose of 10 mg per day in addition to the dietary recommendations. The total duration of observation for each patient was 84 days with three control points: before treatment, on the 28th and the 84th days of therapy. **Results.** The drug Vazosponin on the 84th day of therapy made it possible to achieve a significant (p < 0.05) and general decrease in total cholesterol by 38%, LDL – by 17%, VLDL – by 66%, TG – by 47%, CA – by 28%. To the 84th day of the therapy with Vazosponin positive changes were revealed in the biochemical markers of liver function indicator as a significant (p < 0.05) decrease in levels of ALT – by 42%, AsAT – by 46%, GGTP – by 61%, ALP – by 23%, total bilirubin – by 41%. In the main group of patients, adverse effects of therapy have not been established. **Conclusion.** The inclusion of Vazosponin in the treatment regimens for patients with non-alcoholic fatty liver pathology and gallbladder cholesterosis makes it possible to achieve significant and persistent lipid-lowering and mediated hepatoprotective effects.

Key words: dyslipidemia, lipoproteins, cholesterol, atherogenic coefficient, diosgenin, Vazosponin.

Введение

Холестероз желчного пузыря (ХЖП) – это в первую очередь обменное заболевание, связанное с поглощением и накоплением холестерина преимущественно в стенке желчного пузыря. ХЖП был впервые описан R. Wirhov в 1857 году, однако интерес к проблеме особенно возрос в последнее десятилетие, когда точнее удалось выяснить этиопатогенетические механизмы заболевания, на основании которых появилась возможность разработки эффективных методов его диагностики и схем лечения. Частота

обнаружения ХЖП, по различным данным, колеблется от 3–5 до 50 и более процентов [1, 2]. Подобная вариабельность встречаемости заболевания в значительной степени связана с используемыми методами диагностики ХЖП, характеризующимися различной степенью информативности (макроскопическая или гистологическая оценка операционного материала или аутопсий, инструментальные методы исследования).

В патогенезе развития ХЖП, согласно существующим данным, определяющую роль играет нарушение

липидного обмена организма. При развитии ХЖП источником липидов, накапливаемых стенкой желчного пузыря, являются преимущественно модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), образующиеся под воздействием различных факторов как в плазме крови, так и в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [3, 4]. Кроме того, уменьшение сократительной функции желчного пузыря (УФЖП) при сохраненной абсорбционной способности стенок является дополнительным механизмом формирования ХЖП [4].

Таблица 1
Схема мониторинга критериев контроля в ходе исследования

Критерии контроля	До лечения	28-й день	84-й день
Липидный профиль крови (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, ТГ и ИА)	+	+	+
Биохимические маркеры функции печени (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ и общий билирубин)	+	+	+
УЗИ органов брюшной полости	+		+
Регистрация нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ в ОГ		+	+

Таблица 2
Показатели липидного профиля пациентов в исследуемых группах в динамике

	Основная группа (ОГ)			Контрольная группа (КГ)		
	До лечения	28-й день	84-й день	До лечения	28-й день	84-й день
ТГ, ммоль/л	3,2 ± 0,3	2,1 ± 0,2	1,7 ± 0,2	4,1 ± 0,3	3,2 ± 0,2	2,7 ± 0,2
ОХС, ммоль/л	8,3 ± 1,2	6,6 ± 0,5	5,1 ± 0,3	8,6 ± 0,2	7,2 ± 0,5	6,1 ± 0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,07 ± 0,5	1,9 ± 0,8	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,5	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,6
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,6 ± 1,3	4,20 ± 0,96	3,80 ± 0,15	5,50 ± 0,19	4,30 ± 0,96	3,90 ± 0,15
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,8 ± 0,6	1,1 ± 0,4	0,8 ± 0,7	2,6 ± 0,17	2,1 ± 0,4	0,8 ± 0,7
КА, ед.	5,1 ± 1,2	4,9 ± 0,7	3,7 ± 0,9	5,3 ± 1,2	4,3 ± 0,7	3,3 ± 0,9

Отсутствие специфичности клинических проявлений ХЖП определяет сложности в его дифференциальной диагностике с другими хроническими заболеваниями билиарной системы. Так, клиническая картина ХЖП часто проявляется симптомами холецистита, дисфункцией желчных путей или холецистолитиазом, при этом основным методом инструментальной диагностики ХЖП остается ультразвуковое исследование (УЗИ) [5, 6].

Длительное время единственным методом лечения при ХЖП была холецистэктомия, однако на современном этапе имеющиеся данные об этиологии и патогенезе заболевания позволили обосновать возможность эффективного применения консервативной патогенетической терапии при некоторых формах ХЖП [7, 8]. Важнейшим этапом в комплексном лечении ХЖП является коррекция выявляемых у пациента липидных нарушений, способствующая регрессу и остановке прогрессирования патологического процесса в стенке желчного пузыря. Наряду с липидоснижающей диетой и изменением образа жизни применяются препараты из группы ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статинов), однако негативное влияние на функциональное состояние печени нередко ограничивает их использование у данной группы пациентов.

В этой связи для оптимизации холестерина обмена при ХЖП представляется крайне перспективной возможность использования препарата Вазоспонин (ЗАО «Вифитех», Россия). В его состав входят растительные сапонины, которые позволяют не только существ-

венно скорректировать дислипидемию, но и благотворно повлиять на состояние печени. В основе действующего вещества препарата Вазоспонин – известная молекула диосгенин, которая добывается из экстракта корневищ диоскореи ниппонской. Гиполипидемическое действие определяется способностью диосгенина увеличивать выведение холестерина с желчью и ограничивать всасывание холестерина в кишечнике, тем самым уменьшая его поступление в кровь [9, 10]. Определение возможности, безопасности и эффективности применения препарата Вазоспонин в рамках терапии дислипидемии у пациентов с диффузными изменениями печени и ХЖП явилось **целью настоящего исследования.**

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГАУЗ «Городская поликлиника № 40» г. Санкт-Петербурга с июня по сентябрь 2018 года. В исследование вошло 50 пациентов в возрасте от 26 до 60 лет с верифицированным диагнозом неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) различной степени активности и ХЖП. Диагноз устанавливался на основании:

- изменений показателей в биохимическом анализе крови: ферментов цитолиза – аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и (или) ферментов холестаза – гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина, а также липидного спектра (триглицеридов (ТГ), общего холестерина

(ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и индекса атерогенности (ИА);

- наличия признаков диффузных изменений – жировой дистрофии печени и ХЖП, выявляемых при УЗИ;
- исключения злоупотребления большими алкоголем (более 40 г этанола в день – для мужчин и 25 г – для женщин) и гепатотоксичных лекарственных препаратов;
- отрицательных результатов серологических реакций на маркеры вирусных гепатитов В и С.

Все пациенты были информированы о целях и характере наблюдения и подписали информированное согласие до начала исследования. Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы случайным образом на две сопоставимые по полу и возрасту группы.

1. Пациенты основной группы (ОГ) дополнительно к рекомендациям по питанию (стол № 5 с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров) в качестве гиполипидемической терапии получали препарат Вазоспонин ежедневно перорально по две таблетки (одна таблетка – 100 мг) два раза в сутки после еды на протяжении 12 недель (84 дня).
2. Пациенты контрольной группы (КГ) дополнительно к рекомендациям по питанию (стол № 5 с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров) в качестве гиполипидемической

ческой терапии получали препарат розувастатин ежедневно перорально по одной таблетке (одна таблетка – 10 мг) раз в сутки после еды на протяжении 12 недель (84 дня).

Период наблюдения за каждым пациентом составил 12 недель (84 дня) с тремя контрольными точками – до начала терапии, на 28-й и 84-й дни терапии, в ходе которых оценивались предусмотренные протоколом критерии контроля (табл. 1).

Результаты, полученные в ходе исследования, обрабатывались с использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (Statsoft, США). Данные представлены в виде среднего (M) и его стандартной ошибки ($\pm s$). Качественные параметры представлены в виде абсолютных чисел и относительного количества (процентов). Для оценки различий результатов выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Для оценки различий результатов, измеренных в двух разных условиях на одной выборке, использовали критерий Вилкоксона (T-критерий). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полученные результаты

Всего в исследование было включено 50 пациентов в возрасте от 26 до 60 лет, из которых ОГ составили 25 пациентов (15 женщин – 60% и 10 мужчин – 40%, средний возраст – $45,5 \pm 0,6$ года), и КГ – 25 пациентов (12 женщин – 48% и 13 мужчин – 52%, средний возраст – $52,2 \pm 1,2$ года).

Определение показателей липидного профиля в ОГ и КГ в ходе исследования осуществлялось в трех контрольных точках: до начала терапии,

на 28-й и 84-й дни лечения. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Наиболее значимые изменения были выявлены при оценке ТГ, ОХС и атерогенных фракций липопротеинов. В ОГ уровень ТГ на 28-й день наблюдения снизился на 35% ($p < 0,05$), а к 84-му дню – на 47% ($p < 0,05$) в сравнении с исходными значениями. В КГ уровень ТГ также снижался весь период наблюдения: в 28-й день – на 22% ($p < 0,05$); в 84-й день – на 34% ($p < 0,05$).

Динамика уровня ОХС внутри исследуемых групп также значимо изменялась: в ОГ показатели ОХС снизились к 28-м суткам на 20% ($p < 0,05$), а к 84-м суткам – на 38% ($p < 0,05$), в КГ отмечена менее выраженная тенденция в виде уменьшения ОХС на 16 и 29% соответственно ($p < 0,05$).

В ОГ показатели ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП на 28-й день наблюдения достоверно снижались на 9 и 39% соответственно ($p < 0,05$), а на 84-й день были меньше исходных значений на 17 и 66% соответственно ($p < 0,05$). В КГ на 28-й день наблюдения уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП уменьшились на 22 и 20% соответственно ($p < 0,05$), а к последней контрольной точке разница показателей составила 29 и 69% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1).

Снижение индекса атерогенности в динамике было достоверно выявлено в двух исследуемых группах. Так, в ОГ во второй контрольной точке (28-й день) ИА снизился на 4% ($p < 0,05$), а в третьей контрольной точке (84-й день) – на 28% ($p < 0,05$). В КГ разница значений ИА составила 19 и 38% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2). Содержание ХС ЛПВП в обеих группах на фоне проводимого лечения достоверно не изменилось.

Таким образом, выявляемые в ОГ и КГ к 84-му дню терапии значимые

изменения показателей ТГ, ОХС и атерогенных фракций липопротеинов определяют сопоставимую высокую эффективность проводимой гиполипидемической терапии в исследуемых группах.

В ходе исследования динамический контроль уровня биохимических маркеров функции печени в ОГ и КГ также осуществлялся в трех контрольных точках: до начала терапии, на 28-й и 84-й дни терапии. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Исходно в исследуемых группах средние значения показателей сывороточных ферментов (кроме ЩФ) и общего билирубина определялись выше нормы, при этом на фоне терапии их динамика существенно отличалась в ОГ и КГ. Так, в ОГ уровень всех исследуемых показателей снижался на протяжении периода наблюдения, и к 84-му дню средние значения определяемых биохимических маркеров были в пределах референсных значений. В свою очередь, в КГ подобная тенденция наблюдалась только в отношении общего билирубина и ЩФ, остальные показатели, напротив, повышались (рис. 3).

Так, в ОГ уровни АлАТ и АсАТ на 28-й день наблюдения достоверно снизились на 21 и 28% соответственно ($p < 0,05$), а к 84-му дню разница показателей составила 42 и 46% соответственно ($p < 0,05$), в сравнении с исходными значениями. В КГ значения АлАТ и АсАТ на 28-й день наблюдения, напротив, повысились 34 и 21% соответственно ($p < 0,05$), а к третьей контрольной точке (84-й день) – на 40 и 33% соответственно ($p < 0,05$). В отношении показателей ГГТП отмечена схожая тенденция, в ОГ уровни ГГТП достоверно снижаются к 28-му и 84-му дню наблюдения на 37 и 61% соответственно ($p < 0,05$), а в КГ повышаются до 3% ($p < 0,05$).

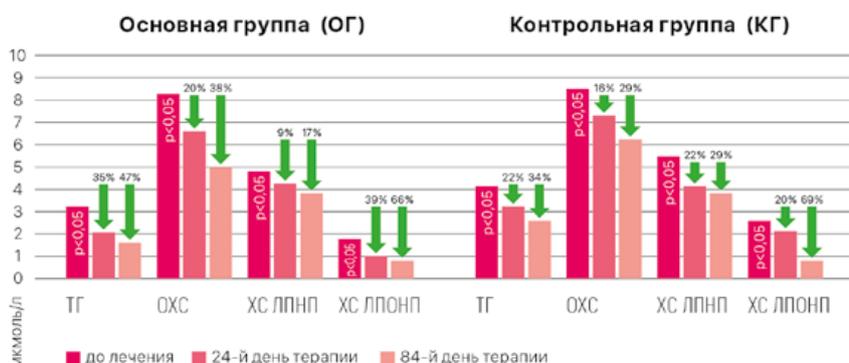


Рисунок 1. Показатели липидограммы в динамике на фоне проводимой терапии внутри исследуемых групп (ОГ и КГ).

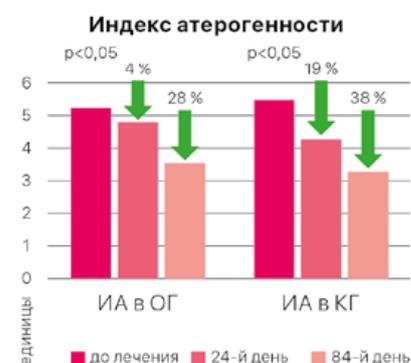


Рисунок 2. Динамика ИА на фоне проводимой терапии внутри исследуемых групп (ОГ и КГ).

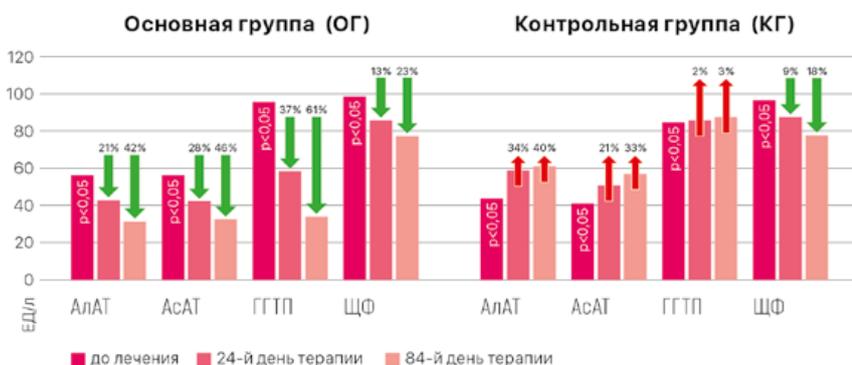


Рисунок 3. Показатели биохимических маркеров функции печени в динамике на фоне проводимой терапии внутри исследуемых групп (ОГ и КГ).

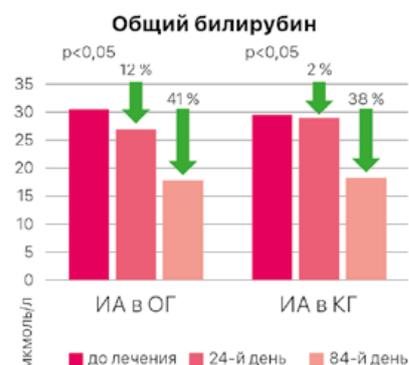


Рисунок 4. Динамика уровня общего билирубина на фоне проводимой терапии внутри исследуемых групп (ОГ и КГ).

Таблица 3 Показатели уровня биохимических маркеров функции печени в исследуемых группах в динамике

	Основная группа (ОГ)			Контрольная группа (КГ)		
	До лечения	28-й день	84-й день	До лечения	28-й день	84-й день
АлАТ (N до 41 ЕД/л)	56,2 ± 24,1	44,4 ± 5,0	32,8 ± 5,1	44,2 ± 21,1	59,4 ± 5,0	61,8 ± 5,1
АсАТ (N до 37 ЕД/л)	57,2 ± 13,6	41,3 ± 4,7	31,1 ± 5,5	42,2 ± 13,6	51,3 ± 4,7	56,1 ± 5,5
ГГТП (N до 61 ЕД/л)	94,6 ± 14,6	59,3 ± 11,3	37,0 ± 19,5	84,6 ± 14,6	86,3 ± 11,3	87,0 ± 19,5
ЩФ (N до 104 ЕД/л)	98,7 ± 13,2	85,7 ± 13,2	76,2 ± 17,1	96,7 ± 13,2	87,7 ± 13,2	79,2 ± 17,1
Общий билирубин (N до 20,5 мкмоль/л)	30,3 ± 5,9	26,8 ± 0,6	17,9 ± 1,3	29,3 ± 5,9	28,8 ± 0,6	18,3 ± 1,3

Показатели ЩФ и общего билирубина (рис. 4) в динамике снижаются в обеих группах. На 28-й день наблюдения уровни ЩФ и общего билирубина уменьшились в ОГ на 13 и 12% соответственно ($p < 0,05$), в третьей контрольной точке – на 23 и 41% соответственно ($p < 0,05$). В КГ показатели ЩФ и общего билирубина во второй контрольной точке снизились на 9 и 2% соответственно ($p < 0,05$), на 84-й день наблюдения – на 18 и 38% соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, выявляемые в ОГ к 84-му дню терапии положительные изменения показателей биохимических маркеров функции печени свидетельствуют о наличии гепатопротекторного эффекта и высокой безопасности гипополипидемической терапии, в отличие от данных, наблюдаемых в КГ.

Согласно результатам, полученным при УЗИ печени у пациентов ОГ и КГ, достоверно значимых изменений ее размеров выявлено не было, вероятно, в связи с непродолжительной длительностью терапии и периода наблюдения, предусмотренных в рамках настоящего исследования. По данным УЗИ желчного пузыря, в ОГ к 84-му дню терапии отмечалось некоторое уменьшение его размеров, а также достоверное уменьшение на 60% (с 3,2 до 1,2 мм;

$p < 0,05$) размеров среднего диаметра холестериновых полипов, определяемых до лечения. У пяти пациентов ОГ на контрольном УЗИ желчного пузыря холестериновые полипы не обнаруживались. В КГ подобной положительной динамики отмечено не было.

При оценке безопасности гипополипидемической терапии в ОГ нежелательные явления, потребовавшие отмены терапии, зафиксированы не были, что свидетельствует о хорошей переносимости исследуемого препарата.

Выводы

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют сделать следующие выводы:

- включение препарата Вазоспонин в схемы лечения пациентов с НАЖБП и ХЖП позволяет добиться значимого и достоверного снижения показателей ТГ, ОХС и атерогенных фракций липопротеинов в крови, что определяет высокую эффективность гипополипидемической терапии и способствует уменьшению размеров холестериновых полипов, предотвращая прогрессирование заболевания;
- препарат Вазоспонин обладает высоким профилем безопасно-

сти и не оказывает токсического влияния на печень, а напротив, способствует нормализации ее биохимических маркеров в крови, определяя опосредованный гепатопротекторный эффект, что особенно важно для рассматриваемой группы пациентов.

Список литературы

1. Ильченко А. А., Морозов И. А., Хомерики С. Г., Орлова Ю. Н. Холестероз желчного пузыря: Руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007; 232.
2. Zhang N., Yang Y., Steinbrecher U. P. Structural requirements for the binding of modified proteins to the scavenger receptor of a macrophages. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 5535–5542.
3. Khairy G. A., Guraya S. Y., Murshid K. R. Cholesterosis. Incidence, correlation with serum cholesterol level and the role of laparoscopic cholecystectomy. *Saudi Med J.* 2004; 25 (9): 1226–1228.
4. Ильченко А. А. Холестероз желчного пузыря. Тактика ведения больного и лечение. Трудный пациент. 2010. № 6. С. 45–50.
5. Damore L. J., Cook C. H., Fernandez K. L. et al. Ultrasonography incorrectly diagnoses gallbladder polyps. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2001; 11 (2): 88–91.
6. Jones-Monahan K.S., Gruenberg J. C., Finger J. E. et al. Isolated small gallbladder polyps: an indication for cholecystectomy in symptomatic patients. *Am. Surg.* 2000; 66 (8): 716–719.
7. Буторова Л. И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии: пособие для врачей. М. Форте принт, 2012. 52 с.
8. Минущин О. Н. Возможности консервативного лечения холестероза желчного пузыря. *Медицинский совет.* 2010. № 5–6. С. 5–8.
9. Fang-Chun Wu and Jian-Guo Jiang. Effects of diosgenin and its derivatives on atherosclerosis. *Food Funct.* 2019; 10: 7022–7036.
10. CHEN Yan, TANG You-Mei, YU Su-Lan, HAN Yu-Wei, KOU Jun-Ping, LIU Bao-Lin, YU Bo-Yang. Advances in the pharmacological activities and mechanisms of diosgenin. *Chinese Journal of Natural Medicines.* 2015, 13 (8): 0578–0587.



ПРОСТОЙ ПУТЬ НОРМАЛИЗАЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА С ЗАБОТОЙ О ПЕЧЕНИ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РАБОТНИКОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ВОЗМОЖЕН
КУРСОВОЙ
ПРИЁМ



vazosponin.ru

Благодаря диосгенину, входящему в состав, препарат Вазоспонин оказывает

- ✓ гиполипидемическое действие
- ✓ антиатеросклеротическое действие
- ✓ умеренно гипотензивное действие

- ✿ Нормализует уровни общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и КА
- ✿ Увеличивает выведение холестерина в составе желчи и уменьшает его всасывание из кишечника
- ✿ Способствует профилактике развития атеросклероза и его осложнений, снижает риск возникновения сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт)
- ✿ Повышает эффективность гипотензивной терапии
- ✿ Может применяться при заболеваниях печени, ЖКТ и желчного пузыря
- ✿ Высокий профиль безопасности, не повышает АЛАТ, АсАТ, билирубин и не вызывает миопатию

**МОЖЕТ ПРИМЕНЯТЬСЯ
КАК В МОНОТЕРАПИИ, ТАК И В КОМПЛЕКСНОЙ
ТЕРАПИИ СО СТАТИНАМИ ИЛИ ДРУГИМИ
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Оптимальная дозировка
По 2 таблетки в 2 приёма



Максимальная дозировка
По 2 таблетки в 3 приёма



1. Богданов А.Р., Пыко М.Е., Пыко А.А. Возможности коррекции резидуальной дислипидемии у больных с мультифокальным атеросклерозом, получающих оптимальную терапию статинами. Consilium Medicum. 2020; 22 (1): 54–60. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200057. 2. Коковина Ю.В., Симицько Я.В. «Оценка переносимости и эффективности препарата Вазоспонин (диоскореи японской корневищ с корнями экстракт) в терапии дислипидемии и изменённого липидного спектра у пациентов с диффузными изменениями печени и холестазом желчного пузыря» 2020г. 3. Инструкция препарата Вазоспонин. 4. Fang-Chun Wu, Jian-Guo Jiang.Effects of diosgenin and its derivatives on atherosclerosis. Food Funct. 2019; 10: 7022–7036.

Диагностика хеликобактериоза: проблемы и перспективы

А. С. Молостова, аспирант отдела молекулярной микробиологии¹
Н. С. Гладышев, студент², м.н.с. лаборатории идентификации патогенов³
А. В. Сварваль, к.м.н., зав. лабораторией идентификации патогенов³
Р. С. Ферман, м.н.с. лаборатории идентификации патогенов³
А. Б. Карасева, н.с. отдела молекулярной микробиологии¹
Н. С. Лавренова, н.с. отдела молекулярной микробиологии¹
В. А. Кащенко, д.м.н. проф., зав. кафедрой факультетской хирургии², зам. гл. врача по хирургической помощи, гл. хирург⁴
С. А. Варзин, д.м.н., проф. кафедры факультетской хирургии²
Е. И. Ермоленко, д.м.н., зав. лабораторией биомедицинской микробиологии отдела молекулярной микробиологии¹, проф. кафедры физиологии²

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

³ФГБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург

⁴ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

Diagnosis of helicobacter pylori infection: problems and prospects

A.S. Molostova, N.S. Gladyshev, A.V. Svarval, R.S. Ferman, A.B. Karasyova, N.S. Lavrenova, V.A. Kashchenko, S.A. Varzin, E.I. Yermolenko
 Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg Scientific and Research Institute for Epidemiology and Microbiology n.a. Pasteur, North-West Regional Scientific and Clinical Centre n.a. L.G. Sokolov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В исследовании проводилась комплексная диагностика инфекции *Helicobacter pylori* с применением инвазивных и неинвазивных методов. Группу исследования составили 95 пациентов с диспепсией. Инфекция HP была определена у 47 пациентов (49,4%). Доказана целесообразность использования комплекса диагностических методов для выявления HP: ПЦР, иммунохроматографического, бактериологического и метода определения уреазной активности. Чаще всего (100%) у пациентов инфекция HP выявлялась в биоптатах с использованием метода ПЦР. Несколько реже – при исследовании биоптатов инвазивным биохимическим методом (AMA RUT Reader) (82%) и исследовании фекалий иммунохроматографическим методом (83%). Несмотря на то что хеликобактериоз был определен бактериологически у небольшого количества пациентов (24%), это метод представляет особую ценность, так как он позволяет оценить чувствительность к antimicrobial препаратам и пробиотикам, а также не дает ложноположительных результатов.

Ключевые слова: *helicobacter pylori*, диспепсия, биоптаты, антиген, уреазный тест, пробиотики.

Summary

In this study a comprehensive diagnosis of *Helicobacter pylori* (HP) infection was performed using invasive and non-invasive methods. The study group consisted of 95 patients with dyspepsia. HP infection was detected in 47 patients (49.4%). The expediency of using a set of diagnostic methods for detecting HP (PCR, immunochromatographic, bacteriological and method for determining urease activity) is proved. Most often (100%) in patients HP infection was detected in biopsies using the PCR method. Somewhat less frequently it was detected when examining biopsies with an invasive biochemical method (AMA RUT Reader) (82%) and fecal immunochromatographic method (83%). Despite the fact that helicobacteriosis was detected bacteriologically in a small number of patients (24%), this method is of particular value, since it allows you to assess the sensitivity to antimicrobial drugs and probiotics, and does not give false positive results.

Key words: *helicobacter pylori*, dyspepsia, biopsies, antigen, urease test, probiotics.

Инфекция *Helicobacter pylori* принадлежит важная роль в развитии и прогрессировании заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома и рак желудка [1]. Также *H. pylori* рассматривается как инфекционный агент, приводящий к развитию внежелудочных патологий: метаболический синдром, тромбоцитопеническая пурпура, бронхиальная астма, железодефицитная анемия и другие [2].

По данным эпидемиологических исследований, почти каждый второй человек является носителем *H. pylori*. При этом инфицированность в развитых странах значительно ниже (от 7 до 40% населения), чем в развивающихся (в некоторых регионах – более 85%) [3, 4].

Учитывая широкое распространение и высокую степень патогенности *H. pylori*, возникает вопрос о необходимости ранней диагностики и своевременного назначения терапии, направленной на элиминацию микроорганизма. В клиническую практику в Российской Федерации внедряется стратегия «тестируй и лечи» для пациентов моложе 45 лет даже без симптомов тревоги в отношении возможного рака желудка или осложнений язвенной болезни [5].

В настоящее время инфекция *H. pylori* может быть диагностирована с помощью целого ряда методов: 1) гистологического, с оценкой морфологии возбудителя (в том числе с обнаружением коккоидных форм) [6, 7]; 2) бактериологиче-

ского (выделение чистых культур возбудителя, определение чувствительности к антибактериальным препаратам) [3]; 3) молекулярно-генетического (определение генов, кодирующих факторы патогенности) [8]; 4) серологического (выявление антигенов *H. pylori* и антител к ним) [3]; 5) биохимического (основанного на выявлении уреазной активности) [5, 9].

Эти методы отличаются по механизмам используемых реакций, необходимому техническому оснащению лаборатории и по видам анализируемых материалов. В зависимости от видов анализируемого материала (биоптаты, полученные при фиброгастроуденоскопии [ФГДС], сыворотка крови, фекалии, слюна и выдыхаемый воздух) методы делятся на инвазивные и неинвазивные [10, 11].

До сих пор диагностика хеликобактериоза проводится с использованием одного, реже двух методов, часто дающих неравнозначные результаты [12]. По материалам V Маастрихтского консенсуса, наблюдается неуклонный рост устойчивости данной бактерии к препаратам, включенным в схемы эрадикационной терапии, что может свидетельствовать о необходимости неоднократного проведения контрольных тестов для определения успешности эрадикации возбудителя [13]. Рекомендации по выявлению инфекций *H. pylori* постоянно меняются и требуют усовершенствования.

В данной работе предлагаются описание и сравнительный анализ эффективности различных методов для выявления *H. pylori* инфекции у пациентов с диспепсией.

Целью исследования явилась оптимизация диагностики хеликобактериоза.

Материалы и методы

Исследование проводилось на группе из 95 пациентов, страдающих диспепсией.

Критерии включения: согласие на участие в исследовании, подписание информированного согласия на проведение расширенного обследования и наличие показаний к использованию ФГДС.

Критерии исключения: наличие указаний в анамнезе на получение эрадикационной терапии (до 2 лет), прием в течение последних 2 недель антибиотиков, ингибиторов протонной помпы, антацидов, препаратов висмута, наличие тяжелой соматической и (или) инфекционной патологии, беременность и лактационный период у женщин, наличие в анамнезе онкологических заболеваний; злоупотребление алкоголем.

Биоптаты, полученные с помощью ФЭГДС, исследовались бактериологическим, биохимическим и молекулярно-генетическим методами.

В те же дни были взяты пробы фекалий, для анализа которых был использован иммунохроматографический метод определения *H. pylori*.

Оценка уреазной активности в биоптатах

Для оценки уреазной активности бактерий в биоптате была использована тест-система AMA RUT Expert с детек-

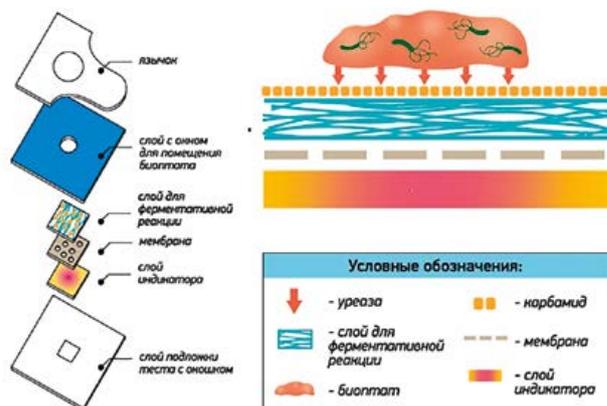


Рисунок 1. Конструкция теста AMA RUT.

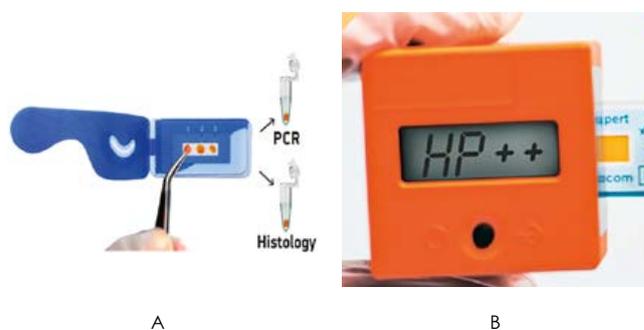


Рисунок 2. Индикатор AMA RUT Expert (А) с регистрирующим устройством – считывателем AMA RUT Reader (В).

тированием и протоколированием результатов с помощью считывателя AMA RUT Reader (АМА, Россия).

Индикатор AMA RUT Expert представляет собой подложку прямоугольной формы с лункой, в которой закреплен чувствительный элемент, герметично защищенный пленкой. На подложку нанесена специальная маркировка, обеспечивающая возможность автоматической обработки результата анализа (рис. 1).

AMA RUT Reader представляет собой электронное устройство кубической формы с ЖК-дисплеем и кнопкой управления. Полученные при проведении ФГДС биоптаты помещались в лунку индикатора, закрывались пленкой и размещались в отверстии для теста, находящемся на боковой поверхности считывателя AMA RUT. Результат исследования отображался на ЖК-дисплее считывателя AMA RUT (рис. 2).

Иммунохроматографический метод

Определение антигена *H. pylori* в кале проводилось с использованием тест-системы H&R *H. pylori* (Vegal Farmaceutica, Испания).

На рис. 3 представлена схема иммунохроматографического исследования для выявления специфических антигенов.

Набор тест-системы состоит из твердой подложки с тест-полоской, покрытой моноклональными антителами к антигенам *H. pylori* и флакона с буфером. Исследуемый образец смешивали с буферным раствором во флаконе. Полученную смесь наносили на тест-полоску. Одна красная полоса всегда появлялась в контрольной линии и служила

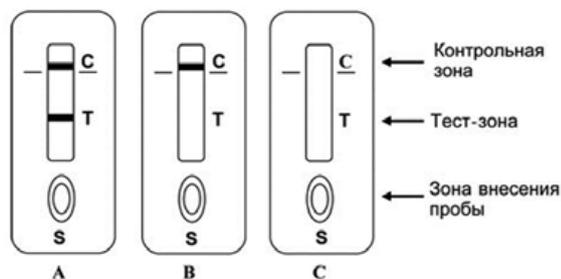


Рисунок 3. Схема иммунохроматографического исследования для выявления специфических антигенов. А – положительная реакция (обнаружен антиген), В – отрицательная реакция (антиген не обнаружен), С – контроль, тест система до внесения образца.

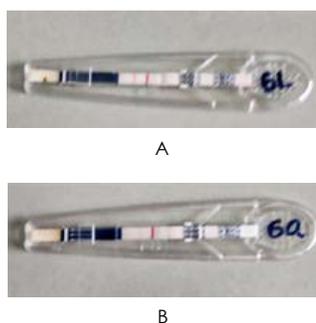


Рисунок 4. Определение *H. pylori* в кале иммунохроматографическим методом (ИХМ). А – положительная реакция (обнаружен антиген), В – отрицательная реакция (антиген не обнаружен).



Рисунок 5. Определение чувствительности клинических изолятов *H. pylori* к пробиотикам (зоны задержки роста после воздействия): 1 – колибактерина; 2 – аминолакта; 3 – лактобактерии; 4 – бифидоформа).

подтверждением того, что был добавлен достаточный объем материала. В случае положительного результата специфические антитела, присутствующие на тест-полоске, реагировали с конъюгатом смеси и образовывали вторую окрашенную линию (рис. 4).

Выделение и исследование чистой культуры хеликобактерий

Для выделения чистой культуры хеликобактерии выращивались в микроаэрофильных условиях при температуре 37 °С в течение 5 дней на поверхности специальной питательной среды (колумбийский агар с добавлением 10%-ной лошадиной сыворотки и 1%-ного IsoVitalex; bio Merieux, Франция). Количество жизнеспособных бактерий (КОЕ/г) в биоптатах желудка определяли высевом соответствующих десятикратных серийных разведений суспензий. Чувствительность к антибиотикам определялась диско-диффузионным методом [3], к пробиотикам – капельным методом (рис. 5) и методом двухслойного агара [14].

Исследование генома *Helicobacter pylori*

Для выявления *H. pylori* в биоптатах также использовали метод ПЦР с контролем наличия генов *cagA* и *vacA*, как это было описано ранее [3]. В случае выделения чистой культуры геном исследовали более детально. Дополнительно анализировали наличие генов патогенности *cagA*, *cagC*, *cagE*, *cagF*, *cagH*, *cagM*, *cagT*, *vacAs*, *babA2*, *jhp0917*, *jhp0918*, *UreA*, *UreB*, *UreC*, *rdxA*, *frxA*, *pbp1A*, *rpoB*, *OipA*, *hpaA*, *napA*, *alpB* [8].

Полимеразная цепная реакция в реальном времени для оценки состава микробиоты

Для выявления и количественной оценки облигатных и условно патогенных представителей микробиоты гастроуденальной зоны использовался метод ПЦР в режиме реального времени.

С целью выделения ДНК в 200 мкл лизирующего раствора из набора «ДНК-экспресс» (НПФ «Литех», Россия) вносили биоптат желудка, гомогенизировали с помощью вортекса Microspin и инкубировали смесь при температуре 98 °С в течение 30 мин. Затем пробы центрифугировали 90 °С при 13,4 тыс. об./мин. (центрифуга Mini-Spin марки Eppendorf). Далее 60 мкл супернатанта добавляли в пробирку, содержащую 100 мкл лизирующего раствора. Затем смесь вновь инкубировали в термоблоке в течение 10 мин. при 98 °С. После окончания лизиса пробирку перемешивали на вортексе и центрифугировали 75 с при 13,4 тыс. об./мин. Выделенную таким образом ДНК хранили при температуре 0 ± 4 °С и использовали для проведения ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ).

ПЦР-РВ с флуоресцентно-мечеными зондами Taqman проводили на приборе Bio-Rad с использованием программы Opticon Monitor 3. Для проведения ПЦР пользовались набором реагентов «Колонофлор-16» (ООО «АльфаЛаб», Россия), следуя рекомендациям производителя. Данный набор позволяет выявить и количественно оценить облигатных и условно патогенных представителей микробиоты: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Proteus mirabilis/vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, а так же общее количество бактерий.

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США). Различия между группами сравнивали с использованием дисперсионного анализа и критерия Краскела-Уоллиса. $P \leq 0,05$ считалось значимым.

Результаты и обсуждение

В исследовании проводилась комплексная диагностика инфекции *H. pylori* с применением инвазивных и неинвазивных методов. Группу исследования составили 95 пациентов, обратившихся на прием к врачу-гастроэнтерологу с диспепсическим синдромом. Всем пациентам проводилась ФГДС, во время которой осуществлялось взятие биоптатов, которые были исследованы на наличие *H. pylori* бактериологическим методом и при помощи ПЦР (с определением генов *vacA* и *cagA*). Используя эти методы диагностики, инфекция *H. pylori* была определена у 47 пациентов, что составило 49,4 %. Выборочно у 22 пациентов было проведено исследование микробиоты желудка при помощи ПЦР-РВ.

Пятнадцать пациентов прошли комплексную диагностику на наличие *H. pylori* с использованием бак-

териологического, биохимического, молекулярно-генетического методов при исследовании биоптатов и иммунохроматографического метода при исследовании фекалий.

На рис. 7 представлена гистограмма распределения, отражающая чувствительность данных методов.

Инвазивные методы

ПЦР на наличие хеликобактерий в биоптатах

Исходя из данной гистограммы наиболее точным из выбранных нами методов исследования биоптатов являлся ПЦР (100%), что полностью совпадает с данными, полученными другими авторами [15]. Однако, несмотря на свою эффективность, этот метод обладает рядом ограничений. Во-первых, для диагностики *H. pylori* в биоптатах методом ПЦР необходимо проведение инвазивной процедуры ФГДС, назначение которой требует медицинских показаний. Во-вторых, использование данного метода ограничено из-за его довольно высокой стоимости, что не позволяет применять его повсеместно в рутинной практике.

AMA RUT – тест

В настоящем исследовании чувствительность AMA RUT теста оказалась равной 82%. Однако имели место три ложноположительных результата, которые, возможно, объясняются наличием у данных пациентов микробиоты, в состав которой входили бактерии, продуцирующие уреазу.

Бактериологическое исследование

Бактериологический метод является «золотым стандартом» при диагностике хеликобактериоза, так как он не дает ложноположительных результатов, отличается специфичностью и информативностью.

Несмотря на то что выделение чистой культуры было отмечено только у 24% пациентов и бактериологический метод обладал наименьшей чувствительностью, он позволил не только доказать наличие хеликобактерий в материале, но и исследовать гены патогенности возбудителя, определить его чувствительность к антибиотикам и пробиотикам.

На рис. 8 представлены результаты ПЦР для расширенного исследования факторов патогенности.

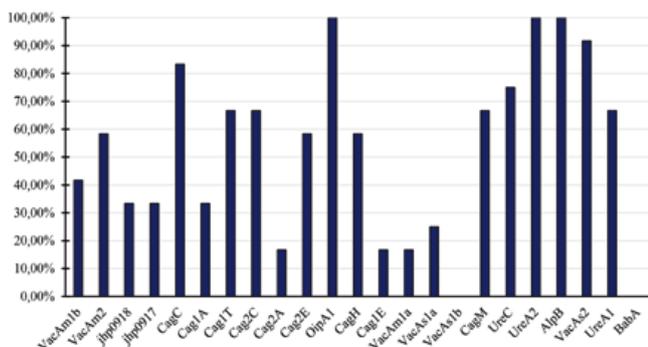


Рисунок 8. Частота выявления генов патогенности в геноме выделенных чистых культур *H. pylori* (n = 17), в процентах.

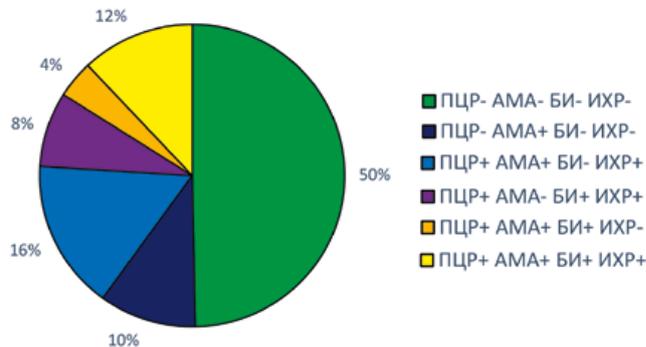


Рисунок 6. Количество (в процентах) пациентов с диспептическими нарушениями, у которых была обнаружена *H. pylori* разными методами. ИХР – иммунохроматографический метод, БИ – бактериологическое исследование, АМА – АМА RUT Expert (уреазный тест).

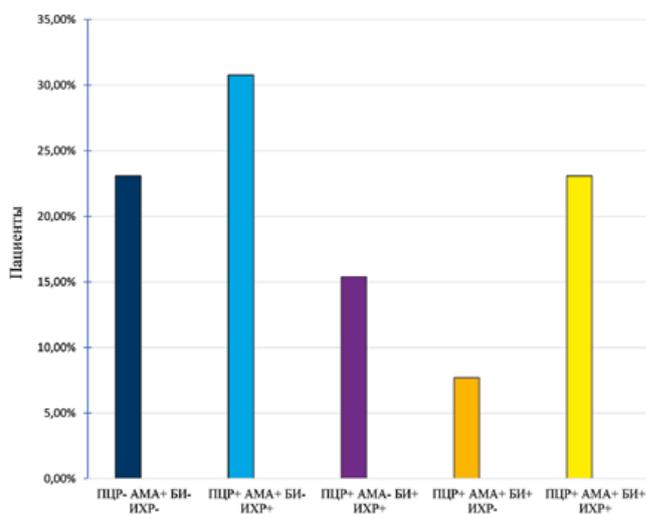


Рисунок 7. Чувствительность различных сочетаний методов диагностики хеликобактериоза.

На рис. 9 приведены результаты исследования чувствительности выделенных нами клинических изолятов хеликобактерий к антибактериальным препаратам. Была проанализирована чувствительность 21 выделенного штамма *H. pylori* к четырем антибактериальным препаратам, наиболее часто используемым для эрадикационной терапии хеликобактериоза.

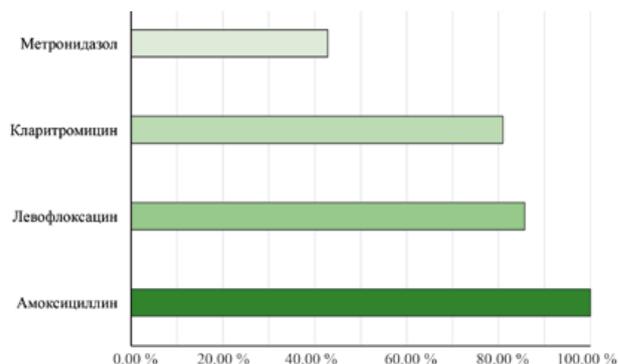


Рисунок 9. Частота выявления штаммов *H. pylori*, чувствительных к антибактериальным препаратам (n = 21), в процентах.

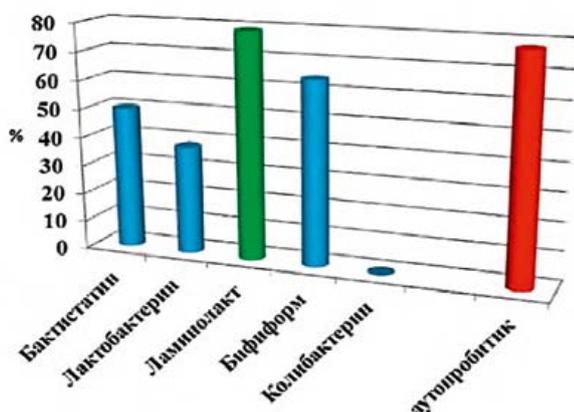


Рисунок 10. Результаты исследования антагонистической активности пробиотиков аутопробиотиков (процент чувствительных клинических изолятов *H. pylori*, n = 20).

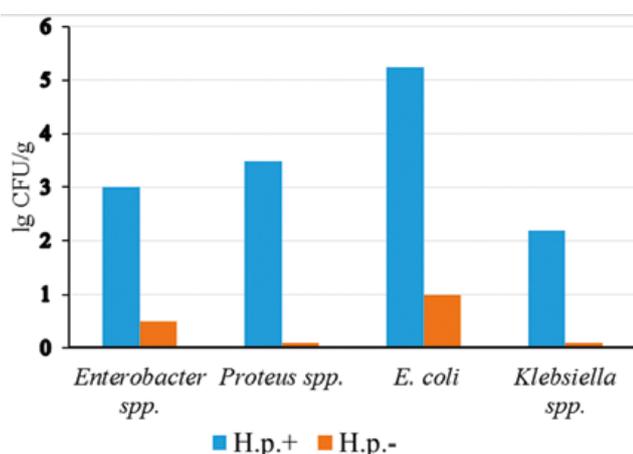


Рисунок 11. Количественное содержание различных энтеробактерий в пробах желудка у неинфицированных и инфицированных *H. pylori* пациентов.

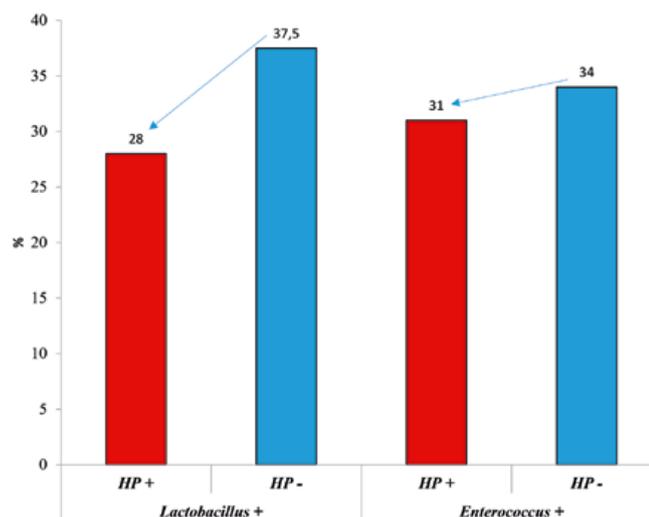


Рисунок 12. Частота выявления хеликобактерий в желудке у больных с диспепсией на фоне выделения лактобацилл и энтерококков.

Из гистограммы следует, что чувствительность к амоксициллину достигает 100%, тогда как к метронидазолу – в два раза меньше (42,9%). Антибиотики левофлоксацин и кларитромицин занимают промежуточ-

ное положение – 85,7 и 81,0%. Полученные нами данные сходны с результатами исследований 2015 года [16]. Таким образом, можно не только рекомендовать врачам более эффективно действующие антибиотики при терапии хеликобактериоза, но и осуществлять контроль за распространенностью антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori*.

Использование культурального метода также позволило определить чувствительность к пробиотическим и индигенным (аутопробиотическим) штаммам энтерококков, выделенных из фекалий пациента до проведения эрадикационной терапии (рис. 10).

Как следует из гистограммы, максимальное количество клинических изолятов оказалось чувствительным к индигенным энтерококкам, ламиналактору и бициформу. Значительно реже были выявлены хеликобактерии, чувствительные к лактобактерину и бактистатину. Колибактерин не оказал ингибирующего действия ни на один клинический изолят.

Указанный метод является уникальной разработкой и позволяет осуществлять персонализированную терапию хеликобактериоза, осуществляя не только подбор антибиотиков, но и пробиотических средств.

Пробиотики, как известно, могут не только ингибировать рост патогенных микроорганизмов, но и восстанавливать состав микробиоценоза, влиять на иммунную систему, слизеобразование и моторику желудочно-кишечного тракта [17].

Исследование микробиоценоза желудка

Также нами был проведен сравнительный анализ микробиоты желудка у пациентов с положительным и негативным *H. pylori* – статусом. Особенности микробиоты желудка были установлены при помощи ПЦР-РВ. Из образцов 22 пациентов, включенных в исследование, в биоптатах 10 из них (группа *H. pylori* – положительных) были выделены *H. pylori*, у остальных 12 (группа *H. pylori* – негативных) эти бактерии не определялись.

Микробиота желудка у пациентов из этих групп (*H. pylori* – положительных и *H. pylori* – негативных) существенно различалась. Бактерии родов *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* или энтеропатогенные *E. coli* определялись только в образцах, взятых у пациентов, инфицированных *H. pylori*. Статистически значимой корреляция между наличием *H. pylori* и *Fusobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bacteroides fragilis*, *V. thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium spp.* обнаружено не было.

Следует отметить, что в случае обнаружения лактобацилл и энтерококков в желудке в концентрации более 3 lg КОЕ/мл вероятность обнаружения *H. pylori* проявляла тенденцию к снижению.

Таким образом, увеличение содержания условно патогенных представителей семейства *Enterobacteriaceae* на фоне снижения представительства энтерококков и лактобацилл в желудке ассоциировано с *H. pylori* и может рассматриваться как одна из причин развития заболеваний желудка или утяжеления их проявлений, а пациенты

с описанными нарушениями микробиоценоза желудка могут быть включены в группу риска по возможности развития хеликобактериоза.

Неинвазивные методы

Неинвазивные методы, при помощи которых проводится исследование слюны и фекалий, обладают меньшей чувствительностью и специфичностью. Например, уреазный дыхательный тест менее специфичен, так как некоторые представители бактериальной флоры рта и желудка также способны продуцировать уреазу (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* и др.) [18], а его чувствительность достигает 81,8–97,9% [19]. Тем не менее он позволяет быстро предположить наличие либо отсутствие *H. pylori* и провести контроль эрадикации.

Такой материал, как фекалии, при диагностике инфекции *H. pylori* может быть исследован при помощи большого количества методов, в основном они направлены на поиски антигена при помощи иммунохроматографического (H & R *H. pylori* Vega Farmaceutica, Италия) и иммуноферментного метода (Magi Rock, Финляндия). Значительно реже в фекалиях удается обнаружить хеликобактерии при помощи иммуногистохимии, иммунофлюоресцентного метода и ПЦР [7, 8].

Из представленной на рис. 7 гистограммы следует, что иммунохроматографическая оценка фекалий в наших исследованиях была вторым по эффективности методом диагностики хеликобактериоза у рассматриваемого контингента больных. Из-за высокой чувствительности (83%) и неинвазивности этот метод может быть рекомендован для ранней диагностики наличия или отсутствия хеликобактериоза, а также для оценки динамики эффективности проводимой эрадикационной терапии.

Заключение

Таким образом, результаты исследования говорят о целесообразности комплексного подхода к диагностике *Helicobacter pylori* с использованием сочетания методов. Комплексное обследование позволяет исключить ложноположительные и ложноотрицательные результаты и сформировать представление о прогнозе течения и необходимой терапии. С целью контроля эрадикации также необходимо использовать несколько неинвазивных методов для большей достоверности полученных результатов.

В настоящее время при отсутствии строгой регламентации в постановке диагноза хеликобактериоза представляется целесообразным использовать не менее двух методов, отдавая предпочтение наиболее чувствительным (иммунохроматографический, АМА, бактериологический метод). При контрольном исследовании и невозможности повторной ФГДС адекватным методом может быть ИХМ.

Наиболее перспективным является культуральное исследование биоптатов желудка и двенадцатиперстной кишки, при котором возможно определение количественного содержания энтерококков и лактобацилл, наличия условно патогенных бактерий, а также выделение чистой культуры *H. pylori* с последующим анализом вирулентности возбудителя и подбором антибактериальных и пробиотических препаратов.

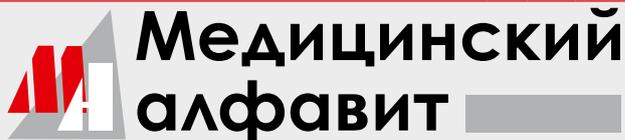
Список литературы

1. Евсютина Ю. В. Эрадикация *H. pylori*: современный взгляд на старую проблему // РМЖ. 2016. Т. 24, № 11. С. 673–777.
2. Гладышев Н. С., Молостова А. С., Сварваль А. В., и др. Желудочные и внежелудочные заболевания, связанные с инфекцией *Helicobacter pylori* // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2019. Т. 14. Ч. 2. С. 535–548.
3. Жебрун А. Б., Сварваль А. В., Ферман Р. С. и др. Методы лабораторной диагностики инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*: пособие для врачей. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера; 2014.
4. Hooi J., Lai W., Ng W., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. 2017. Vol. 153, N2. P. 420–9.
5. Бакулина Н. В., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., и др. Описательная эпидемиология *H. pylori*-инфекции у пациентов с диспепсией // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2017. № 2. С. 82–7.
6. Yonezawa H., Osaki T., Kamiya S. Biofilm formation by *Helicobacter pylori* and its involvement for antibiotic resistance; 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/91479>. Accessed: 30 Nov 2019.
7. Kravtsov V., Mikhailova I., Grukhin Y., et al. High degree of gastric mucosa colonization with coccoid forms of *Helicobacter* reduce the efficiency of its eradication // International Journal of Current Research. 2016. Vol. 08, N6. P. 32757–32760.
8. Успенский Ю. П., Суворов А. Н., Барышникова Н. В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. Санкт-Петербург: ИнформМед; 2011.
9. Милехина А. Ю., Дмитриенко М. А., Иванова М. А. и др. Быстрый уреазный тест – один из надежных методов диагностики инфекции *Helicobacter pylori*. В сб.: Неделя науки СПбПУ. 19–24 ноября 2018. Санкт-Петербург; 2018. С. 242–245.
10. Барышникова Н. В. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 2. С. 50–56.
11. Дехнич Н. Н., Козлов П. С., Саблин О. А., и др. Диагностика *Helicobacter pylori* и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28, № 2. С. 33–41.
12. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2018. Т. 1. С. 55–70.
13. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence consensus report // Gut. 2012 May 1. Vol. 61, N5. P. 646–664.
14. Ермоленко Е. И., Молостова А. С., Колобов А. Н., и др. Антагонистическая активность пробиотиков и бактериоцинов в отношении *Helicobacter pylori* // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2019. № 2. С. 18.
15. Shetty V., Ballal M., Balaraju G., et al. *Helicobacter pylori* in dyspepsia: Phenotypic and genotypic methods of diagnosis // Journal of global infectious diseases. 2017 Oct; Vol. 9, N4. P. 131.
16. Симаненков В. И., Захарова Н. В., Жебрун А. Б., и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования // Лечащий врач. 2015. Т. 4. С. 91–5.
17. Suvorov A., Karaseva A., Kotyleva M., et al. Autoprobiotics as an approach for restoration of personalised microbiota // Frontiers in microbiology. 2018 Sep 12. Vol. 9. P. 1869.
18. Miftahussurur M., Yamaoka Y. Diagnostic methods of *Helicobacter pylori* infection for epidemiological studies: critical importance of indirect test validation // BioMed research international. 2016. Vol. 2016.
19. Tepeš B., Malfertheiner P., Labenz J., et al. Modified *Helicobacter* test using a new test meal and a 13C-urea breath test in *Helicobacter pylori* positive and negative dyspepsia patients on proton pump inhibitors // World journal of gastroenterology. 2017 Aug 28; Vol. 23, N32. P. 5954.
20. Sheu S. M., Sheu B. S., Yang H. B., et al. Presence of *iceA1* but not *cagA*, *cagC*, *cagE*, *cagF*, *cagN*, *cagT*, or *orf13* genes of *Helicobacter pylori* is associated with more severe gastric inflammation in Taiwanese // Journal of the Formosan Medical Association. 2002 Jan. Vol. 101, N1. P. 18–23.
21. Nguyen L. T., Uchida T., Tsukamoto Y., et al. *Helicobacter pylori* *dupA* gene is not associated with clinical outcomes in the Japanese population // Clinical microbiology and infection. 2010 Aug 1. Vol. 16, N8. P. 1264–9.

Для цитирования: Молостова А. С., Гладышев Н. С., Сварваль А. В., Ферман Р. С., Карасева А. Б., Лавренова Н. С., Кашченко В. А., Варзин С. А., Ермоленко Е. И. Диагностика хеликобактериоза: проблемы и перспективы. Медицинский алфавит. 2020; (17): 54–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-54-59>.

For citation: Molostova A. S., Gladyshev N. S., Svarval A. V., Ferman R. S., Karasyova A. B., Lavrenova N. S., Kashchenko V. A., Varzin S. A., Yermolenko E. I. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: problems and prospects. Medical alphabet. 2020; (17): 54–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-17-54-59>

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

- «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная лаборатория**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Эпидемиология**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Обозрение**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Кардиология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная гинекология**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Современная функциональная диагностика**» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Дерматология**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- «Медицинский алфавит». Серия «**Ревматология в общей врачебной практике**» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
- Спецвыпуск: «**Эндокринология**»
- Спецвыпуск: «**Урология**»

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 3010181040000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
	Квитанция
Кассир	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 3010181040000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (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.ta@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

МЕБЕВЕРИН-С3

www.mebeverin-sz.ru



БОЛИТ ЖИВОТ?



ЕСТЬ НОВЫЙ МЕБЕВЕРИН-С3



ПРИ БОЛИ И СПАЗМАХ в животе!

135 мг 30, 50 таблеток

Без рецепта!

Симптоматическое лечение боли, спазмов и дискомфорта, связанных с синдромом раздраженного кишечника

- ✓ **При синдроме раздраженного кишечника:**
боль в области живота, спазмы, ощущения вздутия и метеоризм, изменение частоты стула (диарея, запор или чередование диареи и запоров), изменение консистенции стула*
- ✓ **Без влияния на нормальную перистальтику***

* Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Мебеверин-С3

Отпускается БЕЗ рецепта. Имеются противопоказания, перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией.
Телефон горячей линии - 8 (800) 333-24-14

**Северная
ЗВЕЗДА**
www.ns03.ru

Реклама