

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

### Авторы номера

Бакулин И. Г.  
Пасечник И. Н.  
Минаев С. В.  
Ахмедов В. А.  
Болотова Е. В.  
Ситкин С. И.  
Винницкая Е. В.  
Орешко Л. С.  
Халидов О. Х.  
Белоусова Л. Н.  
Варванина Г. Г.  
Винокурова Л. В.  
Вялов С. С.  
Дубцова Е. А.  
Елисеева Л. Н.  
Сандлер Ю. Г.  
Трубицына И. Е.  
Ширинская Н. В.  
Айдемиров А. Н.  
Скобелев Е. И.  
и другие

### Игорь Геннадьевич Бакулин

Интервью с профессором, заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Минздрава России  
читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 7 (151), 2018



Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру» Гастроэнтерология  
№ 7 (151), 2018  
Тема выпуска — Заболевания печени

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

Индексируется импакт-фактор РИНЦ:  
5-летний 2016 — 0,376

Главный редактор  
«Доктор.Ру» Гастроэнтерология  
Щербаков П. Л., д. м. н., профессор

Научные редакторы  
Бакулин И. Г., д. м. н., профессор  
Борсуков А. В., д. м. н., профессор  
Винницкая Е. В., д. м. н., профессор  
Галимзянов Х. М., д. м. н., профессор  
Елисеев М. С., к. м. н.  
Павлов Ч. С., д. м. н., профессор  
Петрова М. В., д. м. н.  
Рагозин А. К., к. м. н.  
Цуканов В. В., д. м. н., профессор  
Шептулина А. Ф., к. м. н.

Директор журнала  
Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru

Медицинские советники  
Елисова О. В., к. м. н., projekt@rusmg.ru  
Марунов Д. В., dv.marunov@rusmg.ru

Реклама  
reklama@rmevent.ru

Шеф-редактор  
Сергеева Е. Б., eb.sergeeva@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция  
Белесева Е. А., design@rusmg.ru

Фото  
на первой обложке, с. 4 из архива  
НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Адрес редакции  
107078, г. Москва,  
ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а, а/я 52.  
Тел.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redaktor@rusmg.ru

■ — на правах рекламы

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

Издание зарегистрировано Министерством  
Российской Федерации по делам печати,  
телерадиовещания и средств массовых  
коммуникаций (ПИ № 77-13286  
от 05 августа 2002 г.), перерегистрировано  
Федеральной службой по надзору в сфере  
массовых коммуникаций, связи и охраны  
культурного наследия (ПИ № ФС77-31946  
от 23 апреля 2008 г.)

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

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

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

Отпечатано в ООО «Юнион Принт»  
Периодичность: 11 номеров в год  
Тираж: 10 000 экз.

На сайте www.rusmg.ru и в научной  
электронной библиотеке eLIBRARY.RU  
доступны полные тексты статей

Подписной индекс журнала в каталоге  
Агентства «Роспечать»:  
на полугодие — 18413;  
на год — 80366

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

№ 7 (151), 2018

## ТЕМА ВЫПУСКА — ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

### ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 Профессор И. Г. Бакулин: «Необходимы широкое внедрение и правильное ведение регистров пациентов гастроэнтерологического профиля...»

### ГЕПАТОЛОГИЯ

- 6–10 **Стеатоз печени: поиск новых факторов риска. Биоимпедансный анализ и эластометрия при проведении скрининга**  
Белюсова Л. Н., Евдокимова Л. С., Евдокимов Д. С., Серкова М. Ю., Бакулин И. Г.
- 11–13 **Клинико-диагностические аспекты билиарной патологии у больных целиакией**  
Орешко Л. С., Цховребова З. М., Ситкин С. И.
- 14–17 **Гигантская цистаденома печени. Описание клинического случая**  
Оганезова И. А., Скворцова Т. Э.
- 18–24 **Эндотоксины, аммиак, жировая болезнь и фиброз печени**  
Вялов С. С.
- 25–29 **Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Краснодаре**  
Елисеева Л. Н., Болотова Е. В.
- 30–34 **Латентная форма гепатита В у больной с циррозом печени и первичным билиарным холангитом**  
Бацких С. Н., Винницкая Е. В., Сбикина Е. С., Борунова Ж. В., Филиппов С. А., Сандлер Ю. Г.
- 35–38 **Эпидемиологическая характеристика эхинококкоза среди взрослого и детского населения Ставропольского края**  
Минаев С. В., Машенко А. Н., Айдемиров А. Н., Анисимов И. Н., Герасименко И. Н., Рубанова М. Ф.

### ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 39–42 **Механизмы регуляции гликемии через систему гастроинтестинальных гормонов у больных хроническим панкреатитом**  
Варванина Г. Г., Трубицына И. Е., Смирнова А. В., Дубцова Е. А., Носкова К. К., Винокурова Л. В.
- 43–47 **Перспективы применения резонансной стимуляции пищеварительного тракта при тяжелом остром панкреатите**  
Халидов О. Х., Фомин В. С., Зайратьянц Г. О.
- 48–51 **Коморбидный пациент с остеоартрозом: маршрутизация и нормативно-правовое обеспечение на этапах формирования**  
Ширина Н. В., Ахмедов В. А.
- 52–57 **Современный тренд — максимальный контроль действия препаратов анестезиологического обеспечения**  
Пасечник И. Н., Скобелев Е. И., Мещеряков А. А., Рыбинцев В. Ю., Митягин Г. И., Хрыков Г. Н.

### СИМПОЗИУМ

- 58–59 **Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями**  
Лазебник Л. Б.
- 59–60 **НПВП-индуцированная гастропатия: от патогенеза к разработке стратегии профилактики и лечения**  
Бордин Д. С.
- 60–61 **Современные подходы к ведению пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта и синдромом раздраженного кишечника**  
Назаренко Л. И.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

### 62 НОВОСТИ

## FEATURED TOPIC: LIVER DISEASE

### INTERVIEW

- 4–5 **Professor I. G. Bakulin:** "It is required to introduce and correctly maintain a register of gastroenterological patients"

### HEPATOLOGY

- 6–10 **Hepatic Steatosis: Search for New Risk Factors. Bioimpedance Analysis and Elastometry in Screening**  
L. N. Belousova, L. S. Evdokimova, D. S. Evdokimov, M. Yu. Serkova, I. G. Bakulin
- 11–13 **Clinical and Diagnostic Aspects of Biliary Pathologies in Patients with Celiac Syndrome**  
L. S. Oreshko, Z. M. Tskhovrebova, S. I. Sitkin
- 14–17 **Giant Hepatic Adenocystoma. Clinical Case Discussion**  
I. A. Oganezova, T. E. Skvortsova
- 18–24 **Endotoxins, Ammonia, Fatty Liver, and Hepatic Fibrosis**  
S. S. Vyalov
- 25–29 **Incidence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Outpatient Patients in Krasnodar**  
L. N. Eliseeva, E. V. Bolotova
- 30–34 **Occult Hepatitis B in Patients with Hepatic Cirrhosis and Primary Biliary Cholangitis**  
S. N. Batskikh, E. V. Vinnitskaya, E. S. Sbukina, Zh. V. Borunova, S. A. Filippov, Y. G. Sandler
- 35–38 **Epidemiological Characteristics of Echinococcosis in Adults and Paediatric Populations of Stavropol Region**  
S. V. Minaev, A. N. Mashchenko, A. N. Aydemirov, I. N. Anisimov, I. N. Gerasimenko, M. F. Rubanova

### GASTROENTEROLOGY

- 39–42 **Mechanisms of Glycemia Regulation Using the Gut Hormones System in Patients with Chronic Pancreatitis**  
G. G. Varvanina, I. E. Trubitsyna, A. V. Smirnova, E. A. Dubtsova, K. K. Noskova, L. V. Vinokurova
- 43–47 **Perspectives in Using Resonant GIT Stimulation in Acute Pancreatitis**  
O. Kh. Khalidov, V. S. Fomin, G. O. Zayratyants
- 48–51 **Comorbid Patient with Osteoarthritis: Routing and Regulatory Support during Formation**  
N. V. Shirinskaya, V. A. Akhmedov
- 52–57 **A Modern Trend: Utmost Monitoring of Anaesthetic Management Drugs**  
I. N. Pasechnik, E. I. Skobelev, A. A. Mescheryakov, V. Yu. Rybintsev, G. I. Mityagin, G. N. Khrykov

### SYMPOSIUM

- 58–59 **Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Cardiovascular Diseases**  
L. B. Lazebnik
- 59–60 **NSAID-induced Gastropathy: from Pathogenesis to Development of a Strategy for Prevention and Therapy**  
D. S. Bordin
- 60–61 **Modern Approaches to Management of Patients with Functional Biliary Disorders and Irritable Bowel Syndrome**  
L. I. Nazarenko

### 62 LIST OF ABBREVIATIONS

### 63–64 NEWS

Academic and Practical  
Peer-Reviewed Medical Journal  
Doctor.Ru Gastroenterology  
No. 7 (151), 2018  
Featured Topic: Liver disease

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

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index  
5-year impact factor (2016): 0.374

**Editor-in-Chief**  
Doctor.Ru Gastroenterology  
P. L. Shcherbakov, Professor, Doctor of Medical Sciences

**Science Editors:**  
I. G. Bakulin, Professor, Doctor of Medical Sciences  
A. V. Borsukov, Professor, Doctor of Medical Sciences  
Ye. V. Vinnitskaya, Professor, Doctor of Medical Sciences  
Kh. M. Galimzyanov, Professor, Doctor of Medical Sciences  
M. S. Eliseev, Candidate of Medical Sciences  
Ch. S. Pavlov, Professor, Doctor of Medical Sciences  
M. V. Petrova, Doctor of Medical Sciences  
A. K. Ragozin, Candidate of Medical Sciences  
V. V. Tsukanov, Professor, Doctor of Medical Sciences  
A. F. Sheptulina, Candidate of Medical Sciences

**Journal Director**  
E. G. Antoniadis, antoniadis@rusmg.ru

**Medical Counselors**  
O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru  
D. V. Marunov, dv.marunov@rusmg.ru

**For advertising inquiries please contact us at:**  
reklama@rmevent.ru

**Managing Editor**  
E. B. Sergeeva, eb.sergeeva@rusmg.ru

**Journal layout and color scheme**  
E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

**Photos**  
Front cover, page 4: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP

**Journal Central Office:**  
23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078  
or P.O. Box 52, Moscow, 107078  
Tel.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redaktor@rusmg.ru

■ This is paid promotional information

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

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

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

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

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

Printed by: Union Print LLC  
Frequency: 11 issues a year  
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at [www.rusmg.ru](http://www.rusmg.ru) and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Председатель:** Краснов В. Н., д. м. н., профессор, г. Москва

**Антиониади Е. Г.**, г. Москва; **Геппе Н. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Карпов Ю. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Лусс Л. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Малявин А. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Пасечник И. Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Разумов А. Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва; **Хамошина М. Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Шмелёв Е. И.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Щербаков П. Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### ■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

**Боровик Т. Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ильина Н. И.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Короткий Н. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Петров Р. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ревякина В. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Сизыкина Л. П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону

### ■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

**Арьков В. В.**, д. м. н., г. Москва  
**Губайдуллин Р. Р.**, д. м. н., г. Москва  
**Кочетков А. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Овечкин А. М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Проценко Д. Н.**, к. м. н., г. Москва  
**Рассулова М. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Турова Е. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**Бакулин И. Г.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Бордин Д. С.**, д. м. н., г. Москва  
**Веселов В. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Нечипай А. М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Осипенко М. Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск  
**Старков Ю. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Цуканов В. В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск  
**Шептулин А. А.**, д. м. н., г. Москва  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., USA  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Megraud Francis**, Prof., France  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Japan

### ■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Андреева Е. Н.**, д. м. н., г. Москва  
**Анциферов М. Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Дедов И. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Петунина Н. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Прилепская В. Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Радзинский В. Е.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Савельева Г. М.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Серов В. Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Сутурин Л. В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск  
**Фаткуллин И. Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань  
**Шестакова М. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

**Авдеев С. Н.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Аксёнова В. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Боева О. И.**, д. м. н., доцент, г. Ставрополь  
**Бокерия О. Л.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Васильева Е. Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Вёрткин А. Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Генс Г. П.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Илькович М. М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Калинкин А. Л.**, к. м. н., г. Москва  
**Карпова Е. П.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Маев И. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Мазуров В. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Мартьянов А. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

**Мисникова И. В.**, д. м. н., г. Москва  
**Степанян И. Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Фитце И.**, д. м. н., профессор, Германия  
**Чазова И. Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Чернеховская Н. Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Школьникова М. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Шульженко Л. В.**, д. м. н., г. Краснодар

### ■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

**Гусев Е. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Одинак М. М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Тиганов А. С.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Турбина Л. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Шамрей В. К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Яхно Н. Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ ПЕДИАТРИЯ

**Бельмер С. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Горелов А. В.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Дронов И. А.**, к. м. н., г. Москва  
**Заболотских Т. В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск  
**Козлова Л. В.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск  
**Кондюрина Е. Г.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск  
**Конь И. Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Лукушкина Е. Ф.**, д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород  
**Малахов А. Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Подчерняева Н. С.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ревякина В. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Студеникин В. М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Таточенко В. К.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Щербакова М. Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

### MANAGING EDITORIAL BOARD

**Chairman:** V. N. Krasnov

E. G. Antoniadis, N. A. Geppe, Yu. A. Karpov, L. V. Luss, A. G. Malyavin, I. N. Pasechnik, A. N. Razumov, M. B. Khamoshina, E. I. Shmelev, P. L. Shcherbakov

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

#### Allergology and Dermatology

T. E. Borovik, N. I. Il'ina, N. G. Korotky, R. V. Petrov, V. A. Revyakina, L. P. Sizyagina

#### Anesthesiology and Critical Care Medicine

V. V. Arkov, R. R. Gubaidullin, A. V. Kochetkov, A. M. Ovechkin, D. N. Protzenko, M. A. Rassulova, E. A. Turova

#### Gastroenterology

I. G. Bakulin, D. S. Bordin, V. V. Veselov, A. M. Nepochai, M. F. Osipenko, Yu. G. Starkov,

V. V. Tsukanov, A. A. Sheptulin, Kantsevov Sergey V., Malfertheiner Peter, Megraud Francis, O'Morain Colm, Tohru Iton

#### Gynecology and Endocrinology

E. N. Andreeva, M. B. Antsiferov, I. I. Dedov, N. A. Petunina, V. N. Prilepskaya, V. E. Radzinsky, G. M. Savelyeva, V. N. Serov, L. V. Suturina, I. F. Fatkullin, M. V. Shestakova

#### Cardiology Internal Medicine

S. N. Avdeev, V. A. Aksyonova, O. I. Boeva, O. L. Bokeria, E. Yu. Vasilieva, A. L. Vyortkin, G. P. Guens, M. M. Il'kovich, A. L. Kalinkin, E. P. Karpova, I. V. Maev, V. I. Mazurov,

A. I. Martynov, I. V. Misnikova, I. E. Stepanyan, I. Fietze, I. E. Chazova, N. E. Tchernekhovskaya, M. A. Shkolnikova, L. V. Shulzhenko

#### Neurology and Psychiatry

E. I. Gusev, M. M. Oдинак, A. S. Tiganov, L. G. Turbina, V. K. Shamrey, N. N. Yakhno

#### Pediatrics

S. V. Belmer, A. V. Gorelov, I. A. Dronov, T. V. Zabolotskih, L. V. Kozlova, E. G. Kondyurina, I. Ya. Kon', E. F. Lukushkina, A. B. Malakhov, N. S. Podtchernyaeva, V. A. Revyakina, V. M. Studenikin, V. K. Tatochenko, M. Yu. Shcherbakova



## «Необходимы широкое внедрение и правильное ведение регистров пациентов гастроэнтерологического профиля...»



*Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-терапевт Северо-Западного федерального округа РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России (СЗГМУ имени И. И. Мечникова).*

*Президент МОО «Общество гастроэнтерологов и гепатологов "Северо-Запад"». Член Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), член Европейского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO). Автор более 250 печатных работ, соавтор нескольких монографий и федеральных руководств, а также патентов. Под его руководством подготовлены и защищены ряд кандидатских диссертаций.*

— **Уважаемый Игорь Геннадьевич, какие вопросы гастроэнтерологии Вы считаете наиболее актуальными?**

— В гастроэнтерологии, как и во многих других специальностях, существуют противоречия между данными официальной статистики по заболеваемости и реальной клинической практикой. Так, в структуре обращаемости в амбулаторно-поликлиническом звене лидируют функциональные расстройства и кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта. Однако в официальных отчетных документах по заболеваниям органов пищеварения ведущие позиции уже много лет занимает гастрит, а статистика по функциональной диспепсии, синдрому раздраженного кишечника и даже гастроэзофагеальной рефлюксной болезни вообще не представлена, что не позволяет планировать бюджетные расходы на диагностику и лечение этих заболеваний.

Сохраняют актуальность вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Эти бактерии считают канцерогеном первого порядка, и, соответственно, мероприятия по эрадикации такой инфекции направлены на снижение распространенности кислотозависимых заболеваний и, как следствие, заболеваемости раком желудка. Россия относится к странам с высоким уровнем инфицированности *Helicobacter pylori*. Результаты нашего обследования более 12 тысяч жителей Санкт-Петербурга свидетельствуют о наличии хеликобак-

тера у 42% населения. А в некоторых регионах России уровень инфицированности достигает 80%.

В России еще не все врачи приняли концепцию развития кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Подавляющее большинство их, по данным анкетирования, даже не знают о своем хеликобактерном статусе, а лечение при обнаружении инфекции хотели бы провести не более половины. Так что диагностику и лечение им нужно начинать с себя.

В мировой практике для оценки эффективности эрадикации хеликобактерной инфекции применяют <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест, ИФА-метод определения антигена *Helicobacter pylori* в кале либо морфологический метод. Однако зачастую врачи в России используют серологический метод (антитела), невалидированные методы ПЦР-диагностики, которые дают недостоверные результаты. Важно придерживаться стандартизованных методов диагностики и схем лечения с доказанной эффективностью.

— **Какое место среди причин смерти у населения России занимают болезни органов пищеварения?**

— Согласно данным Росстата, они находятся на третьем месте, уступая болезням системы кровообращения и злокачественным новообразованиям. Среди заболеваний органов пищеварения основной причиной смерти на протяжении многих последних

лет являются хронические заболевания печени (циррозы различной этиологии), затем следуют острые сосудистые болезни кишечника, заболевания поджелудочной железы, болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Среди всех злокачественных новообразований органов пищеварения ведущее место занимают злокачественные новообразования желудка, толстой кишки, печени, поджелудочной железы и так далее.

— **Разработаны ли новые методы диагностики хронических заболеваний печени?**

— В последние годы в гепатологии активно внедряются неинвазивные методы исследования, причем как лабораторные, так и инструментальные. К лабораторным методам можно отнести фибротесты — так называемую серологическую биопсию, позволяющую определить степень фиброза, стеатоза и активность воспаления. Из инструментальных методов я бы выделил фиброэластометрию, с помощью которой оценивают стадию фиброза. Один из прогрессивных методов диагностики неалкогольной жировой болезни печени — аппарат «Фиброскан» с функцией CAP (контролируемый параметр ультразвукового затухания), он дает возможность оценить не только стадию фиброза печени, но и степень стеатоза. Все перечисленные методы используют как для скрининга патологии печени, так и для динамического наблюдения за течением заболевания.

Особую группу неинвазивных методов в гепатологии составляют дыхательные тесты. Например, с помощью <sup>13</sup>C-метацетинового дыхательного теста можно оценить функциональный резерв печени. Надеюсь, что в ближайшее время этот метод будет одобрен для клинической практики в России.

В последние годы врачу стали доступны различные медицинские калькуляторы — интернет-продукты, IT-приложения, в том числе работающие в онлайн-режиме. Гепатологические калькуляторы позволяют определить стадию фиброза и стеатоза, спрогнозировать выживаемость пациента.

Кроме того, стремительно развиваются генетические методы диагностики различных заболеваний — целиакии, болезни Жильбера, болезни Вильсона — Коновалова и других.

**— Какие сложности возникают при диагностике и терапии заболеваний печени?**

— Практикующий врач сталкивается с гепатологическими заболеваниями, протекающими под маской других заболеваний. Есть клинические ситуации, при которых своевременно установить диагноз не удается по объективным причинам. Например, когда манифестация заболевания начинается с внепеченочных проявлений и пациент попадает в поле зрения другого специалиста, сроки постановки правильного диагноза затягиваются. Нередко заболевание длительно протекает бессимптомно и манифестация происходит на стадии цирроза печени, когда методом лечения может быть только трансплантация органа, а количество трансплантаций у нас в стране по-прежнему невелико.

В последнее время мы много говорим об успехах в лечении хронического гепатита С — это один из немногих примеров излечения от хронического заболевания. Однако по-прежнему нет препаратов, излечивающих от хронического гепатита В и гепатита D, трудными для курации остаются пациенты с аутоиммунными заболеваниями печени.

**— Какое место в лечении гепатита занимают диетическое питание и изменение образа жизни?**

— Каждый доктор пациенту с избыточным весом или ожирением рекомендует снизить вес и модифицировать образ жизни. Избыточный вес — реальная угроза здоровью, однако готовность следовать этим рекомендациям среди пациентов крайне низкая.

Неалкогольная жировая болезнь печени приводит к фиброзу, циррозу и даже раку печени. Доказано, что снижение веса на 10% при этом заболевании позволяет разрешить стеатоз и стеатогепатит в 100% и 90% случаев соответственно, а фиброз печени — в 80%. Тем не менее, по статистике, таким снижением веса может похвастаться только один из десяти пациентов, а всем остальным рекомендована фармакотерапия или бариатрическая хирургия.

Нужно помнить, что при всех хронических заболеваниях печени основной рекомендацией является также исключение алкоголя.

**— Игорь Геннадьевич, с прошлого года на базе СЗГМУ имени И. И. Мечникова работает Северо-Западный центр лечения воспалительных заболеваний кишечника, который Вы возглавляете. Какие приоритетные задачи он решает?**

— Центр был создан для повышения эффективности и доступности медицинской помощи пациентам Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа. Его основными задачами являются не только оказание медицинских услуг больным воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), обеспечение диспансерного наблюдения, но и повышение доступности высокотехнологичных методов диагностики и лечения, а также тиражирование методических подходов к проведению лечебно-диагностических и профилактических мероприятий у больных данной категории.

Эффективная работа Центра обеспечивается благодаря высококвалифицированным кадрам нашего университета, а также реализации мультидисциплинарного принципа.

Мы смогли помочь значительному числу больных ВЗК. В Центре внедрен и активно функционирует Федеральный регистр пациентов с ВЗК, в нем уже более 1000 пациентов. Это позволяет не только оптимизировать и стандартизировать лечебно-диагностические подходы, но и обеспечить мониторинг течения заболевания и возникающих осложнений, оценить эффективность и безопасность различных режимов терапии в условиях реальной клинической практики. Кроме того, ведение регистра представляется полезным для органов здравоохранения: это позволит обеспечить рациональное планирование и использование бюджетных средств в отношении пациентов данной категории.

Центр интегрирован в систему городского здравоохранения, и теперь все пациенты с ВЗК из Санкт-Петербурга, Ленинградской области и из других регионов Северо-Запада и России могут пройти у нас обследование и лечение.

**— Каковы, на Ваш взгляд, пути оптимизации медицинской помощи больным гастроэнтерологического профиля в России?**

— В последние годы в нашей стране на государственном уровне активно проводятся мероприятия по оптимизации работы медицинских учреждений. Непопулярные, на первый взгляд, меры по сокращению гастроэнтерологических «коек» привели к уменьшению числа необоснованных госпитализаций, а в итоге — к повышению качества медицинской помощи пациентам данной категории, которые действительно нуждались в стационарном лечении. В большинстве случаев лечение заболеваний органов пищеварения может проводиться в амбулаторно-поликлинических условиях. При этом пациенты с ВЗК и заболеваниями печени средней тяжести и тяжелого течения остаются основной группой, которой показана госпитализация и требуется активная терапия в условиях стационара.

На мой взгляд, необходимы широкое внедрение и правильное ведение регистров пациентов гастроэнтерологического профиля с наиболее распространенной патологией, организация обучения терапевтов и увеличение количества специалистов-гастроэнтерологов на амбулаторном этапе. Эти мероприятия позволят оптимизировать и оценить эффективность и безопасность диагностических и терапевтических подходов в рутинной клинической практике, а самое главное — обеспечить понимание исходов.

Требуется также постоянное обновление оборудования диагностических отделений. Сегодня гастроэнтеролог без эндоскопического, УЗИ-, МРТ- и КТ-сопровождения не сможет в полной мере обеспечить эффективный лечебно-диагностический процесс.

Сейчас мы работаем в условиях непростой экономической ситуации. Тем не менее энтузиазм и профессионализм врачей, стандартизация подходов, поддержка государства позволяют оказывать качественную специализированную медицинскую помощь нашим пациентам.

*Специально для Доктор.Ру  
Шемчук И. В.*



# Стеатоз печени: поиск новых факторов риска. Биоимпедансный анализ и эластометрия при проведении скрининга

Л. Н. Белоусова, Л. С. Евдокимова, Д. С. Евдокимов, М. Ю. Серкова, И. Г. Бакулин

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

**Цель исследования:** оценить распространенность стеатоза печени и ассоциированных с ним особенностей компонентного состава организма по результатам эластографии (фиброэластометрии) с функцией CAP и биоимпедансного анализа у молодых людей.

**Дизайн:** проспективное одноцентровое открытое поперечное (одномоментное) клиническое исследование.

**Материалы и методы.** Комплексно обследованы 59 добровольцев — студентов Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург) в возрасте 19–28 лет без верифицированных заболеваний печени и билиарного тракта. Для статистической обработки данных применен метод бинарной логистической регрессии.

**Результаты.** Эластографические признаки стеатоза по результатам фиброэластометрии с функцией CAP выявлены у 12 человек (20,3%). Результаты бинарной логистической регрессии показали, что при превышении верхней границы нормы жировой ткани шанс развития стеатоза возрастает в 28,5 раза.

**Заключение.** Выявлена достаточно высокая распространенность стеатоза печени среди молодых жителей мегаполиса. Развитие стеатоза печени у здоровых людей молодого возраста статистически значимо ассоциировано с увеличением количества жировой ткани в организме.

**Ключевые слова:** фиброэластометрия с функцией CAP, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, биоимпедансный анализ.

**Для цитирования:** Белоусова Л. Н., Евдокимова Л. С., Евдокимов Д. С., Серкова М. Ю., Бакулин И. Г. Стеатоз печени: поиск новых факторов риска. Биоимпедансный анализ и эластометрия при проведении скрининга // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 6–10.



## Hepatic Steatosis: Search for New Risk Factors. Bioimpedance Analysis and Elastometry in Screening

L. N. Belousova, L. S. Evdokimova, D. S. Evdokimov, M. Yu. Serkova, I. G. Bakulin

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

**Study Objective:** To assess the prevalence of hepatic steatosis and associated features of the body composition using elastography (fibroelastometry) with CAP function and bioimpedance analysis in young people.

**Study Design:** Perspective open single-site cross-sectional (single-step) clinical study.

**Materials and Methods:** 59 volunteers (students from North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg)) aged 19 to 28 years old without verified hepatic and biliary tract diseases underwent a complex examination. Binary logistic regression was used for statistical data processing.

**Study Results:** Fibroelastometry with CAP function revealed elastographic signs of steatosis in 12 patients (20.3%). Binary logistic regression results demonstrated that when the upper limit of adipose tissue value is exceeded, the risk of steatosis rises by 28.5 times.

**Conclusion:** Hepatic steatosis is quite common for young citizens of the metropolis. Hepatic steatosis in healthy young people is statistically associated with increase in adipose tissue.

**Keywords:** fibroelastometry with CAP functions, nonalcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, bioimpedance analysis.

**For reference:** Belousova L. N., Evdokimova L. S., Evdokimov D. S., Serkova M. Yu., Bakulin I. G. Hepatic Steatosis: Search for New Risk Factors. Bioimpedance Analysis and Elastometry in Screening. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 6–10.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — диффузное заболевание печени, характеризующееся избыточным накоплением жира в гепатоцитах с соответствующими морфологическими изменениями, у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах. НАЖБП включает в себя несколько клинико-морфологических форм: жировой, или неалкогольный, стеатоз (НАС, неалкогольная жировая печень), который в большин-

стве случаев имеет доброкачественное течение и обратим при своевременном лечении; неалкогольный стеатогепатит; фиброз, характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Заболевание, как правило, протекает бессимптомно [1].

Распространенность НАЖБП неуклонно растет во всем мире. Согласно данным российских эпидемиологических исследований DIREG 1 (2007) и DIREG 2 (2015), за 7 лет она

Бакулин Игорь Геннадьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47. E-mail: igbakulin@yandex.ru

Белоусова Лия Николаевна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47. E-mail: liya-belousova@yandex.ru

Евдокимов Дмитрий Сергеевич — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: kasadian244@gmail.com

Евдокимова Лариса Сергеевна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: larisa.evdokimova.1995@mail.ru

Серкова Маргарита Юрьевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47. E-mail: serkova.margarita@yandex.ru



выросла на 10% [2]. Следует обратить особое внимание на то, что распространенность НАЖБП у детей достигла 10%, у подростков — 17%, а у детей с ожирением, количество которых с каждым годом увеличивается, она равна 40–70% [3]; эти показатели послужили причиной для разработки педиатрических рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП у детей [4]. В Российской Федерации распространенность НАЖБП среди молодых людей (от 18 до 29 лет) на 2015 год составила 19,25% [2, 5].

Подавляющее большинство авторов к основным факторам риска развития НАЖБП относят ожирение, сахарный диабет 2 типа, гиперхолестеринемию, ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>, гиперлипидемию; наличие данных факторов позволяет предположить диагноз и прогнозировать развитие тяжелой формы заболевания [2, 6, 7]. При этом известно, что жировая дегенерация печени может возникнуть задолго до развития метаболического синдрома, а стеатоз печени может сформироваться при повышении массы тела, не сопровождающемся ростом ИМТ, так как в этом случае возможны перераспределение содержания липидов в тканях и нарушение метаболизма.

Все большее применение для диагностики НАЖБП находит метод эластографии (фиброэластометрии) печени, основанный на изменении частоты эхосигнала вследствие неодинаковой эластичности ткани [8]. Наиболее прогрессивной и специфичной считается эластография печени с функцией CAP (англ. controlled attenuation parameter) — метод состоит в оценке контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) и базируется на контролируемой вибрации (англ. vibration-controlled transient elastography), встроенной в фиброскан (FibroScan, Echosens, Франция) [9]. Данный подход отличается быстротой и имеет ряд преимуществ: он может применяться в качестве скрининга, обладает высокой диагностической значимостью, позволяет определять и стеатоз, и фиброз в одном исследовании [9]. Кроме того, значения КПЗУ статистически значимо коррелируют с данными биопсии печени, но неинвазивность эластографии делает ее предпочтительной для прогнозирования НАС и НАЖБП, а наличие датчиков M и XL в аппаратах последнего поколения позволяет проводить исследование даже у лиц с избыточной массой тела [9, 10].

Широкая распространенность и рост частоты НАЖБП обуславливают необходимость своевременной профилактики и раннего выявления стеатоза печени, что, безусловно, должно проводиться преимущественно с использованием неинвазивных методов диагностики.

**Целью** работы стала оценка распространенности стеатоза печени и ассоциированных с ним особенностей компонентного состава организма по результатам эластографии с функцией CAP и биоимпедансного анализа у молодых людей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург) проведено проспективное одноцентровое открытое поперечное (одномоментное) клиническое исследование [11]. В группу исследуемых вошли 59 студентов СЗГМУ им. И. И. Мечникова в возрасте 19–28 лет (медиана возраста — 20,5 года), из них 22 мужчины (37,3%) и 37 женщин (62,7%).

Критерии включения: согласие на участие в исследовании; возраст старше 18 лет; отсутствие верифицированных заболеваний печени и билиарного тракта; отсутствие регулярного приема лекарств; употребление алкоголя не более

30 г в день для мужчин и 20 г для женщин [7]. Критерии исключения: добровольный отказ испытуемого от участия в исследовании; наличие заболеваний печени и билиарного тракта; регулярный прием лекарств; превышение допустимой нормы употребления алкоголя.

У всех участников исследования отсутствовали жалобы, которые могли бы свидетельствовать о заболевании печени. Перед применением комплекса лабораторно-инструментальных методов диагностики все участники прошли анкетирование, которое включало вопросы: о состоянии здоровья; об отягощенном наследственном анамнезе по сердечно-сосудистой патологии, заболеваниям печени, ожирению, сахарному диабету 2 типа; о характере питания и употребления алкоголя.

Всем исследуемым был проведен биохимический анализ крови для оценки уровней глюкозы и холестерина. В дальнейшем при статистической обработке данных превышение нормальных значений рассматривалось как потенциальный фактор риска развития НАЖБП.

Наличие и степень стеатоза и стадию фиброза печени определяли на аппарате FibroScan 502 Touch (Echosens, Франция) с использованием датчиков M или XL при положении пациента лежа на спине с отведенной за голову рукой. Измерение проводилось натошак, датчик устанавливался в VI–VIII межреберье по средней подмышечной линии. Среднее значение не менее 10 успешных измерений характеризовало эластический модуль печени, результат выражался в килопаскалях (кПа) и децибелах/метр (дБ/м). Оценивали итоговые цифры эластичности печени, фиброз устанавливали при значениях больше 5,9 кПа, степени фиброза определяли согласно шкале METAVIR [12]. Для оценки выраженности стеатоза применяли параметр затухания ультразвуковой волны (CAP) в дБ/м, коррелирующий со степенью стеатоза:

- 1) S0 — нет стеатоза; < 215 дБ/м;
- 2) S1 — минимальный стеатоз,  $\leq 5\%$  гепатоцитов со стеатозом; 215–251 дБ/м;
- 3) S2 — умеренный стеатоз, 6–32% гепатоцитов со стеатозом; 252–295 дБ/м;
- 4) S3 — выраженный стеатоз, 33–100% гепатоцитов со стеатозом;  $\geq 296$  дБ/м [13].

Биоимпедансный анализ состава тела выполняли на аппарате «Диамант» v. 8.0 (Российская Федерация): оценивали ИМТ, массу тела, жировую массу, а также проводили измерение окружности талии и бедер как основных критериев метаболического синдрома. Принятые при использовании биоимпедансного анализа верхние границы нормы для доли жировой ткани в организме в изучаемой возрастной группе: 33% для женщин и 20% для мужчин [14].

Для расчета 95%-х доверительных интервалов (ДИ) при оценке распространенности стеатоза печени в генеральной совокупности использовали метод Уилсона [15]. Расчет 95%-го ДИ проводили с помощью онлайн-калькулятора VassarStats: Website for Statistical Computation [16].

Для оценки роли факторов, которые потенциально могут оказать влияние на развитие стеатоза печени, применяли метод бинарной логистической регрессии [17]. Данный метод позволяет учитывать вклад вмешивающихся факторов (конфаундеров), потенциально способных воздействовать на результаты анализа. В логистической регрессии зависимой переменной являлась бинарная переменная, характеризовавшая наличие у обследуемого лица стеатоза печени и имевшая значение «0»/«1»: значение «1» соответствовало наличию стеатоза, а «0» — его отсутствию.



Изучавшиеся в результате проведенного сбора данных характеристики участников исследования вводились в регрессионную модель в качестве независимых переменных, причем непрерывные переменные были переведены в номинальные: долю жировой массы в общей массе тела, ИМТ, пол, наследственность, уровень холестерина и уровень глюкозы в крови. Для всех независимых переменных применяли метод форсированного (одновременного) ввода. Ввиду возрастной гомогенности выборки возраст в модель не включали.

Влияние факторов на развитие стеатоза в бинарной логистической регрессии количественно оценивали с помощью отношения шансов (ОШ). Нескорректированные ОШ рассчитывали в ходе однофакторного регрессионного анализа, проводившегося отдельно для каждой независимой переменной; анализ позволял оценить независимое влияние каждого фактора. Для расчета скорректированных ОШ применяли многофакторный регрессионный анализ, в котором все независимые переменные вводились в модель одновременно; при этом учитывались их взаимовлияние и совокупное воздействие на зависимую бинарную переменную, характеризовавшую развитие стеатоза печени у участника исследования.

Бинарную логистическую регрессию выполняли с помощью статистической программы SPSS 23.0 (IBM Corp., США). Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Увеличение окружности талии (> 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин), являющееся основным критерием метаболического синдрома [18], обнаружено только у 4 (18,2%) мужчин и одной женщины (2,7%).

По результатам фиброэластометрии признаки нарушений структуры печени присутствовали у 14 из 59 обследованных (23,7%). Признаки стеатоза (CAP > 215 дБ/м) выявлены

у 12 (20,3%) человек, из них сочетание фиброза и стеатоза обнаружено у 5 (41,7%) — следует помнить, что эта комбинация повышает риск развития цирроза и сердечно-сосудистых событий [19]. Распределение по стадиям стеатоза: S1 — 75%; S2 — 16,7%; S3 — 8,3%.

При анализе данных биоимпедансометрии (на этом этапе исследования учитывались данные 57 человек) отмечено, что только около половины обследованных (31 человек; 54,4%) имеют нормальную массу тела; показатель выше нормы констатирован в 23 (40,3%) наблюдениях, ниже нормы — в 3 (5,3%). Процентное содержание жировой ткани в организме в пределах возрастной нормы с учетом пола обследуемого отмечено в 17 (29,8%) случаях; у 21 человека (36,8%) оно не достигало нормы, у 19 (33,4%) — превышало нормальный порог. ИМТ был автоматически рассчитан при проведении биоимпедансного анализа: увеличение, соответствовавшее избытку массы тела и ожирению, имели 14 (24,6%) обследованных, недостаток массы тела — 9 (15,8%).

Всем исследуемым, у которых были обнаружены эластографические признаки стеатоза печени, проводили УЗИ органов брюшной полости. Результатами УЗИ диагноз НАС подтвердился у 8 из 12 (66,7%) обследованных, что позволяет говорить об эластографии печени с функцией CAP как о более чувствительном методе для ранней диагностики НАЖБП, нежели УЗИ брюшной полости [20].

**Результаты бинарной логистической регрессии для изучения влияния факторов на развитие стеатоза печени**

По данным многомерного анализа была построена бинарная регрессионная модель (табл.), которая объясняет 33% вариативности переменной, кодировавшей нали-

Таблица

**Характеристика выборки и результаты бинарного логистического анализа**

Оцениваемый параметр	Стеатоз выявлен		Стеатоз отсутствует		Всего		Нескорректированные показатели		Скорректированные показатели	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	ОШ [95%-й ДИ]	p	ОШ [95%-й ДИ]	p
<b>Доля жировой ткани в организме (n = 57; 12/45)</b>										
Превышает верхнюю границу нормы	8	66,7	11	24,4	19	33,3	6,2 [1,6; 24,6]	0,010	28,5 [1,1; 751,2]	0,045
Не превышает верхнюю границу нормы	4	33,3	34	75,6	38	66,7	КС		КС	
<b>Индекс массы тела (n = 57; 12/45)</b>										
Более 25 кг/м <sup>2</sup>	6	50,0	8	17,8	14	24,6	4,6 [1,2; 18,1]	0,028	1,4 [0,1; 14,2]	0,772
25 кг/м <sup>2</sup> или менее	6	50,0	37	82,2	43	75,4	КС		КС	
<b>Пол (n = 59; 12/47)</b>										
Мужчины	6	50,0	16	34,0	22	37,3	0,5 [0,1; 1,9]	0,312	0,2 [0,0; 2,2]	0,163
Женщины	6	50,0	31	66,0	37	62,7	КС		КС	
<b>Наследственность (n = 59; 12/47)</b>										
Отягощена по сахарному диабету или ожирению	4	33,3	15	31,9	19	32,2	0,6 [0,1; 2,7]	0,348	0,4 [0,1; 2,5]	0,335
Отягощена по другим заболеваниям	2	16,7	17	36,2	19	32,2	0,3 [0,0; 1,6]		0,2 [0,0; 1,6]	
Не отягощена	6	50,0	15	31,9	21	35,6	КС		КС	
<b>Уровень холестерина (n = 59; 12/47)</b>										
Превышает верхнюю границу нормы	3	25,0	8	17,0	11	18,6	1,6 [0,4; 7,4]	0,529	1,2 [0,2; 8,5]	0,843
Не превышает верхнюю границу нормы	9	75,0	39	83,0	48	81,4	КС		КС	
<b>Уровень глюкозы (n = 59; 12/47)</b>										
Превышает верхнюю границу нормы	1	8,3	4	8,5	5	8,5	1,0 [0,1; 9,6]	0,984	0,2 [0,0; 4,7]	0,345
Не превышает верхнюю границу нормы	11	91,7	43	91,5	54	91,5	КС		КС	

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, КС — категория сравнения.

чие стеатоза печени (псевдокоэффициент детерминации Найджелкерке равен 0,329).

Целью построения модели была оценка влияния факторов на развитие стеатоза печени, данная модель не является прогностической.

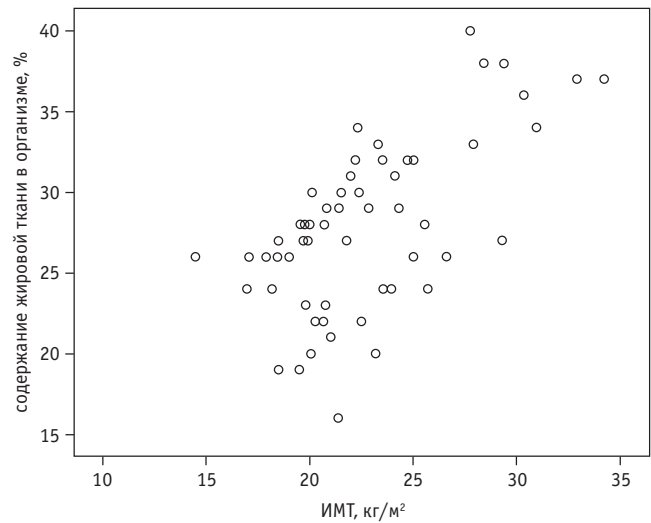
Одновременное введение в модель переменных, кодирующих ИМТ и содержание жировой ткани в организме, оказалось возможным, так как между данными показателями не было выявлено сильной корреляционной связи (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,57) (рис.).

Однофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что в случае превышения верхней границы нормы количества жировой ткани в организме шансы обнаружить стеатоз печени статистически значимо ( $p < 0,05$ ) возрастают в 6,2 раза, а случае превышения верхней границы нормы ИМТ — в 4,6 раза. Но в результате учета влияния других факторов — пола, наследственности и биохимических маркеров особенностей углеводного и липидного обмена — роль ИМТ нивелировалась, влияние ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> на возможность развития стеатоза печени оказалось статистически незначимым. При этом скорректированная модель показала, что шансы выявить стеатоз печени у лиц, количество жировой ткани в организме у которых превышает нормальные значения, увеличиваются в 28,5 раза (95%-й ДИ [1,1; 751,2]) по сравнению с теми, у кого количество жировой ткани в организме не превышает нормальных границ (следует учесть, что широкие ДИ объясняются относительно небольшим объемом выборки).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Фиброэластометрия с функцией CAP является достаточно информативным методом для скрининговой диагностики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В результате проведенного исследования установлено, что развитие стеатоза печени статистически значимо ассоциировано с увеличением количества жировой ткани в организме: у лиц,

Рис. Скаттерограмма, демонстрирующая отсутствие сильной корреляционной связи между индексом массы тела и содержанием жировой ткани в организме




содержание жировой ткани в организме которых превышает верхнюю границу нормы, шансы развития стеатоза печени резко повышаются. Таким образом, подтверждена важность оценки компонентного состава организма, и в частности количества жировой ткани, как интегрального соматометрического показателя при оценке шансов развития стеатоза печени у практически здоровых лиц молодого возраста. Раннее обнаружение признаков избыточного количества жировой ткани и проведение адекватных лечебно-профилактических мероприятий даже при наличии нормальных значений индекса массы тела позволит своевременно предупреждать прогрессирование НАЖБП.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Балукова Е. В., Барышникова Н. В., Белоусова Л. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. *Фарматека*. 2016; 2: 63–8. [Balukova E.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: sovremennoe sostoyanie problemy. *Farmateka*. 2016; 2: 63–8. (in Russian)]
2. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., Трухманов А. С., Блинов Д. В., Пальгова Л. К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 6: 31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015; 6: 31–41. (in Russian)]
3. Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22(36): 8078–93. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8078.
4. Vos M.B., Abrams S.H., Barlow S.E., Caprio S., Daniels S.R., Kohli R. et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2017; 64(2): 319–34. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001482.

5. Новикова В. П., Гурова М. М., ред. *Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей*. СПб.: СпецЛит; 2016. 302 с. [Novikova V.P., Gurova M.M., red. *Zheludochno-kishechnyi trakt i ozhirenie u detei*. SPb.: SpetsLit; 2016. 302 s. (in Russian)]
6. Бакулин И. Г., Винницкая Е. В., Сандлер Ю. Г., Кейян В. А., Родионова С. В. Оценка фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом. *Фарматека*. 2016; 2: 43–8. [Bakulin I.G., Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Rodionova S.V. Otsenka fibroza pecheni u patsientov s sakharnym diabetom. *Farmateka*. 2016; 2: 43–8. (in Russian)]
7. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016; 64(6): 1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
8. Маев И. В., Кузнецова Е. И., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2015; 8: 20–7. [Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Sovremennye i perspektivnye podkhody k diagnostike nealkogol'noi zhirovoi bolezni' pecheni. *Consilium Medicum*. 2015; 8: 20–7. (in Russian)]
9. Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г., Кейян В. А., Ротин Д. Л. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевт. арх*. 2016; 2 (88): 49–57. [Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Rotin D.L. Novyi neinvazivnyi metod otsenki steatoza pri khronicheskikh zabollevaniyakh pecheni. *Terapevt. arkh*. 2016; 2(88): 49–57. (in Russian)]
10. De Lédinghen V., Hiriart J.B., Vergniol J., Merrouche W., Bedossa P., Paradis V. Controlled Attenuation Parameter (CAP) with the XL Probe

- of the Fibroscan®: A Comparative Study with the M Probe and Liver Biopsy. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62(9): 2569–77. DOI: 10.1007/s10620-017-4638-3.
11. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении. *Наука и Здравоохранение*. 2015; 4: 5–17. [Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Issledovaniya tipa «sluchai-kontrol'» v zdравоохранenii. *Nauka i Zdravookhranenie*. 2015; 4: 5–17. (in Russian)]
  12. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996; 24(2): 289–93.
  13. De Lédinghen V., Vergniol J., Foucher J., Merrouche W., le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int.* 2012; 32(6): 911–8. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x.
  14. Официальный сайт производителя аппаратов для биоимпедансного анализа TANITA. URL: <https://tanita.eu/tanita-academy/understanding-your-measurements> (дата обращения — 14.11.2017). [Ofitsial'nyi sait proizvoditelya apparatov dlya bioimpedansnogo analiza TANITA. URL: <https://tanita.eu/tanita-academy/understanding-your-measurements> (data obrashcheniya — 14.11.2017). (in Russian)]
  15. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. *Наука и Здравоохранение*. 2016; 6: 5–37. [Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Analiz nominal'nykh i rangovykh peremennykh dannykh s ispol'zovaniem programmnogo obespecheniya Statistica i SPSS. *Nauka i Zdravookhranenie*. 2016; 6: 5–37. (in Russian)]
  16. Электронный калькулятор для расчета доверительного интервала. URL: <http://faculty.vassar.edu/lowry/rank.html> (дата обращения — 14.11.2017). [Elektronnyi kalkul'ator dlya rascheta doveritel'nogo intervala. URL: <http://faculty.vassar.edu/lowry/rank.html> (data obrashcheniya — 14.11.2017). (in Russian)]
  17. Наследов А. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер; 2011. 400 с. [Nasledov A. SPSS 19: professional'nyi statisticheskii analiz dannykh. SPb.: Piter; 2011. 400 s. (in Russian)]
  18. Чазова И. Е., Недогода С. В., Жернакова Ю. В., Сусеков А. В., Медведева И. В., Шестакова М. В. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: Клинические рекомендации МЗ РФ. М., 2013. 42 с. [Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Yu.V., Susekov A.V., Medvedeva I.V., Shestakova M.V. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom: Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. M., 2013. 42 s. (in Russian)]
  19. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., Adams L.A., Bjornsson E.S., Charatcharoenwitthaya P. et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015; 149(2): 389–97.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
  20. Степанов Ю. М., Ягмур В. Б., Шендрик Л. М., Недзвецкая Н. В. Место транзистентной эластографии в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Гастроэнтерология*. 2016; 2: 14–8. [Stepanov Yu.M., Yagmur V.B., Shendrik L.M., Nedzvetskaya N.V. Mesto tranzientnoi elastografii v diagnostike nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni. *Gastroenterologiya*. 2016; 2: 14–8. (in Russian)] 



# Клинико-диагностические аспекты билиарной патологии у больных целиакией

Л. С. Орешко, З. М. Цховребова, С. И. Ситкин

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

**Цель обзора:** освещение современных представлений о формировании билиарной патологии у больных целиакией.

**Основные положения.** Патология билиарной системы в современной медицине остается одной из актуальных проблем среди заболеваний пищеварительного тракта, несмотря на появление новых лекарственных средств, эффективных для коррекции функциональных расстройств билиарной системы, и внедрение в практику методов медицинской интроскопии. В статье освещены первичные и вторичные причины формирования патологии, представлена их классификация согласно Римским критериям функциональных расстройств ЖКТ.

**Заключение.** Своевременное выявление аномалий желчного пузыря и проведение эффективной терапии лежат в основе первичной профилактики развития билиарного сладжа у больных целиакией.

**Ключевые слова:** аномалии желчного пузыря, гепатобилиарная система, целиакия, билиарная дисфункция.

**Для цитирования:** Орешко Л. С., Цховребова З. М., Ситкин С. И. Клинико-диагностические аспекты билиарной патологии у больных целиакией // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 11–13.

## Clinical and Diagnostic Aspects of Biliary Pathologies in Patients with Celiac Syndrome

L. S. Oreshko, Z. M. Tskhovrebova, S. I. Sitkin

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

**Objective of the Review:** Discussion of contemporary ideas about formation of biliary pathologies in patients with celiac syndrome.

**Key Points:** In modern medicine, biliary pathologies are still one of the most topical problems with GIT diseases despite emergence of new drugs efficient in biliary disorders correction, and introduction of imaging into clinical practices. The article describes primary and secondary causes of pathologies, their classification in accordance with the Rome III Criteria.

**Conclusion:** Timely detection of biliary pathologies and efficient therapy form the basis for primary prevention of biliary sludge in patients with celiac syndrome.

**Keywords:** biliary pathologies, hepatobiliary system, biliary disfunction.

**For reference:** Oreshko L. S., Tskhovrebova Z. M., Sitkin S. I. Clinical and Diagnostic Aspects of Biliary Pathologies in Patients with Celiac Syndrome. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 11–13.

Патология билиарной системы в современной медицине остается одной из актуальных проблем среди заболеваний пищеварительного тракта, несмотря на появление новых лекарственных средств, эффективных для коррекции функциональных расстройств билиарной системы, и внедрение в практику методов медицинской интроскопии. Это обусловлено широким распространением неорганических и органических заболеваний желчного пузыря (ЖП) и желчных путей, трудностью диагностики и длительностью периода нетрудоспособности [1, 2].

К нарушениям билиарной системы относят дисфункцию ЖП и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей и изменения физико-химических свойств и биохимической структуры желчи.

В 2016 г. представлен согласительный консенсус — новые Римские критерии функциональных расстройств ЖКТ, согласно которым расстройства ЖП и сфинктера Одди (СО) подразделяются на:

E1 — билиарная боль:

E1a — функциональное билиарное пузырное расстройство;

E1b — функциональное расстройство билиарного СО;

E2 — функциональное расстройство панкреатического СО.

В соответствии с Римским консенсусом функциональные заболевания гастроинтестинального тракта определяют как комплекс постоянных или периодически возникающих гастроинтестинальных симптомов, не объяснимых структурными или биохимическими нарушениями [3–6]. Дисфункция ЖП у взрослых определяется как комплекс функциональных расстройств продолжительностью свыше 3 месяцев, основным клиническим симптомом которых являются боли в животе с локализацией в правом подреберье. Моторно-эвакуаторная деятельность ЖКТ зависит от поступления желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) и ее свойств, влияющих на процессы пищеварения. Синхронная работа ЖП и согласованность сокращений холедохопанкреатодуоденальных сфинктеров предотвращают заброс желчи в полость вирсунгова протока и панкреатического секрета в желчный

Орешко Людмила Саварбековна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47. E-mail: oreshkol@yandex.ru  
Ситкин Станислав Игоревич — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47. E-mail: sitkins@mail.ru  
Цховребова Зарина Мерабовна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47. E-mail: ms.zarina.84@mail.ru



проток и обеспечивают нормальное функционирование. Формирование и прогрессирование билиарной патологии происходят поэтапно, и этому способствуют тесные анатомические и функциональные связи органов пищеварения, которые объясняются общностью крово- и лимфообращения и иннервации. Уникальность многоуровневого контроля функционирования органов пищеварения, воздействие гастроинтестинальных гормонов и биологически активных веществ при его нарушении исключают возможность изолированного течения болезни пищеварительных органов. Дискоординация в работе ЖП и сфинктерного аппарата билиарного тракта является одной из причин формирования билиарной недостаточности, так как нарушение желчеоттока приводит к несвоевременному и недостаточному поступлению желчи в ДПК, что способствует развитию синдрома мальдигестии и кишечного дисбиоза. Определенную роль в сокращении ЖП и согласованности работы билиарного тракта играет состояние соединительной ткани, дефекты компонентов которой приводят к снижению стабильности, устойчивости и прочности соединительнотканых структур билиарного тракта. Среди причин возникновения функциональных расстройств билиарного тракта как самостоятельной системы рассматривают патологию гладкомышечных клеток, снижение чувствительности к нейрогуморальным стимулам, дискоординацию функций ЖП и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей, что сопровождается дисфункцией по гипокинетическому типу [7]. Частой причиной нарушения сократительной функции ЖП являются аномалии его тканевой структуры, сопровождающиеся различными висцеральными нарушениями на всех уровнях организма, — дисплазия соединительной ткани (ДСТ), или врожденная неполноценность соединительной ткани. Структурные особенности соединительной ткани в виде коллагенопатии и снижения ее прочности, высокий уровень стигматизации ЖКТ определяют особенности гастроэнтерологической патологии.

В последнее время особое внимание уделяется аномалиям ЖП, которые, являясь дисморфогенетическим проявлением наследственной ДСТ, приводят к снижению мышечного тонуса и его дисфункции, связанной с нарушенным оттоком желчи. В структуре аномалий ЖП выделяют различные перегибы и перетяжки в дне, теле и шейке, S-образную и шарообразную формы. По мнению отечественных исследователей, следствием различных аномалий развития являются дисфункции ЖП и СО, препятствующие нормальной сократительной функции органа и способствующие изменению физико-химических свойств и биохимической структуры желчи [8].

В основе формирования ДСТ лежит генетическая предрасположенность, характеризующаяся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящими к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогредиентным течением [9].

Учитывая высокую коллагенизацию ЖКТ, с позиции наследственных нарушений ДСТ органы пищеварения закономерно вовлекаются в патологический процесс, поэтому клинко-морфофункциональные изменения гастроинтестинальной патологии служат предикторами хронической патологии [10–14]. С позиции же патогенетических механизмов целиакию характеризуют как аутоиммунное, Т-клеточноопосредованное, полисиндромное и системное заболевание, обусловленное поражением слизистой оболочки тонкой кишки у генетически предрасположенных лиц

вследствие несостоятельности специфического фермента трансглутаминазы, расщепляющего клейковину злаковых культур. Частота ассоциированных с ДСТ гастроэнтерологических заболеваний колеблется от 30% до 72%. Примером подобной патологии является целиакия, которая относится к наследственным заболеваниям органов пищеварения. По мнению отечественных исследователей, целиакия ассоциирована с ДСТ в 74% случаев [15, 16]. Среди причин холестаза рассматриваются аномалии ЖП, существенно влияющие на моторно-эвакуаторную деятельность ЖП и ЖКТ и способствующие развитию хронической гастроэнтерологической патологии. Фиксированные перегибы в области шейки, перетяжки, различные деформации, относящиеся к висцеральным признакам недифференцированной ДСТ, могут быть причиной первичной билиарной дисфункции у больных целиакией.

Одной из причин билиарных расстройств при целиакии может быть хроническое воспалительное заболевание ДПК. Механизм развития билиарных нарушений и изменения физико-химических свойств и биохимической структуры желчи объясняется тесной анатомической и функциональной взаимосвязью органов [15].

Установлена взаимосвязь между морфологическими изменениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и состоянием моторики ЖП у больных целиакией. Многочисленные исследования по изучению патогенеза целиакии показали, что в патологический процесс вовлекаются практически все отделы пищеварительной трубки, изменения ДПК вследствие тесного анатомического единства являются предопределяющими факторами формирования холангиодуоденопанкреатической патологии как единой дигестивной системы. Многолетний опыт наблюдения показал высокую распространенность аномалий ЖП среди больных целиакией [17]. Частота встречаемости аномалий и дисфункции ЖП у таких больных составила в среднем 75%. Собственные наблюдения показали, что у этой когорты пациентов на фоне хронического дуоденита в клиническом течении заболевания первостепенная роль принадлежит билиарной дисфункции [14]. Длительные нарушения пассажа желчи постепенно приводят к развитию органической патологии со стороны желчевыводящей системы, изменению химико-физических свойств желчи, формированию так называемого билиарного сладжа.

Диссинергия координированной работы сфинктерного аппарата ДПК и желчных путей, регулируемой нейроэндокринной системой, способствует формированию рефлюксов (дуоденобилиарного, билиарно-печеночного) и развитию асептического холецистита. Хроническое повышение давления в общем желчном протоке постепенно приводит к дестабилизации функции и изменению химического состава желчи.

Общая генетическая мультифакториальная природа целиакии и ДСТ объясняет полиморфизм клинических проявлений целиакии и коморбидность заболевания, что требует индивидуального подхода к диагностике и лечебной тактике у больных целиакией [13, 16, 18, 19]. В связи со сложными анатомо-функциональными взаимоотношениями органов ЖКТ, билиарной системы и большого дуоденального сосочка (БДС), первичность заболевания не всегда удается установить. Дуоденальный папиллит, с одной стороны, является результатом распространения диффузного воспаления ДПК, с другой — следствием нарушений желчеоттока и застойного процесса в желчном и панкреатическом протоках на фоне аномалии ЖП. У пациентов с целиакией первичной мишенью

воздействия глютен является слизистая оболочка тонкой кишки, на фоне длительного воспаления и отека которой развивается дуоденальный папиллит, и поэтому у данной когорты пациентов при определении терапевтических мероприятий целесообразно учитывать состояние билиарной системы и БДС.

Диетотерапия занимает существенное место в лечении билиарных расстройств у больных целиакией, так как соблюдение аглутеновой диеты способствует устранению воспалительного процесса слизистой оболочки ДПК, отека БДС, а это, в свою очередь, ведет к нормализации сократительной функции ЖП и его опорожнению, а также нормализации давления в протоковой системе желчных путей и ДПК.

В целях оптимизации диагностики и лечебных мероприятий практическому врачу необходимо знать, что особенностями клинического течения целиакии являются клинический полиморфизм и коморбидность, обусловленная наличием ДСТ. Билиарные расстройства ЖП на фоне аномалий его у больных целиакией часто являются ведущими в клинической картине и влияют на выраженность синдрома мальабсорбции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневецкая В. В., Лоранская И. Д., Малахова Е. В. Билиарные дисфункции — принципы диагностики и лечения. РМЖ. 2014; 17(4): 246–50. [Vishnevskaya V.V., Loranskaya I.D., Malakhova E.V. Biliarnye disfunktsii — printsipy diagnostiki i lecheniya. RMZh. 2014; 17(4): 246–50. (in Russian)]
2. Wybourn C.A. Laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia: Which patients have long term benefit? Surgery. 2013; 154(4): 761–7. DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.044.
3. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
4. Андреев Д. Н., Заборовский А. В. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). РЖГГК. 2017; 27(1): 4–11. [Andreev D.N., Zaborovskii A.V. i dr. Evolyutsiya predstavlenii o funktsional'nykh zabolevaniyakh zheludochno-kishechnogo trakta v svete Rimskikh kriteriev IV peresmotra (2016 g.). RZhGGK. 2017; 27(1): 4–11. (in Russian)] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11.
5. Stanghellini V., Chan F.C.L., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
6. Шептулин А. А., Курбатова А. А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. РЖГГК. 2016; 26(4): 124–8. [Sheptulin A.A., Kurbatova A.A. Novye Rimskie kriterii funktsional'noi dispepsii IV peresmotra. RZhGGK. 2016; 26(4): 124–8. (in Russian)]
7. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Мед. информ. агентство; 2011. 880 с. [Il'chenko A.A. Bolezni zhelchnogo puzyrya i zhelchnykh putei: ruk. dlya vrachei. 2-e izd., pererab. i dop. M.: Med. inform. agentstvo; 2011. 880 s. (in Russian)]
8. Ильченко А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. М.: Анахарсис; 2006. 448 с. [Il'chenko A.A. Zabolevaniya zhelchnogo puzyrya i zhelchnykh putei: rukovodstvo dlya vrachei. M.: Anakharsis; 2006. 448 s. (in Russian)]
9. Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А., Рожкова М. Ю. Дисплазия соединительной ткани: основные гастроэнтерологические проявления. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 6: 66–9. [Nechaeva G.I., Lyalyukova E.A., Rozhkova M.Yu. Displaziya soedinitel'noi tkani: osnovnyye gastroenterologicheskie proyavleniya. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010; 6: 66–9. (in Russian)]
10. Беляева Е. Л. Алгоритм диагностики синдрома соединительнотканной дисплазии сердца и ассоциированная с ним патология эзофагодуоденальной зоны: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. 19 с. [Belyaeva E.L. Algoritm diagnostiki sindroma soedinitel'notkannoi displazii serdtsa i assotsirovannaya s nim patologiya ezofagoduodenal'noi zony: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2003. 19 s. (in Russian)]
11. Вахрушев Я. М. Функциональное состояние печени и желчевыводящих путей у больных с деформацией желчного пузыря. Гепатология. 2003; 3: 4–6. [Vakhrushev Ya.M. Funktsional'noe sostoyanie pecheni i zhelcheyvodyashchikh putei u bol'nykh s deformatsiei zhelchnogo puzyrya. Gepatologiya. 2003; 3: 4–6. (in Russian)]
12. Орешко Л. С. Исторические и клинические аспекты целиакии: монография. СПб.: Санкт-Петербургская гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова; 2011. 108 с. [Oreshko L.S. Istoricheskie i klinicheskie aspekty tseliakii: monografiya. SPb.: Sankt-Peterburgskaya gos. med. akad. im. I. I. Mechnikova; 2011. 108 s. (in Russian)]
13. Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Соловьева Е. А. и др. Дисплазия соединительной ткани у больных целиакией как проблема нарушения адаптационных резервов организма. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 2(114): 4–10. [Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Solov'eva E.A. i dr. Displaziya soedinitel'noi tkani u bol'nykh tseliakiei kak problema narusheniya adaptatsionnykh rezervov organizma. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 2(114): 4–10. (in Russian)]
14. Минушкин О. Н. Сочетанные функциональные расстройства ЖКТ. Их диагностика и лечебные подходы. Медицинский совет. 2015; 13: 20–5. [Minushkin O.N. Sochetannyye funktsional'nye rasstroistva ZhKT. Ikh diagnostika i lechebnye podkhody. Meditsinskii sovet. 2015; 13: 20–5. (in Russian)] DOI: 10.21518/2079-701X-2015-13-20-25.
15. Лялюкова Е. А. Аномалии панкреатодуоденальной зоны у пациентов с дисплазией соединительной ткани: клинические проявления, тактика ведения пациентов. Сибирский медицинский журнал. 2011; 26(3): 74–6. [Lyalyukova E.A. Anomalii pankreatoduodenal'noi zony u patsientov s displaziei soedinitel'noi tkani: klinicheskie proyavleniya, takтика vedeniya patsientov. Sibirskii meditsinskii zhurnal. 2011; 26(3): 74–6. (in Russian)]
16. Парфенов А. И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М.: Анахарсис; 2007. 376 с. [Parfenov A.I. Tseliakiya. Evolyutsiya predstavlenii o rasprostranennosti, klinicheskikh proyavleniyakh i znachimosti etiotropnoi terapii. M.: Anakharsis; 2007. 376 s. (in Russian)]
17. Орешко Л. С., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. и др. Особенности функциональных нарушений гастродуоденобилиарной системы у больных целиакией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 11(123): 50–6. [Oreshko L.S., Sitkin S.I., Seliverstov P.V. i dr. Osobennosti funktsional'nykh narushenii gastroduodenobiliarnoi sistemy u bol'nykh tseliakiei. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 11(123): 50–6. (in Russian)]
18. Abadie V., Sollid L.M., Barreiro L.B., Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. Annu Rev Immunol. 2011; 29: 493–525. DOI: 10.1146/annurev-immunol-040210-092915.
19. Bai J., Fried M., Corazza G., Schuppan D., Farthing M., Catassi C. et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. J. Clin. Gastroenterol. 2013; 47: 121–6. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83. D





# Гигантская цистаденома печени. Описание клинического случая

И. А. Оганезова<sup>1, 2</sup>, Т. Э. Скворцова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Медико-санитарная часть ГУП «Водоканал Санкт-Петербурга»

**Цель статьи:** актуализировать данные о редком заболевании — билиарной цистаденоме и описать клинический случай, отражающий течение гигантской цистаденомы печени.

**Основные положения.** Билиарная цистаденома — образование печени с высоким потенциалом малигнизации. В работе представлены данные литературы об этиологии, патофизиологии, клинической картине, диагностике и возможностях лечения данной патологии. Приведено собственное наблюдение, отражающее стремительное неблагоприятное течение заболевания.

**Заключение.** Типичными клиническими особенностями цистаденомы печени являются бессимптомное начало заболевания, быстрый рост образования с формированием признаков внутрипеченочного холестаза, озлокачествление опухоли.

**Ключевые слова:** цистаденома печени, внутрипеченочный холестаз.

**Для цитирования:** Оганезова И. А., Скворцова Т. Э. Гигантская цистаденома печени. Описание клинического случая // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 14–17.



## Giant Hepatic Adenocystoma. Clinical Case Discussion

I. A. Oganезova<sup>1, 2</sup>, T. E. Skvortsova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

<sup>2</sup> Health Care Unit of State Unitary Enterprise "Vodokanal of St. Petersburg"

**Objective of the Paper:** To update the information on the rare disease — biliary adenocystoma, and to describe a clinical case of a giant hepatic adenocystoma management.

**Key Points:** Biliary adenocystoma is a hepatic mass with a high risk of neoplastic transformation. The paper contains information on the aetiology, physiopathology, clinical presentation, diagnostics and possible treatment of this pathology. An observation demonstrating fast unfavourable course of the disease is described.

**Conclusion:** The typical clinical features of hepatic adenocystoma are asymptomatic onset, fast mass growth with signs of intrahepatic cholestasia, malignancies.

**Keywords:** hepatic adenocystoma, intrahepatic cholestasia.

**For reference:** Oganезova I. A., Skvortsova T. E. Giant Hepatic Adenocystoma. Clinical Case Discussion. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 14–17.

**Ц**истаденома печени (билиарная или гепатобилиарная цистаденома) — это доброкачественное образование, располагающееся во внутрипеченочных желчных протоках и представляющее собой истинную кисту. Размер образования может варьировать от 1,5 до 15 см в диаметре, а ее вес иногда может достигать 6 кг. Заболевание достаточно редкое — оно составляет не более 4–5% всех новообразований печени и желчных протоков. Наблюдается преимущественно у женщин (80–85% случаев), средний возраст пациентов к моменту диагностики равен 40–55 годам [1].

**Патофизиологически** цистаденома печени представляет собой многокамерную кисту, окруженную гладкой плотной фиброзной капсулой. Образование содержит многочисленные внутренние перегородки и внутрипросветные папиллярные выступы, которые выстланы кубическим или цилиндрическим эпителием, секретирующим муцин. Этот эпителий иногда окружен плотной мезенхимальной стромой, содержащей гладкомышечные клетки. Свободный слой коллагеносодержащих кровеносных сосудов, нервов и желчных протоков дополнительно окружает область цистаденомы. Описаны

два типа печеночных цистаденом: муцинозный и серозный. Муцинозная цистаденома является преобладающим типом (около 95% случаев), обнаруживается обычно во внутрипеченочной области (84%), реже в общем желчном протоке (6%), печеночных протоках (4%) и желчном пузыре (2%) [2, 3].

Точная **этиология** цистаденомы печени неизвестна. Традиционно считается, что цистаденомы происходят из эпителия желчных протоков, возможно, из врожденного aberrантного желчного протока. Сходство эмбриональных структур, таких как желчный пузырь и желчные протоки, происходящие из каудального зачатка печеночного мешка первичной передней кишки, позволяет предположить, что цистаденомы могут возникать из эктопических остатков. Существует также возможность того, что цистаденомы возникают непосредственно из эмбриональных клеток первичной передней кишки или перибиллиарных эндокринных клеток. Тот факт, что цистаденомы описаны уже в первом десятилетии жизни, поддерживает эти теории. Значимую роль могут играть факторы окружающей среды, поскольку большинство опухолей появляется во второй половине жизни. Учитывая

Оганезова Инна Андреевна — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, врач-гастроэнтеролог МСЧ ГУП «Водоканал СПб», д. м. н., профессор. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: Inna.Oganезova@szgmu.ru

Скворцова Татьяна Эдуардовна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: Tatyana.Skvortsova@szgmu.ru

заметное преобладание женщин, можно предположить роль гормонального воздействия [4, 5].

**Клиническая картина.** В начальной стадии развития цистаденомы печени пациенты жалоб не предъявляют. Несколько позже возникают неспецифические жалобы, такие как дискомфорт в правом подреберье, тошнота, отрыжка воздухом, горький привкус во рту. По мере роста опухоли могут появляться симптомы, обусловленные увеличением размеров печени, формированием печеночной недостаточности, сдавлением соседних структур: боли в правом подреберье и эпигастрии, желтушность кожи и склер, увеличение живота, снижение аппетита, снижение массы тела. Клиническая картина острого живота является редким проявлением и может быть вызвана разрывом стенки кисты, внутренним кровотечением или перекрутом кисты [6].

К основным *осложнениям* заболевания относятся кровотечение из стенки кисты в ее полость, нагноение кисты, разрыв кисты, механическая желтуха, формирование печеночной недостаточности, малигнизация опухоли, экзоорганическая обструкция выходного отдела желудка, сдавление нижней полой вены, асцит. При длительном течении заболевания возможно злокачественное перерождение цистаденомы печени в цистаденокарциному (по некоторым данным, частота таких случаев составляет до 30%) с дальнейшим стремительным ростом и летальным исходом. Учитывая злокачественный потенциал цистаденомы, своевременная диагностика и радикальное хирургическое вмешательство — это предпочтительная тактика, что отличает цистаденому от ряда распространенных доброкачественных образований печени, таких как очаговая нодулярная гиперплазия, аденома и гемангиома, где возможно длительное динамическое наблюдение [7].

**Диагностика.** Лабораторные тесты позволяют получить общее представление о функции печени, но выявляемые отклонения неспецифичны для цистаденомы. Признаки цитолиза, холестаза, нарушения белково-синтетической функции печени зависят от размеров, локализации и количества опухолевых узлов, а также от степени нарушения магистрального кровотока и оттока желчи. Цистаденомы часто выявляются случайно во время обычного осмотра или в процессе исследования такими методами, как УЗИ или КТ [8].

При УЗИ цистаденомы печени визуализируются в виде анэхогенных образований с внутренними перегородками. Локальные гиперэхогенные включения в пределах опухоли могут быть участками фиброза стенки, внутрикистозными кровоизлияниями или папиллярными разрастаниями. На КТ-снимках опухоль проявляется в виде очагов жидкостной плотности с локальным накоплением контрастного препарата. Часто визуализируются перегородки и пристеночные узлы. Характерными признаками цистаденомы печени, отличающими их от простых кист, являются васкуляризация перегородок внутри кисты, а также наличие папиллярных разрастаний стенок [9].

При проведении МРТ цистаденома выявляется в виде гиперинтенсивных образований на T2-взвешенных изображениях и гипоинтенсивных — на T1-взвешенных изображениях, иногда с перипохолевым понижением интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях.

Методы объективной визуализации (мультифазная контрастная КТ, динамическая контрастная МРТ) позволяют оценить сосудистый профиль объемного образования, выявить типичные для озлокачествления особенности васкуляризации: усиление в артериальную фазу и вымывание в портальную фазу. В отличие от окружающей неизменной

паренхимы печени, которая питается из системы портальной вены, злокачественные опухоли кровоснабжаются преимущественно из системы печеночной артерии, поэтому в типичных случаях они характеризуются диффузным, гетерогенным усилением в артериальную фазу (как при КТ, так и при МРТ) с последующим вымыванием контрастного препарата в венозную и отсроченные фазы, что считается классическим отображением онкопроцесса. Предварительные инструментальные методы визуализации должны сопровождаться биопсией печени, которая может помочь получить важную информацию о природе опухолевого поражения [10, 11].

**Лечение.** Как правило, медикаментозное лечение цистаденомы не проводится. Исключение составляют подготовительный период перед оперативным вмешательством и ярко выраженная симптоматика. Благоприятный прогноз печеночных цистаденом обеспечивает только полная хирургическая резекция образования. Такие способы лечения, как марсупиализация, наложение внутренних или чрескожных дренажей, пункционная алкоголизация, сопряжены с высокой частотой рецидивов заболевания. Операция должна выполняться по типу анатомической резекции, что продиктовано высокой частотой малигнизации цистаденом и развитием рецидивов при сохранении части эпителиальной выстилки кисты [12].

Симптоматическая терапия при цистаденомах печени направлена на снижение проявлений внутриспеченочного холестаза, коррекцию портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности.

Наиболее эффективным средством для лечения холестатических заболеваний является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). УДХК — конкурент токсичных желчных кислот при абсорбции в тонкой кишке, а также на мембране гепатоцитов и холангиоцитов. Считается, что положительное влияние УДХК на течение хронического холестаза прежде всего связано со снижением повреждения холангиоцитов токсичными желчными кислотами (за счет подавления их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке). Кроме того, УДХК стимулирует транспорт желчных кислот и органических анионов в гепатоцитах и холангиоцитах. Она влияет на ряд процессов, связанных с белками-транспортёрами гепатоцита (их транскрипционную регуляцию; включение в апикальную мембрану; фосфорилирование и дефосфорилирование в местах действия), а также воздействует на процессы экзоцитоза (путем активации кальцийзависимой альфа-протеинкиназы) и на экспрессию транспортных систем в билиарном эпителии (бикарбонатный холерез). Собственно цитопротективное действие УДХК при холестазе определяется ее способностью, образуя двойные молекулы, взаимодействующие с липофильными мембранными структурами, встраиваться в клеточную мембрану и тем самым повышать устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ [13].

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени, добавление к УДХК S-аденозил-L-метионина (SAMe) снижает клиническую симптоматику и улучшает биохимические показатели у пациентов с внутриспеченочным холестазом [14]. SAMe представляет собой природное вещество, производное L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты, которое синтезируется в печени. Это вещество воздействует на основные звенья развития и прогрессирования внутриспеченочного холестаза. SAMe участвует в трех наиболее важных метаболических процессах: трансметилировании, транссульфировании и аминопропилировании, — в которых выступает

либо как донор метильной группы, либо как индуктор ферментов. Участие SAMe в процессах сульфатирования, в том числе желчных кислот и таурина, приводит к уменьшению пула токсичных свободных желчных кислот, что улучшает выведение последних из гепатоцитов и способствует их элиминации почками. Участие SAMe в синтезе структурных белков и фосфолипидов обеспечивает стабилизацию мембран клеток и митохондрий, благодаря чему улучшается функционирование транспортных систем. Имеются экспериментальные данные о том, что SAMe уменьшает апоптоз, индуцированный желчными кислотами, хотя и в меньшей степени, чем УДХК. Таким образом, применение лекарственных средств на основе SAMe можно считать, по сути, заместительной терапией дефицита SAMe, который наблюдается у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Немаловажным преимуществом таких препаратов является доказанное наличие противоастенического и антидепрессивного эффектов [15].

Для иллюстрации приведенного обзора продемонстрируем собственное **клиническое наблюдение**.

Пациентка Н., 60 лет, 20.05.2013 обратилась в Медико-санитарную часть ГУП «Водоканал Санкт-Петербурга» с жалобами на рези в животе, тяжесть в правом подреберье. При пальпации живота выявлена увеличенная в размерах за счет правой доли, болезненная, плотная печень, выступающая из-под реберной дуги на 4–5 см.

В анализах крови: функциональные пробы печени, раково-эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин — в пределах референсных значений; СОЭ увеличена до 47 мм/ч.

По данным УЗИ от 06.06.2013: печень увеличена, передне-задний косой размер правой доли — 189 мм; по передней поверхности правой доли печени в S4–5 лоцируется тканевое образование с неровными контурами, гетерогенной структуры, с зонами повышенной и пониженной эхогенности, размерами не менее 87 × 67 мм; желчный пузырь оттеснен описанным образованием кзади, не напряжен, стенки его уплотнены, контуры ровные, содержимое однородное, конкрементов не содержит.

На КТ органов брюшной полости от 21.06.2013 в S4–5 и умеренно в S6 определено образование с четкими неровными контурами, неоднородной структуры, которое распространялось за границы печени до передней брюшной стенки, оттесняя желудок, двенадцатиперстную кишку, желчный пузырь. Размеры образования — 115 × 75 × 124 мм. Плотность нативно +18–45 НУ, в артериальную фазу плотность образования неоднородно повышалась до +115 НУ, в венозную — до +100 НУ, в отсроченную фазу она составляла +45–60 НУ. В S2 определялся гиподенсный очаг (+50–55 НУ), визуализировавшийся в венозную фазу, размером 9 мм.

Пациентка была направлена на консультацию в городской онкологический центр, где ей провели биопсию печени. Гистологическое заключение: гепатобилиарная цистаденома; по результатам иммуногистохимического исследования — аденома из желчного протока. При ангиографии сосудов печени в VIa–VII сегментах печени выявлено крупное патологическое конгломератное образование со смешанной васкуляризацией размерами 125,2 × 157,0 × 142,5 мм, расположенное кпереди от воротной вены.

Таким образом, пациентке был установлен диагноз цистаденомы печени. Учитывая локализацию и размеры образования, от хирургического лечения было решено воздержаться, рекомендовалось динамическое наблюдение.

13.01.2014 пациентка обратилась для контрольного обследования, активных жалоб на момент обращения

не предъявляла. При биохимическом анализе крови обнаружены признаки внутрипеченочного холестаза: повышение уровня щелочной фосфатазы до 407 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы — до 531 Ед/л. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлен рост образования до 106 × 94 × 99 мм. На серии МРТ брюшной полости от 31.01.2014: печень увеличена в размерах за счет объемного образования неоднородной дольчатой структуры с неровным контуром размером 185 × 170 × 130 мм; образование муфтообразно охватывает желчевыводящие протоки без признаков инвазии и компрессии последних, оттесняет каудально правую почку. Кроме того, во II сегменте печени определялся аналогичный по сигнальным характеристикам очаг размером до 11 мм в диаметре.

Учитывая биохимические признаки внутрипеченочного холестаза, пациентке был рекомендован прием УДХК в дозировке 750 мг/сут.

В связи со значительным ростом образования больная была направлена для выполнения позитронно-эмиссионной томографии. По результатам обследования от 03.03.2014 выявлены признаки метаболически активного объемного образования в печени, злокачественная природа которого представлялась наиболее вероятной. 31.03.2014 была выполнена лапароскопия с биопсией опухоли печени. Гистологическое заключение: билиарная аденома без признаков малигнизации. 10.04.2014 были проведены верхняя мезентерикография, целиакография, селективная ангиография и химиоземболизация. Заключение: ангиографическая картина может соответствовать первичной опухоли печени. Пациентке рекомендован прием тамоксифена.

Результаты контрольной КТ от 12.05.2014: печень увеличена в размерах, деформирована, имеет крупнобугристый контур; паренхима обеих долей печени субтотально (около 70%) заменена объемным мультифокусным образованием размерами 208 × 127 × 185 мм (рост) с неровными бугристыми контурами и неоднородной гиподенсной плотности (рис.). При проведении ангиографии обнаружено, что образование активно, выражено неравномерно, преимущественно по периферии, накапливает контрастное вещество до +130 НУ с сохранением зон отсутствия контрастирования (некрозы).

При осмотре от 10.06.2014 отмечены жалобы на боли в правом подреберье, пожелтение кожи, склер, кожный зуд. Объективно: кожный покров желтушный, обычной влажности, склеры иктеричные; язык обложен желтоватым налетом,

Рис. Компьютерно-томографическая картина гигантской цистаденокарциномы печени.

Фото авторов





влажный; живот не вздут, мягкий, увеличен в размерах за счет гепатомегалии; печень значительно увеличена в размерах, безболезненная, плотная, выступает из-под реберной дуги на 8–10 см; стул периодически гипохолчный. В анализах крови — повышение уровня СА 19-9 до 897 Ед/мл. По данным УЗИ: вся брюшная полость, включая боковые фланки и позадиаточное пространство, заполнена свободной жидкостью с небольшим количеством мелкодисперсной взвеси — асцит; печень увеличена (краниокаудальный размер — 225 мм), деформирована, имеет крупнобугристый контур; паренхима обеих долей печени субтотально (свыше 70%) заменена объемным мультифокусным образованием с неровными бугристыми контурами размерами 218 × 151 × 193 мм; аналогичное по плотностным характеристикам образование визуализируется в S8 (20 × 22 × 22 мм), появилось новое аналогичное образование в S3 (12 × 12 мм).

Дополнительно к УДХК пациентке был рекомендован прием SAME в дозировке 1200 мг/сут. Больная находилась под наблюдением еще в течение года, получала симптоматическую поддерживающую терапию. Летальный исход наступил на фоне тяжелой полиорганной недостаточности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Soares K.C., Arnaoutakis D.J., Kamel I., Anders R., Adams R.B., Bauer T.W. et al. Cystic neoplasms of the liver: biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218(1): 119–28.
2. Simo K.A., Mckillop I.H., Ahrens W.A., Martinie J.B., Jannitti D.A., Sindram D. Invasive biliary mucinous cystic neoplasm: a review. *HPB (Oxford)*. 2012; 14(11): 725–40.
3. Усякий П. В., Кубышкин В. А., Коваленко Ю. А., Калинин Д. В. Кистозные образования печени. *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. 2015; 8: 58–63. [Usyakiy P.V., Kubyshkin V.A., Kovalenko Yu.A., Kalinin D.V. Kistoznye obrazovaniya pecheni. *Khirurgiya. Zhurn. im. N. I. Pirogova*. 2015; 8: 58–63. (in Russian)]
4. Li X., Zhang J.L., Wang Y.H., Song S.W., Wang F.S., Shi R. et al. Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: a single center experience. *Tumori*. 2013; 99(2): 261–5.
5. Усякий П. В., Кубышкин В. А., Вишневецкий В. А., Коваленко Ю. А., Карельская Н. А., Калинин Д. В. и др. Муцинозные кистозные опухоли печени: диагностика и хирургическое лечение. *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова*. 2016; 10: 27–40. [Usyakiy P.V., Kubyshkin V.A., Vishnevskii V.A., Kovalenko Yu.A., Karel'skaya N.A., Kalinin D.V. i dr. Mutsinoznye kistoznye opukhli pecheni: diagnostika i khirurgicheskoe lechenie. *Khirurgiya. Zhurn. im. N. I. Pirogova*. 2016; 10: 27–40. (in Russian)]
6. Arnaoutakis D.J., Kim Y., Pulitano C., Zaydfudim V., Squires M.H., Kobayashi D. et al. Management of biliary cystic tumors: a multi-institutional analysis of a rare liver tumor. *Ann. Surg.* 2015; 261(2): 361–7.
7. Chen Y.W., Li C.H., Liu Z., Dong J.H., Zhang W.Z., Jiang K. Surgical management of biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver. *Genet. Mol. Res.* 2014; 13(3): 6383–90.
8. Маев И. В., Дичева Д. Т., Жиляев Е. В., Березутская О. Е., Биткова Е. Н. Трудности диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. *Consilium Medicum*. 2010; 8: 63–6. [Maev I.V., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V., Berezutskaya O.E., Bitkova E.N. Trudnosti diagnostiki gepatototsellyulyarnoi kartsinomy. *Consilium Medicum*. 2010; 8: 63–6. (in Russian)]
9. Banerjee A., Shah S.R., Singh A., Joshi A., Desai D. Rare biliary cystic tumors: a case series of biliary cystadenomas and cystadenocarcinoma. *Ann. Hepatol.* 2016; 15(3): 448–52.
10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени и внепеченочных желчных протоков. Ассоциация онкологов России. URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/33.pdf> (дата обращения — 22.09.2017). [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh rakom pecheni i vnepechenochnykh zhelchnykh protokov. Assotsiatsiya onkologov Rossii. URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/33.pdf> (data obrashcheniya — 22.09.2017). (in Russian)]
11. Sang X., Sun Y., Mao Y., Yang H., Xu H., Zhong S. et al. Hepatobiliary cystadenomas and cystadenocarcinomas: a report of 33 cases. *Liver Int.* 2011; 31(9): 1337–44.
12. Смолькина А. В., Манучаров А. А., Баринов Д. В. Лечебно-диагностический алгоритм для больных с непаразитарными кистами печени. *Мед. альманах*. 2012; 1 (4): 3–45. [Smol'kina A.V., Manucharov A.A., Barinov D.V. Lechebno-diagnosticheskii algoritm dlya bol'nykh s neparazitarnymi kistami pecheni. *Med. al'manakh*. 2012; 1(4): 3–45. (in Russian)]
13. Махов В. М., Володина Т. В., Панферов А. С., Турко Т. В. Полинозологический эффект урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). *Мед. совет*. 2016; 14: 62–7. [Makhov V.M., Volodina T.V., Panferov A.S., Turko T.V. Polinozologicheskii effekt ursodezoksikholevoi kisloty (UDKhK). *Med. sovet*. 2016; 14: 62–7. (in Russian)]
14. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 2: 41–57. [Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po diagnostike i lecheniyu kholestaza. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015; 2: 41–57. (in Russian)]
15. Птицина С. Н. Уникальная роль адеметионина в метаболизме клетки и его фармакологический потенциал. *Фарматека*. 2010; 20 (213): 26–34. [Ptitsina S.N. Unikal'naya rol' ademetonina v metabolizme kletki i ego farmakologicheskii potentsial. *Farmateka*. 2010; 20(213): 26–34. (in Russian)]



# Эндотоксины, аммиак, жировая болезнь и фиброз печени

С. С. Вялов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

**Цель обзора:** обобщение новых данных в области патогенеза болезней печени и результатов клинических исследований, а также выработка практического алгоритма коррекции гипераммониемии при болезнях печени.

**Основные положения.** В патогенезе заболеваний печени токсическое действие аммиака на звездчатые клетки рассматривают как один из фундаментальных патогенетических процессов фиброза и печеночного континуума в целом. Ключевое значение в патогенезе астенического синдрома при жировой болезни печени и энцефалопатии при фиброзе и циррозе печени имеет гипераммониемия.

**Заключение.** Оптимальным способом лечения гипераммониемии (вариант патогенетической терапии болезней печени) служит курсовое применение L-орнитин-L-аспартата с целью уменьшения активации звездчатых клеток. Необходима рутинная скрининговая диагностика астенического синдрома, минимальной или латентной энцефалопатии в реальной практике с помощью оценки клинической картины и теста связи чисел.

**Ключевые слова:** аммиак, гипераммониемия, энцефалопатия, астенический синдром, жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, L-орнитин-L-аспартат.

**Для цитирования:** Вялов С. С. Эндотоксины, аммиак, жировая болезнь и фиброз печени // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 18–24.



# Endotoxins, Ammonia, Fatty Liver, and Hepatic Fibrosis

S. S. Vyalov

People's Friendship University of Russia, Moscow

**Objective of the Review:** To summarise new information regarding hepatic diseases pathogenesis and clinical study results, and also to develop a practical algorithm for hyperammonemia correction in hepatic diseases.

**Key Points:** In hepatic diseases pathogenesis, toxic effect from ammonia over star cells is seen as one of the fundamental pathogenic processes of fibrosis and hepatic continuum in general. The key role in asthenia pathogenesis in case of fatty liver disease and encephalopathy accompanying fibrosis and cirrhosis is played by hyperammonemia.

**Conclusion:** The optimal way to manage hyperammonemia (a method of pathogenic therapy for hepatic diseases) is a course of L-ornithine-L-aspartate in order to reduce star cells activation. A routine screening for asthenia and minimal or latent encephalopathy using clinical evaluation and a number connection test is a mandatory procedure.

**Keywords:** ammonia, hyperammonemia, encephalopathy, asthenia, nonalcoholic fatty liver disease.

**For reference:** Vyalov S. S. Endotoxins, Ammonia, Fatty Liver, and Hepatic Fibrosis. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 18–24.

В последние годы среди пациентов растет популярность различных немедицинских процедур и программ с загадочным названием «детокс». Медицинская эффективность данных манипуляций не доказана, и они способствуют искаженной интерпретации терминов «интоксикация» и «токсическое воздействие» на печень и организм в целом. С научной и практической точки зрения представляется крайне важным правильное понимание патофизиологии основных эндогенных токсических реакций в организме и их места в развитии болезни печени.

**Цель обзора:** обобщение современных данных в области патогенеза болезней печени, в том числе сведений о влиянии гипераммониемии на жировую болезнь печени, а также результатов клинических исследований в этом направлении и выработка практического алгоритма коррекции гипераммониемии при болезнях печени.

## ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И ДЕТОКСИКАЦИЯ В ГЕПАТОЦИТАХ

Одним из основных эндогенных токсических метаболитов в организме является аммиак, образующийся главным образом в результате дезаминирования аминокислот в печени. Существуют и другие, менее значимые, пути образования

аммиака: его синтез уреазоположительной микрофлорой кишечника, образование в мышечной ткани при физической нагрузке, распад глутамин в тонкой кишке и абсорбция аммония в почках при гипокалиемии.

Детоксикация соединений аммиака происходит преимущественно путем его связывания в орнитиновом цикле в митохондриях перипортальных гепатоцитов. Поскольку основное количество аммиака обезвреживается в печени, то при болезнях печени в первую очередь нарушаются именно процессы детоксикации, снижается активность орнитинового цикла. В свою очередь, это приводит к повышению концентрации аммония в крови и его дальнейшему накоплению. При легкой выраженности нарушения детоксикации развивается минимальная энцефалопатия, при дальнейшем его нарастании — последовательно выраженная энцефалопатия, дезориентация, атаксия и печеночная кома.

## ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Сегодня известно множество заболеваний печени с общим патогенезом. Вне зависимости от этиологического фактора после первичного поражения печени развивается каскад последовательных изменений, объединенных понятием «печеночного континуума» и приводящих к активации

звездчатых клеток, выделению провоспалительных веществ, формированию фиброза и цирроза печени. При этом фиброз признан главным этиологически независимым путем прогрессирования хронических болезней печени. Безусловно, наша задача состоит в определении основной причины и механизма повреждения данного органа.

В реальной практике невозможно отрицать комплексное действие на печень одновременно нескольких этиологических факторов, например сочетания жирового и алкогольного повреждения печени, жирового и лекарственного поражения печени у коморбидных больных. Именно поэтому в клинической практике мы встречаемся с жировой болезнью печени смешанного генеза. В такой ситуации на первое место выходят понимание патогенеза заболевания и выбор патогенетической терапии.

При детальном рассмотрении патогенеза хронических заболеваний печени основным звеном в развитии воспаления и фиброза оказывается активация звездчатых клеток. Следует подчеркнуть независимость патогенетической роли этого процесса от способа и механизма активации (влияние алкоголя, вируса или лекарственного средства, наличие холестаза или жировой болезни).

Активация звездчатых клеток приводит к их дифференцировке в миофибробластоподобные клетки с провоспалительными и фиброгенными свойствами, нарушению архитектуры пространства Диссе, выделению регулирующих веществ, что способствует стенозированию синусоидов и развитию внутрипротоковой гипертензии с переходом в конечном счете в портальную гипертензию. Повреждение гепатоцитов запускает процессы образования коллагена, вызывая его избыточное внеклеточное отложение, нарушение кровотока, ишемию и некроз гепатоцитов. Клинически на этой стадии определяется цитолиз, при УЗИ обнаруживаются диффузные изменения структуры печени.

### НОВОЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ: ЗВЕЗДЧАТЫЕ КЛЕТКИ И АММОНИЙ

Звездчатые клетки жизненно важны для реализации функций печени и реакций ее ткани на повреждение. Исследования подтверждают центральную роль звездчатых клеток в патогенезе фиброза, цитолиза, печеночной энцефалопатии и портальной гипертензии [1]. Сообщают о принципиально новом значении аммиака в патогенезе фиброза и хронического воспаления в печени.

В журнале European Association for the Study of the Liver впервые опубликованы результаты исследования, показавшие, что аммиак вызывает негативные морфологические и функциональные изменения в звездчатых клетках печени. Аммиак дозозависимо снижает клеточную пролиферацию и метаболизм в звездчатых клетках; увеличение концентрации аммиака и времени его воздействия напрямую влияет на экспрессию маркеров клеточного стресса. По данным авторов, аммиак в повышенной концентрации приобретает выраженный профиброгенный и провоспалительный потенциал, вызывая значительные морфологические изменения. Уменьшение концентрации аммиака напрямую коррелировало со снижением портального давления [2].

Таким образом, все многообразие повреждений, вызванных действием аммиака в печени, связано с активацией, снижением метаболизма и пролиферации звездчатых клеток, активацией их профиброгенного и провоспалительного профиля, а также с нарушением внутрипеченочной гемоди-

намики, нарастанием внутрипеченочного портального давления, стимуляцией эндоретикулярного стресса и образования активных форм кислорода. Наряду с процессами цитолиза и холестаза, в патогенезе поражения печени, приводящего к прогрессирующему заболеванию, необходимо отметить гипераммониемию.

Медикаментозное снижение уровня аммиака орнитинном дезактивирует звездчатые клетки печени и снижает портальное давление. Ряд ранних исследований доказали эффективность орнитин-аспартата в уменьшении концентрации аммиака у пациентов с печеночной энцефалопатией [3, 4].

Однако сегодня речь идет о повышении содержания аммиака, не приводящем к энцефалопатии, но активирующем звездчатые клетки печени, то есть запускаящем каскад патогенетических процессов фиброза и цитолиза. Следовательно, необходимо рассматривать энцефалопатию как крайний вариант выраженности эндогенной интоксикации аммиаком, при котором первичное поражение печени уже имеет место. Пациентов с фиброзом любой степени и цитолизом следует считать кандидатами на терапию орнитин-аспартатом для уменьшения эндогенной интоксикации аммиаком. При этом первичная цель снижения содержания аммония состоит в уменьшении повреждения печени, в то время как коррекция астенического синдрома является вторичной задачей [2, 5].

### АСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МИНИМАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Классическим проявлением болезней печени служит астенический синдром. По определению, это состояние хронической усталости, повышенной утомляемости с неустойчивым настроением, ухудшением самоконтроля, нетерпеливостью и сложностью концентрации внимания. Очевидно не прямое, а опосредованное воздействие воспалительного процесса в печеночной ткани на состояние нервной системы, связанное с эндогенной интоксикацией и действием аммиака как основного эндотоксина и нейротоксина [6]. Развитие диагностических методов за последние годы позволило определять концентрацию аммония в сыворотке крови в корреляции с клиническими проявлениями печеночной энцефалопатии. Это привело к выделению самостоятельных форм латентной энцефалопатии и минимальной энцефалопатии. В клинической практике для выявления печеночной энцефалопатии применимы опросники и метод вызванных потенциалов головного мозга. Для диагностики энцефалопатии валидирован и несложный тест связи чисел, когда пациент на листе бумаги последовательно соединяет линией числа от 1 до 25. Для интерпретации результата оценивают время выполнения теста (рис. 1).

Основные симптомы латентной печеночной энцефалопатии включают слабость, усталость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности и концентрации внимания, раздражительность, замедление реакции, увеличение времени выполнения обычных рабочих задач, рассеянность, замедление счета чисел. При этом у пациентов с минимальной печеночной энцефалопатией риск развития тяжелой энцефалопатии, требующей госпитализации, выше, чем у больных циррозом без минимальной печеночной энцефалопатии [7].

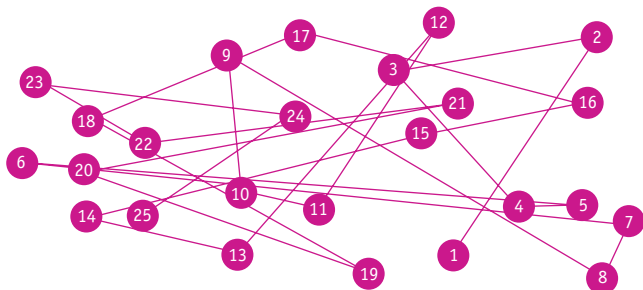
Таким образом, астенический синдром как клиническая форма проявления латентной или минимальной печеночной энцефалопатии может стать целью терапии у многих пациентов с патологией печени [5].



Рис. 1. Тест связи чисел.

Примечание. Интерпретация результата

Время, с	Баллы	Стадия энцефалопатии
≤ 40	0	нет
41–60	1	0–1
61–90	2	1–2
91–120	3	2
> 120	4	2–3



### ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Развитие энцефалопатии, этиологически связанной с заболеванием печени, реализуется вследствие гипераммониемии и токсического действия аммиака. Аммоний играет роль в ингибировании нейротрансмиссии, опосредованной ГАМК-рецепторами, в ЦНС и изменении центральной нервной трансмиссии за счет концентраций циркулирующих аминокислот. Это наиболее изученный из всех нейротоксинов [8]. В основе коррекции гипераммониемии лежит терапия L-орнитин-L-аспаратом, эффективность которой доказана множеством исследований.

Гипераммониемия стимулирует захват нейтральных аминокислот клетками мозга, активируя транспортер аминокислот в гематоэнцефалическом барьере. Избыток гиперосмолярного аммония в тканях мозга приводит к задержке жидкости с риском развития отека. Кроме того, обладая прямой нейроэлектрической активностью, аммоний ингибирует возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы. Повышение концентрации аммония нарушает энергетический метаболизм клеток мозга и может приводить к снижению содержания АТФ [9, 10].

Орнитин-аспарат снижает концентрацию аммония в плазме крови посредством усиления метаболизма аммония

в глутамин. Аммоний трансформируется в мочевины в перипортальных гепатоцитах и/или нейтрализуется при синтезе глутамина из глутамата в перивенозных гепатоцитах. У пациентов с патологией печени снижена активность ферментов, участвующих в детоксикации аммония (карбамилфосфат-синтетазы и глутаминсинтетазы), что и приводит к гипераммониемии. Орнитин служит активатором обеих ферментных систем, а орнитин-аспарат усиливает утилизацию аммония гепатоцитами [6, 11–13].

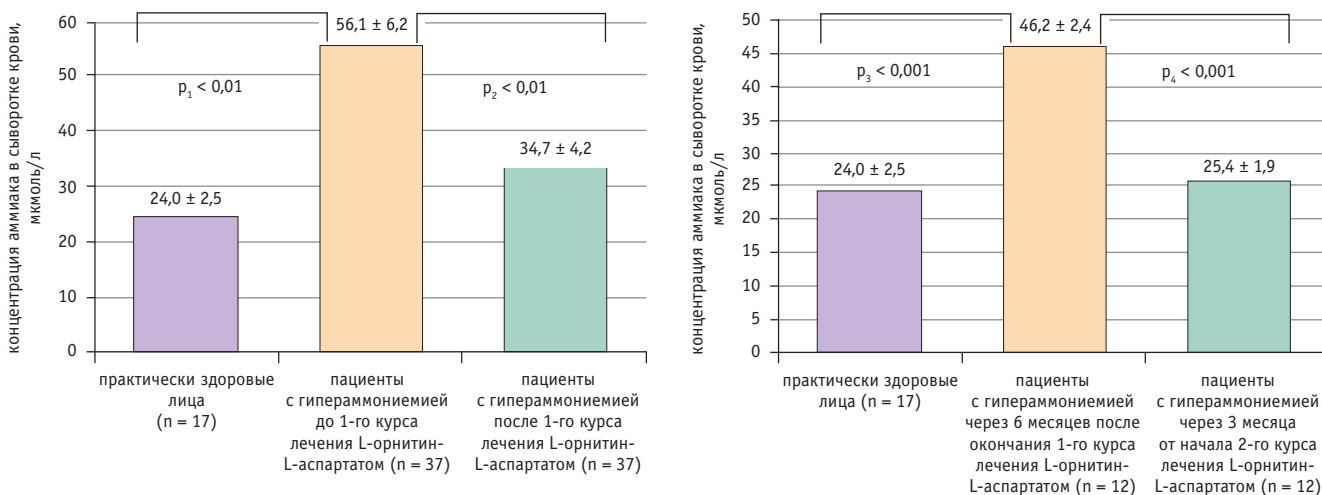
### ВЛИЯНИЕ L-ОРНИТИН-L-АСПАРТАТА НА АММОНИЙ

Поскольку центральную роль в метаболизме аммиака играет печень, то на ранних стадиях заболеваний печени у пациентов отмечают гипераммониемию без клинических проявлений энцефалопатии. Данные исследований подтверждают стимулирующее влияние роста концентрации аммония в сыворотке крови на астроциты и прогрессирование заболевания. Таким образом, формируется порочный круг изменений: повреждение печени приводит к увеличению содержания аммония, а повышение уровня аммония ведет к повреждению печени. При этом первоначальный этиологический фактор уходит на второй план, а наиболее важным становится устранение порочного круга самоподдерживающихся нарушений.

Исследование с участием пациентов с повышенным содержанием аммония в сыворотке крови позволило подтвердить необходимость применения гипоаммониемических средств в терапии хронических заболеваний печени [14]. По полученным данным, для снижения уровня аммония с 56,1 мкмоль/л до 34,7 мкмоль/л эффективен первичный 4-недельный курс орнитин-аспартата в дозе 3 г 3 раза в день. В ходе контроля процесса у 32,4% пациентов при отсутствии этиотропной терапии наблюдали повторное повышение содержания аммония до 46,2 мкмоль/л к 6-му месяцу после окончания первичного курса. У этих больных был предпринят вариант базисной поддерживающей терапии короткими курсами орнитин-аспартата (Гепа-Мерц): в дозе 3 г 3 раза в день по 10 дней каждого месяца. Большинству оказалось достаточно 3-месячного курсового лечения по такой схеме для нормализации уровня аммония (25,4 мкмоль/л) (рис. 2).

Таким образом, различные варианты терапии орнитин-аспаратом эффективно снижают уровень аммиака в крови, что может служить основанием для рекомендации курсового

Рис. 2. Снижение концентрации аммония у пациентов с хроническими заболеваниями печени [14]



лечения пациентам с хроническими заболеваниями печени независимо от этиологии заболевания, а также больным с астеническим синдромом или минимальной энцефалопатией [14, 15].

### ВЛИЯНИЕ L-ОРНИТИН-L-АСПАРТАТА НА ТРАНСАМИНАЗЫ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Гепатопротективные свойства L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) продемонстрированы в крупном многоцентровом исследовании в Германии, г. Магдебург, у большого количества пациентов с хроническими заболеваниями печени разной этиологии [16]. В исследование были включены 1167 пациентов, в том числе 648 человек со стеатогепатитом и 378 с циррозом печени. Изучены различные режимы дозирования препарата (по 12, 9 и 6 г в сутки) и курсы лечения разной продолжительности (30, 60 и 90 дней). При приеме L-орнитин-L-аспартата курсом любой длительности наблюдали выраженную положительную динамику всех показателей, снижение активности трансаминаз на 52–64% от исходного уровня. Терапевтический эффект, хорошо заметный на протяжении первых 30 дней лечения, можно повысить, продлив курс терапии. Степень снижения исходной активности трансаминаз зависит от продолжительности лечения, дозы препарата, приверженности пациента диете и отказа от алкоголя. L-орнитин-L-аспартат более эффективен при жировой болезни печени, чем при хроническом гепатите и циррозе печени (рис. 3) [17–19].

### ПИЩЕВОЙ ГЛУТАМИН, ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И АММОНИЙ

С учетом нововведений пищевой промышленности и добавления в продукты больших количеств глутамата натрия и других производных глутаминовой кислоты как стабилизаторов и усилителей вкуса важен правильный взгляд на процессы метаболизма этой аминокислоты. Свойство глутамин усиливать вкусовые ощущения пищи зачастую вынуждает людей с избыточной массой тела употреблять в пищу продукты, содержащие именно глутамин. Кроме того, пациентам с избыточной массой тела, метаболическим синдромом или жировой болезнью печени необходима коррекция рациона питания, содержащего большое количество насыщенных жирных кислот. Метаболизируясь до короткоцепочечных жирных кислот и меркаптана, они усиливают токсическое действие аммония [20].

Аммоний продуцируется энтероцитами из глутамин и микрофлорой тонкой кишки из азотсодержащих продуктов, откуда через портальную вену поступает напрямую в печень.

Другим источником аммония считают *Helicobacter pylori*, метаболизирующую азот мочевины, однако ее роль до конца не ясна. Неповрежденная печень способна нейтрализовать практически весь поступающий аммоний, превращая его снова в глутамин и не допуская поступления в системный кровоток. Однако избыток глутамата, глутамин-связанного аммония и свободного аммония может нарушать функцию митохондрий звездчатых клеток.

При жировой болезни печени у многих пациентов наблюдают высокий фонный уровень аммония в крови, что становится одним из звеньев патогенеза жировой болезни. Затем избыточный бактериальный рост в кишке, высокое потребление глутамин и жирных кислот, а также нарушение процессов детоксикации аммония при жировой болезни печени приводят к дальнейшему повышению содержания аммония, активации звездчатых клеток и прогрессированию жировой болезни печени до фиброза [21–24].

### НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ [13, 24–27]

Работая в современном мире в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства, стандартами и рекомендациями, важно понимать доказанность схем и эффективности средств лечения. Согласно инструкции, показания к применению препарата L-орнитин-L-аспартата Гепа-Мерц включают хронические заболевания печени, сопровождающиеся печеночной энцефалопатией, а также стеатозы и стеатогепатиты различного генеза. Следует помнить о том, что морфологическая картина алкогольной и жировой болезни печени, ее лекарственных и токсических поражений сопровождается развитием стеатоза, а при повышении активности трансаминаз — стеатогепатита. Кроме того, L-орнитин-L-аспартат внесен в национальные рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, а в рекомендациях European Association for the Study of the Liver и American Gastroenterological Association по фиброзу и циррозу печени, печеночной энцефалопатии и портальной гипертензии он признан обязательным компонентом терапии.

### ПРАКТИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ПОДХОДА К ТЕРАПИИ

Понимая важность гипераммониемии как одного из ведущих и универсальных звеньев патогенеза жировой и алкогольной болезней печени, лекарственных и токсических гепатитов на стадии до развития цирроза, необходимо формировать план

Рис. 3. Динамика активности трансаминаз на фоне терапии L-орнитин-L-аспартатом в группах исследования: А — жировая болезнь печени; Б — цирроз печени; В — хронический гепатит [17].

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

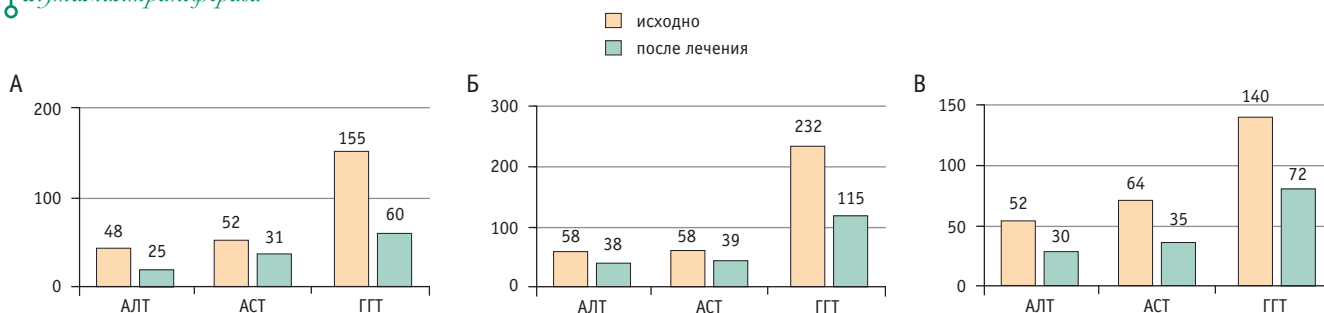
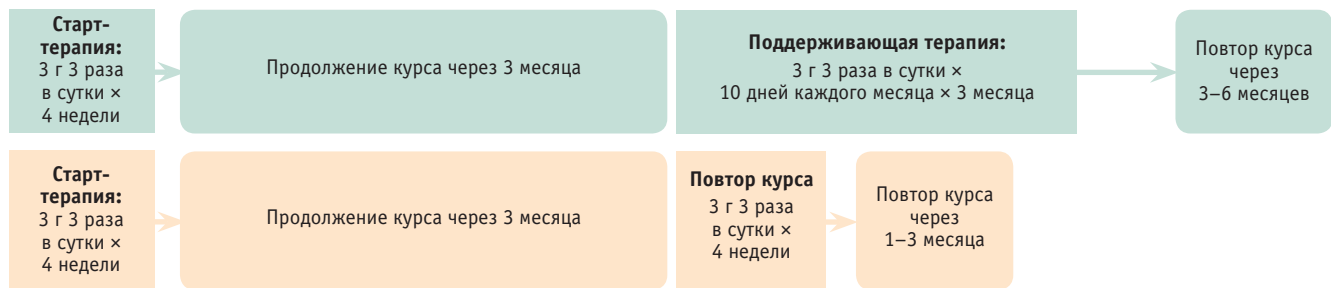


Рис. 4. Схема курсового лечения L-орнитин-L-аспаратом



ведения больного с учетом содержания аммония в сыворотке крови или косвенных признаков астении либо минимальной энцефалопатии.

Из-за высокой лекарственной нагрузки у пациентов с жировой болезнью печени или метаболическим синдромом, а также у коморбидных пациентов предпочтительно курсовое лечение L-орнитин-L-аспаратом. На основании результатов клинических исследований можно рекомендовать начальный 4-недельный курс терапии, затем в течение последующих 6 месяцев в зависимости от динамики клинической картины и лабораторных показателей выбирать кратность и длительность курсов [15].

Исходя из результатов исследований, показан следующий режим приема: 10 дней подряд в течение каждого месяца на протяжении 3–6 месяцев или 10 дней подряд каждого

второго месяца в течение полугода. Возможно использование L-орнитин-L-аспартата в комплексной терапии до нормализации уровня цитолиза с последующим переходом на курсовой прием (рис. 4).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аммоний (аммиак) признан наиболее значимым эндотоксином, влияющим на патогенез заболеваний печени вследствие активации звездчатых клеток, независимо от этиологии заболевания. L-орнитин-L-аспаратат эффективно уменьшает гипераммониемию.

Всем пациентам с хроническими заболеваниями печени необходимы рутинный скрининг астенического синдрома и минимальной (латентной) энцефалопатии, а также коррекция выявленных нарушений.

### ЛИТЕРАТУРА

- Friedman S.L. Hepatic Fibrosis: The consequences of liver disease. In: Schiff's Diseases of the Liver, 11<sup>th</sup> ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2002. 1250 p.
- Jalan R., De Chiara F., Balasubramaniyan V., Andreola F., Khetan V., Malago M. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J. Hepatol.* 2016; 64(4): 823–33.
- Bai M., He C., Yin Z., Niu J., Wang Z., Qi X. et al. Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2014; 40(1): 63–71.
- Staedt U., Leweling H., Gladisch R., Kortsik C., Hagmüller E., Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. *J. Hepatol.* 1993; 19(3): 424–30.
- Голованова Е. В. Эндогенный аммиак как причина «circulus vitiosus» в прогрессирующей болезни печени. *Фарматека.* 2017; 6(339): 81–7. [Golovanova E.V. Endogennyi ammiak kak причина «circulus vitiosus» v progressirovaniy zabolevaniy pecheni. *Farmateka.* 2017; 6(339): 81–7. (in Russian)]
- Ong J.P., Oehler G., Krüger-Jansen C., Lambert-Baumann J., Younossi Z.M. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicenter observational study. *Clin. Drug Investig.* 2011; 31(4): 213–20.
- Patidar K.R., Thacker L.R., Wade J.B., Sterling R.K., Sanyal A.J., Siddiqui M.S. et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(11): 1757–63.
- Aldridge D.R., Tranah E.J., Shawcross D.L. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2015; 5(Suppl. 1): S7–20.
- Hindfelt B., Plum F., Duffy T.E. Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portacaval shunts. *J. Clin. Invest.* 1977; 59(3): 386–96.
- Vogels B.A., van Steynen B., Maas M.A., Jörning G.G., Chamuleau R.A. The effects of ammonia and portal-systemic shunting on brain metabolism, neurotransmission and intracranial hypertension in hyperammonaemia-induced encephalopathy. *J. Hepatol.* 1997; 26(2): 387–95.
- Baja J.S., Pinkerton S.D., Sanyal A.J., Heuman D.M. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2012; 55(4): 1164–71.
- Буеверов А. О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2012; 6: 3–10. [Bueverov A.O. Patogeneticheskie osnovy pechenochnoi entsefalopatii: fokus na ammiak. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2012; 6: 3–10. (in Russian)]
- Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K.D. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014; 60(2): 715–35.
- Агеева Е. А., Алексеенко С. А. Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Эффективная фармакотерапия.* 2007; 5: 12–4. [Ageeva E.A., Alekseenko S.A. Primenenie peroral'noi formy L-ornitina-L-aspartata (LOLA) pri giperammoniemii u patsientov s khronicheskimi zabolevaniyami pecheni na dotsirroticheskoi stadii. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2007; 5: 12–4. (in Russian)]
- Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D., Easley K.A., Karafa M.T., Van Lente F. et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am. J. Med.* 2003; 114(3): 188–93.
- Богомолов П. О., Буеверов А. О., Уварова О. В., Мацевич М. В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (предварительные результаты исследования «SMART РАДАР»). *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013; 5: 3–8. [Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Uvarova O.V., Matsievich M.V. Giperammoniemiya u patsientov s zabolevaniyami pecheni na dotsirroticheskoi stadii: vozmozhno li eto? (predvaritel'nye rezultaty issledovaniya «SMART RADAR»). *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2013; 5: 3–8. (in Russian)]

17. Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2008; 2: 59–67. [Gryungraiff K., Lambert-Baumann I. Effektivnost' granul L-ornitin-L-aspartata pri lechenii khronicheskikh zaboлевanii pecheni. *Suchasna gastroenterologiya*. 2008; 2: 59–67. (in Russian)]
18. Бурков С. Г., Арутюнов А. Г., Годунова С. А., Гурова Н. Ю., Егорова Н. В., Должикова Т. А. и др. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2010; 12(8): 43–7. [Burkov S.G., Arutyunov A.G., Godunova S.A., Gurova N.Yu., Egorova N.V., Dolzhikova T.A. i dr. Effektivnost' granul L-ornitin-L-aspartata v lechenii nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. *Consilium Medicum*. 2010; 12(8): 43–7. (in Russian)]
19. Осипенко М. Ф., Редькина А. В., Бикбулатова Е. А., Моисеенко Е. Е., Скалинская М. А., Казакова Е. А. Оценка эффективности L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита. *Consilium Medicum*. Прил. *Гастроэнтерология*. 2010; 1: 35–8. [Osipenko M.F., Red'kina A.V., Bikbulatova E.A., Moiseenko E.E., Skalinskaya M.A., Kazakova E.A. Otsenka effektivnosti L-ornitin-L-aspartata v kompleksnom lechenii nealkogol'nogo steatogepatita. *Consilium Medicum*. Прил. *Gastroenterologiya*. 2010; 1: 35–8. (in Russian)]
20. Zieve L., Doizaki W.M., Zieve J. Synergism between mercaptan and ammonia or fatty acids in the production of coma: a possible role for mercaptan in the pathogenesis of hepatic coma. *J. Lab. Clin. Med.* 1974; 83(1): 16–28.
21. Ермолова Т. В., Яковлева Д. М. Эффективность применения L-орнитин-L-аспартата у больных стеатогепатитом. *Соврем. гастроэнтерология и гепатология*. 2012; 1: 22–6. [Ermolova T.V., Yakovleva D.M. Effektivnost' primeneniya L-ornitin-L-aspartata u bol'nykh steatogepatitom. *Sovrem. gastroenterologiya i gepatologiya*. 2012; 1: 22–6. (in Russian)]
22. Albrecht J., Norenberg M D. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*. 2006; 44(4): 788–94.
23. Sawhney R., Jalan R. Liver: the gut is a key target of therapy in hepatic encephalopathy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12(1): 7–8.
24. European Association for the Study of the Liver. *EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. *J. Hepatol.* 2010; 53(3): 397–417.
25. Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A., Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017; 65(1): 310–35.
26. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Федосьина Е. А., Бессонова Е. Н., Пирогова И. Ю. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени. Лечение осложненной цирроза печени. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2016; 26(4): 71–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedos'ina E.A., Bessonova E.N., Pirogova I.Yu. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni. Lechenie oslozhnenii tsirroza pecheni. *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2016; 26(4): 71–102. (in Russian)]
27. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Селиверстов П. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 2(138): 22–37. [Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V., Seliverstov P.V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: klinika, diagnostika, lechenie (rekomendatsii dlya terapevtov, 2-ya versiya). Rekomendatsii Nauchnogo obshchestva gastroenterologov Rossii i Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 2(138): 22–37. (in Russian)] ■



# Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Краснодаре

Л. Н. Елисеева, Е. В. Болотова

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар



Оригинальная  
статья

**Цель исследования:** оценка распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена г. Краснодара, имеющих клинические признаки, подозрительные в отношении жирового поражения печени неалкогольной этиологии; определение наиболее значимых факторов риска (ФР) НАЖБП.

**Дизайн:** эпидемиологическое наблюдательное перекрестное многоцентровое исследование в рамках многоцентрового исследования DIREG 2.

**Материалы и методы.** Работа проведена на базах лечебных учреждений амбулаторно-поликлинического звена г. Краснодара. Исследователями стали 55 квалифицированных специалистов (терапевтов и гастроэнтерологов). Согласно критериям включения/не-включения (наличие/отсутствие ФР), обследованы 3255 пациентов. Эпидемиологические данные получены в ходе двух визитов пациентов в исследовательские центры.

**Результаты.** ФР НАЖБП в популяции г. Краснодара зарегистрированы у 90,6% пациентов. Как среди мужчин, так и среди женщин ведущим ФР являлся индекс массы тела  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>, лидирующие позиции у лиц обоего пола также занимали артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром.

Общая распространенность НАЖБП среди обследованных с подозрением на НАЖБП составила 51,78%, соотношение цирротических и нецирротических форм неалкогольных заболеваний печени в изучаемой скринированной популяции — 1 : 72,6 (1,4% и 98,6% соответственно).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой распространенности НАЖБП в г. Краснодаре. Особое внимание к ФР НАЖБП позволит увеличить эффективность скрининговых обследований, сэкономить человеческие и материальные ресурсы здравоохранения, индивидуализировать назначение гепатопротективной терапии.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, амбулаторная практика, распространенность.

**Для цитирования:** Елисеева Л. Н., Болотова Е. В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Краснодаре // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 25–29.

## Incidence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Outpatient Patients in Krasnodar

L. N. Eliseeva, E. V. Bolotova

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar



Original  
Paper

**Study Objective:** To assess the incidence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in outpatient patients in Krasnodar with clinical signs of suspected fatty liver disease caused by reasons other than alcohol addiction; to identify the most important risk factors (RF) of NAFLD.

**Study Design:** Epidemiological observational cross-over multi-centre study within the scope of DIREG 2 multi-centre study.

**Materials and Methods:** The work was performed in outpatient clinics in Krasnodar. Researchers were 55 qualified medical experts (GPs and gastroenterologists). The study included 3,255 patients who were screened for criteria of inclusion/ exclusion (presence/ absence of RFs). Epidemiological data were obtained during two visits of patients to the study centres.

**Study Results:** NAFLD risk factors in the population of Krasnodar were observed in 90.6% of patients. Both in male and female population the main RF is BMI of  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>; besides the leading role in both sex groups was assigned to arterial hypertension, hypertriglyceridemia, type 2 diabetes mellitus, and metabolic syndrome.

The overall NAFLD incidence in patients with suspected NAFLD was 51.78%; the ratio of cirrhotic and non-cirrhotic forms of nonalcoholic hepatic diseases in the studied and screened population is 1 : 72.6 (1.4% and 98.6%, respectively).

**Conclusion:** The results of the study show high incidence of NAFLD in Krasnodar. Special attention paid to NAFLD RFs will allow enhancing the efficiency of screening, saving human and material resources in health care, and individualising hepatoprotective prescriptions.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, outpatient assistance, incidence.

**For reference:** Eliseeva L. N., Bolotova E. V. Incidence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Outpatient Patients in Krasnodar. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 25–29.

В последние годы пристальное внимание клиницистов привлекает проблема коморбидности. Одним из наименее изученных состояний, изменяющим течение многих нозологических форм, является жировое повреждение печени, широко сейчас распространенное. За последние несколько десятков лет частота встречаемости неалкоголь-

ной жировой болезни печени (НАЖБП) удвоилась, в то время как уровень заболеваемости другими хроническими болезнями печени остался прежним или снизился [1]. До 2007 г. не было подтвержденных данных о распространенности этого заболевания в российской популяции. Проведенное в 2007 г. крупномасштабное (в 228 центрах России)

Болотова Елена Валентиновна — профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 350065, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: bolotowa\_e@mail.ru  
Елисеева Людмила Николаевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350065, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: yeliseyeva@mail.ru

клинико-эпидемиологическое исследование DIREG 1 показало, что НАЖБП в Российской Федерации встречается у 27% амбулаторных пациентов, обращающихся к терапевтам поликлиник [2, 3]. Анализ региональных особенностей распространенности НАЖБП установил значительные различия между регионами России. Так, самой низкой она оказалась в южных регионах европейской части России (19,6%), самой высокой — в Сибири (31,6%) [4, 5].

В настоящее время накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о связи НАЖБП с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ожирением, гипертонической болезнью, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, колоректальным раком, метаболическими заболеваниями, недостаточностью витамина D [6]. Известно также, что данная патология связана с ростом затрат на здравоохранение и увеличением использования его ресурсов [7].

Вышеизложенное обосновывает необходимость мониторинга распространенности НАЖБП в популяции в целом и среди населения различных регионов с целью экономического и социального прогнозирования. В указанном аспекте необычайно интересны результаты второго эпидемиологического исследования — DIREG 2 (результаты опубликованы в 2015 г.), согласно которым доля пациентов с НАЖБП в среднем по России увеличилась с 27% до 37,3% [2, 8]. Вместе с тем особое внимание данное исследование привлекает тем, что в него включали пациентов с подозрением на диагноз НАЖБП — имеющих ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), дислипидемию, метаболический синдром, артериальную гипертензию (АГ), отклонения от нормы уровня холестерина [2]. Следовательно, анализ результатов исследования в группе с подозрением на НАЖБП должен ответить на вопрос о значимости указанных клинических признаков при скрининговой диагностике НАЖБП и, соответственно, при ускоренном отборе пациентов для углубленного обследования. Знание существенных факторов риска (ФР) НАЖБП призвано повысить качество ее диагностики в реальной клинической практике и помочь сформировать группы пациентов для обоснованных медикаментозных вмешательств.

**Цель исследования:** оценка распространенности НАЖБП среди пациентов амбулаторной практики, имеющих клинические признаки, подозрительные в отношении жирового поражения печени неалкогольной этиологии; определение наиболее значимых ФР НАЖБП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базах лечебных учреждений амбулаторно-поликлинического звена г. Краснодара за период с 9 сентября 2013 г. по 30 июня 2014 г. Исследователями стали 55 квалифицированных специалистов (терапевтов и гастроэнтерологов).

В рамках исследования была предусмотрена оценка распространенности НАЖБП в различных возрастных подгруппах с ранжированием значимости ФР по их частоте в общей популяции, у пациентов с НАЖБП в целом и в каждой возрастной подгруппе. Анализировалось соотношение количества случаев нецирротических стадий заболевания — неалкогольного стеатоза (НАС) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) — и цирроза печени, а также соотношение НАС и НАСГ среди пациентов с НАЖБП.

DIREG 2 классифицировано как эпидемиологическое наблюдательное одномоментное многоцентровое исследование [8]. Данные DIREG 2 о распространенности НАЖБП у амбулаторных пациентов в Российской Федерации сравни-

вались с результатами, полученными в рамках этого исследования в г. Краснодаре.

Нами обследовано 3255 пациентов с подозрением на НАЖБП. В половозрастной структуре пациентов с подозрением на НАЖБП преобладали женщины (n = 2102), большинство из них (30,1%) были в возрасте 60–69 лет. Среди мужчин (n = 1153) также преобладали лица этого возраста (25,1%) (рис. 1).

В соответствии с протоколом исследования DIREG 2 обрабатываемые данные регистрировались по результатам двух рутинных визитов к специалистам в течение одного месяца [8]. При первом визите врач получал исходную информацию о пациенте. При подозрении на НАЖБП или обнаружении сведений, подтверждающих диагноз, пациента направляли на второй визит (включался в исследование). Целью второго посещения специалиста являлся сбор дополнительной информации об исследуемом, необходимой для постановки окончательного диагноза.

Все специалисты, участвовавшие в данной работе, следовали определенному последовательному алгоритму, четкое выполнение которого позволяло минимизировать возможность постановки неточного диагноза.

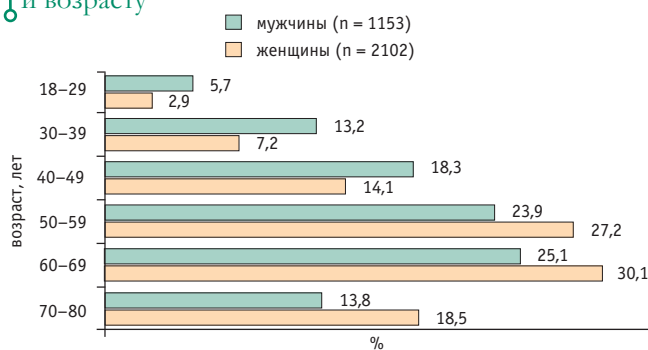
На первом визите врачи тщательно собирали анамнез настоящего заболевания и жизни пациента. Полученные данные позволяли исключить из исследования лиц с алкогольной болезнью печени (или приемом алкоголя в среднесуточной дозе  $\geq 40$  мг для мужчин и  $\geq 20$  мг для женщин); вирусным или аутоиммунным гепатитом, токсическим поражением печени и наследственными заболеваниями печени в анамнезе, циррозом печени (телеангиоэктазиями, иктеричностью склер, пальмарной эритемой, «порхающим» тремором, гепатомегалией или спленомегалией).

Исследовали активность АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), протромбиновое время, уровни глюкозы, холестерина, триглицеридов, количество тромбоцитов. Врачи-специалисты, анализируя первичную медицинскую документацию, обращали внимание на наличие гепато- и спленомегалии, признаков расширения воротной и селезеночной вен, патологических изменений в структуре паренхимы печени по данным УЗИ, гистологических признаков НАЖБП, выявленных при чрескожной биопсии печени, изменений исследуемых при эластографии признаков или исследуемых лабораторных показателей.

Когда контингент лиц с подозрением на НАЖБП был сформирован, у каждого из них при включении в исследование были произведены:

- повторная оценка показателей биохимического анализа крови через один месяц (предполагаемый срок проведения анализа с учетом правил амбулаторной

Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту



практики) при отклонениях от нормы, найденных специалистом в документах;

- определение уровней билирубина, альбумина,  $\gamma$ -глобулина, сывороточного железа, активности щелочной фосфатазы (ЩФ); протромбинового времени;
- детализация информации о режиме приема алкоголя в случае его изменения.

Наличие у пациента не менее двух печеночных стигм (телеангиоэктазий, иктеричности склер, пальмарной эритемы, «хлопающего» тремора, гепатомегалии или спленомегалии), а также обнаружение, по данным УЗИ, увеличения диаметра воротной вены более 12 мм или неоднородной структуры печени служили сигналом для отнесения пациента к группе с подозрением на цирроз печени ( $n = 23$ ).

В тех случаях, когда диагноз цирроза печени был исключен, но по результатам двух лабораторных исследований, проведенных с интервалом в один месяц, отмечалось превышение допустимых границ активности печеночных ферментов (АЛТ/АСТ и/или ГГТ) в  $\geq 1,5$  раза и по данным УЗИ имели место признаки стеатоза, пациентам устанавливался диагноз НАСГ ( $n = 1280$ ).

Когда врачам не удавалось выявить по результатам двух последовательных биохимических анализов крови повышение уровней трансаминаз или других патогномичных показателей, но обнаруживались ультрасонографические признаки стеатоза, больные включались в группу НАС ( $n = 390$ ).

Пациенты с НАСГ и НАС составляли группу с неалкогольной формой нецирротической жировой болезни печени (НАНЖБП).

При обнаружении в результатах биохимических анализов крови уменьшения отношения ЩФ/АЛТ менее 3 и превышения в 1,5 раза допустимого уровня  $\gamma$ -глобулина пациенты с подтвержденными диагнозами классифицировались как группа с подозрением на аутоиммунный гепатит и направлялись для верификации диагноза к гепатологу. После консультации больные предоставляли заключение направившим их специалистам (врачам общей практики, терапевтам, гастроэнтерологам).

Консультация и заключение гепатолога также требовались в случаях обнаружения у лиц с диагнозами НАС, НАСГ и цирроза печени (с циррозом) повышения уровня сывороточного железа и патологической пигментации, так как именно эти признаки позволяли заподозрить гемохроматоз (болезнь Вильсона — Коновалова). Ввиду того что в рутинной практике отсутствуют специфические тесты, позволяющие произвести точную диагностику болезни Вильсона — Коновалова, исследователи ограничивались лишь фактом постановки диагноза.

Для уточнения диагноза и назначения адекватной терапии вне рамок данного исследования пациентам с подозрением на гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) назначались дополнительные диагностические процедуры: КТ и чрескожная биопсия печени.

Согласно протоколу исследования DIREG 2, все статистические методы носили описательный характер. Статистическая значимость исследования составляла 5% ( $p = 0,05$ ). Выбор статистического критерия оценки зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Анализ нормально распределенных величин проводили с помощью параметрических методов (дисперсионного анализа,  $t$ -критерия Стьюдента), в остальных случаях использовали непараметрические методы (критерий Вилкоксона — Манна — Уитни). Сравнительный анализ качест-

венных переменных проводили с помощью критерия  $\chi^2$  и точного двустороннего критерия Фишера. Для описания количественных признаков представлены средние значения и стандартные ошибки среднего, стандартные отклонения, медиана, 25%-й и 75%-й квартили. Статистический анализ проведен в стандартном пакете статистических программ SAS 9.3 (SAS Institute Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам УЗИ чаще выявлялись неоднородная структура печени (74,0%), неоднородная структура поджелудочной железы (51,8%) и увеличение размеров печени (45,0%). Сравнивая результаты УЗИ больных г. Краснодара с общероссийскими данными, следует отметить статистически значимо более высокую долю НАС — 54,0% против 38,6% в общероссийской популяции ( $p < 0,001$ ). В структуре коморбидной патологии доля АГ составила 56,9%, гиперхолестеринемии — 52,5%, ожирения — 50,3%, гипертриглицеридемии — 29,1%, метаболического синдрома — 25,7%.

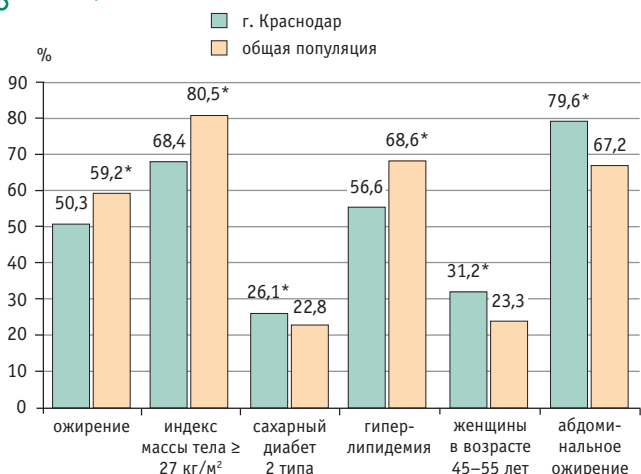
В большинстве случаев (94,6%) при физикальном обследовании врачам не удавалось найти печеночные стигмы, а при перкуссии и пальпации лишь у 4,7% больных были определены гепатомегалия или спленомегалия.

ФР НАЖБП в популяции г. Краснодара зарегистрированы у 90,6% пациентов, что также отражает основную идею исследования — включение пациентов с подозрением на наличие НАЖБП (наличие ФР, выявленных в исследовании DIREG 1). Распространенность абдоминального ожирения, диагностированного по объему талии и в соответствии с рекомендациями International Diabetes Federation (2005) (79,6%), и СД2 (26,1%) в нашем исследовании была статистически значимо выше общероссийских результатов ( $p < 0,0001$ ). При этом ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>, гиперлипидемия и ожирение встречались соответственно у 68,4%, 56,6% и 50,3% пациентов. Полученные данные согласуются с результатами субисследования DIREG 1, показавшими значимо менее выраженные признаки ожирения и дислипидемии в Южном федеральном округе по сравнению с общероссийскими данными [4, 9, 10] (рис. 2).

Как среди мужчин, так и среди женщин ведущим ФР развития НАЖБП являлся ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>. Среди ФР лидирующие

Рис. 2. Распространенность факторов риска неалкогольной жировой болезни печени в г. Краснодаре в сравнении с общероссийской популяцией, %.

\*  $P < 0,05$



позиции у лиц обоего пола также занимали АГ, гипертриглицеридемия, СД2 и метаболический синдром (табл.).

Наиболее часто встречавшимися ФР при нецирротических формах НАЖБП у женщин были абдоминальное ожирение, ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>, менопауза, АГ и метаболический синдром, а у мужчин — ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>, АГ, абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия и метаболический синдром. Снижение уровней ЛПВП наблюдалось у 54,8% женщин и у 31,5% мужчин с нецирротическими формами НАЖБП. При выявленной общей распространенности НАЖБП (среди лиц с подозрением на НАЖБП) 51,78% (95%-й ДИ: 50,1–53,5%) соотношение цирротических и нецирротических форм неалкогольных заболеваний печени в изучаемой скринированной популяции составило 1 : 72,6 (1,38% и 98,62% соответственно), а соотношение НАСГ и НАС — 1 : 3,27 (23,4% и 76,6% соответственно). Основная тенденция распространенности НАЖБП у женщин 40 лет и старше заключалась в прогрессивном увеличении с возрастом от 42,8% в 40 лет до 77,9% у пациенток 70–79 лет. НАСГ чаще диагностировали у женщин в возрасте 40–49 лет (12,8%). Распространенность НАЖБП у мужчин с подозрением на НАЖБП была максимальной в возрасте 50–59 лет (54,5%). У мужчин в возрасте 60–69 лет выявлена самая высокая распространенность НАС (38,7%), а у мужчин в возрасте 50–59 лет — НАСГ (17,9%).

Анализ антропометрических данных показал, что и у мужчин, и у женщин с нецирротическими формами НАЖБП отмечаются значимо более высокие показатели массы тела, ИМТ и объема талии по сравнению с пациентами, не имеющими данной патологии. Возраст женщин с НАЖБП был также значимо выше ( $p < 0,001$ ).

Среди пациентов медицинских учреждений г. Краснодара с нецирротическими формами НАЖБП зарегистрированы статистически значимо более высокие уровни триглицеридов и глюкозы по сравнению с лицами, не имеющими НАЖБП. Существенно более низкий уровень холестерина ЛПВП отмечен у женщин с НАЖБП. Кроме того, мужчины

и женщины с нецирротическими формами НАЖБП имели значимо более высокие значения АСТ, АЛТ и ГГТ по сравнению с пациентами без НАЖБП.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ распространенности НАЖБП в г. Краснодаре позволил доказать, что выявленные в исследовании DIREG 1 признаки, ассоциированные с большей частотой развития НАЖБП, актуальны и в настоящее время и позволяют диагностировать жировое поражение печени с большей вероятностью по сравнению с общероссийской популяцией амбулаторных пациентов. Распространенность НАЖБП в изучаемой нами популяции составила 51,78%, существенно выросла по сравнению с 2007 г. и превысила общероссийский показатель более чем на 14% [8, 9]. Полученные данные позволяют подтвердить актуальность таких ФР НАЖБП, как абдоминальное ожирение, АГ, СД2, дислипидемия, метаболический синдром; при их наличии требуется более углубленное обследование пациентов с целью исключения НАЖБП.

В настоящее время накоплено достаточное количество научной информации о связи НАЖБП и ГЦК. Известно, что у 30–40% больных НАСГ заболевание в ходе своего развития трансформируется в фиброз и цирроз, 25% из этой группы умирают в течение 10 лет и у 5% развивается терминальная стадия заболевания печени, в том числе ГЦК. Зачастую единственный метод лечения больных с ГЦК и циррозом в терминальной стадии — трансплантация печени. В США цирроз, ассоциированный с НАСГ, является третьей по частоте причиной трансплантации печени после гепатита С и алкогольного цирроза печени [11]. При известной эффективности трансплантации печени есть экспериментальные данные о развитии стеатоза у реципиента в пересаженной печени [12]. Несмотря на то что посттрансплантационный стеатоз прогрессирует достаточно вяло и редко приводит к фиброзу, он ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями и может играть ключевую роль в определении риска развития заболевания и летального исхода.

Таблица

Отношения шансов для факторов риска неалкогольной жировой болезни печени у обследованных пациентов

Факторы риска	Женщины			Мужчины		
	ранговое место	ОШ	95%-ный ДИ	ранговое место	ОШ	95%-ный ДИ
Индекс массы тела $\geq 27$ кг/м <sup>2</sup>	1	8,403	6,729–10,49	1	6,811	5,113–9,074
Артериальная гипертензия	2	5,305	4,389–6,413	3	3,668	2,866–4,694
Гипертриглицеридемия	3	5,055	4,110–6,218	2	3,813	2,885–5,041
Метаболический синдром	4	4,244	3,199–5,631	5	2,958	1,953–4,479
Сахарный диабет 2 типа	5	3,177	2,580–3,913	4	3,556	2,627–4,813
Абдоминальное ожирение	6	3,046	2,136–4,344	8	1,591	1,219–2,077
Возраст 45–55 лет	7	2,489	2,048–3,025	10	1,290	1,020–1,640
Сердечно-сосудистые заболевания, кроме артериальной гипертензии	8	2,158	1,712–2,721	6	1,737	1,287–2,344
Гипергликемия	9	1,720	1,403–2,109	7	1,696	1,275–2,255
Снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности	10	1,064	0,844–1,342	9	1,131	0,800–1,600
Менопауза	11	0,433	0,354–0,531	–	–	–

Примечание. ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.



Вышеприведенные факты подтверждают необходимость ранней диагностики и подбора адекватной терапии у пациентов с НАЖБП с целью замедления прогрессирования или достижения ремиссии заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о высокой распространенности неалкогольной жировой

болезни печени (НАЖБП) в г. Краснодаре и о возможности повышения эффективности ее выявления при особом внимании к факторам риска (ФР) НАЖБП у обследуемых больных. Использование доказавших свою актуальность ФР НАЖБП позволит увеличить эффективность скрининговых обследований, сэкономять человеческие и материальные ресурсы здравоохранения, индивидуализировать назначение гепатопротективной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012; 55: 2005–23. DOI: 10.1002/hep.25762.*
2. Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014; 4: 32–8. [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni v Rossii. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014; 4: 32–8. (in Russian)]*
3. Drapkina O., Evsyutina Y., Ivashkin V. *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1. American Journal of Clinical Medicine Research. 2015; 3(2): 31–6.*
4. Елисеева Л. Н., Бледнова А. Ю., Бочарникова М. И., Самородская Н. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и маркеры сердечно-сосудистой патологии. *Российские медицинские вестни. 2010; 15 (1): 47–53. [Eliseeva L.N., Blednova A.Yu., Bocharnikova M.I., Samorodskaya N.A. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni i markery serdechno-sosudistoi patologii. Rossiiskie meditsinskie vesti. 2010; 15 (1): 47–53. (in Russian)]*
5. Цуканов В. В., Тонких Ю. Л., Каспаров Э. В., Куперштейн Е. Ю., Амелъчугова О. С., Лукичева Э. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (Распространенность и факторы риска). *Врач. 2010; 9: 1–4. [Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Kasparov E.V., Kupershtein E.Yu., Amel'chugova O.S., Lukicheva E.V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni u vzroslogo gorodskogo naseleniya Rossii (Rasprostranennost' i faktory riska). Vrach. 2010; 9: 1–4. (in Russian)]*
6. Елисеева Л. Н., Будашова Т. М., Долганова Т. Ю., Бочарникова М. И. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике. *Российские медицинские вестни. 2009; 14 (1): 31–6. [Eliseeva L.N., Budashova T.M., Dolganova T.Yu., Bocharnikova M.I. Osobennosti vyavleniya nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni v klinicheskoi praktike. Rossiiskie meditsinskie vesti. 2009; 14 (1): 31–6. (in Russian)]*
7. Toplak H., Stauber R., Sourij H. *EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: guidelines, clinical reality and health economic aspects. Diabetologia. 2016; Apr 7. DOI: 10.1007/s00125-016-3941-4.*
8. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., Трухманов А. С., Блинов Д. В., Пальгова Л. К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 6: 31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015; 6: 31–41. (in Russian)]*
9. Елисеева Л. Н., Долганова Т. Ю., Кривцун Е. А., Васинова Ю. В., Малхасян И. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике участкового терапевта, эпидемиологический анализ и этиопатогенетические взаимосвязи. *Гастроэнтерология Юга России. Ростов-на-Дону, 2009. С. 48–52. [Eliseeva L.N., Dolganova T.Yu., Krivtsun E.A., Vasinova Yu.V., Malkhasyan I.G. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni v praktike uchastkovogo terapevta, epidemiologicheskii analiz i etiopatogeneticheskie vzaimosvyazi. Gastroenterologiya Yuga Rossii. Rostov-na-Donu; 2009. С. 48–52. (in Russian)]*
10. Долганова Т. Ю., Елисеева Л. Н., Малхасян И. Г., Васинова Ю. В. Особенности поражения печени у пациентов, обращающихся в поликлинику по другим причинам. *Материалы II международной конференции «Человек и природа. Проблемы экологии Юга России». Тамань–Краснодар, 5–8 сентября 2008 г. Краснодар; 2008: 116–18. [Dolganova T.Yu., Eliseeva L.N., Malkhasyan I.G., Vasinova Yu.V. Osobennosti porazheniya pecheni u patsientov, obrashchayushchikhsya v polikliniku po drugim prichinam. Materialy II mezhdunarodnoi konferentsii "Chelovek i priroda. Problemy ekologii Yuga Rossii". Taman'-Krasnodar, 5–8 sentyabrya 2008 g. Krasnodar, 2008: 116–18. (in Russian)]*
11. Zezos P., Renner E. L. *Liver transplantation and non-alcoholic fatty liver disease. World J. Gastroenterol. 2014; 20(42): 15532–38. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15532.*
12. Edmunds L., Otero P.A., Sharma L., D'Souza S., Doleza J.M., David S. et al. *Abnormal lipid processing but normal long-term repopulation potential of myc-/- hepatocytes // Oncotarget. 2016; 7: 30379–95. DOI: 10.18632/oncotarget.8856. D*

# Латентная форма гепатита В у больной с циррозом печени и первичным билиарным холангитом

С. Н. Бацких<sup>1, 2</sup>, Е. В. Винницкая<sup>1</sup>, Е. С. Сбикина<sup>1</sup>, Ж. В. Борунова<sup>1</sup>, С. А. Филиппов<sup>1</sup>, Ю. Г. Сандлер<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>2</sup> ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

**Цель статьи:** привлечь внимание специалистов к проблеме латентной инфекции вирусом гепатита В (ВГВ) у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (АЗП).

**Основные положения.** Латентная ВГВ-инфекция (ЛВИ) характеризуется наличием в организме больного ДНК ВГВ, выявляемой в сыворотке крови и/или ткани печени, при отсутствии в крови HBsAg. Влияние ЛВИ на риск развития и патогенез АЗП, и в частности первичного билиарного холангита, неясно. Иммуносупрессивная терапия (ИТ), назначаемая пациентам с АЗП, имеющим ЛВИ, может приводить к реактивации гепатита В.

**Заключение.** Пациентам с АЗП целесообразно проводить скрининг на наличие ЛВИ в связи с возможностью реактивации гепатита В и последующего ухудшения течения заболевания на фоне ИТ.

**Ключевые слова:** гепатит В, латентная инфекция, первичный билиарный холангит, цирроз печени.

**Для цитирования:** Бацких С. Н., Винницкая Е. В., Сбикина Е. С., Борунова Ж. В., Филиппов С. А., Сандлер Ю. Г. Латентная форма гепатита В у больной с циррозом печени и первичным билиарным холангитом // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 30–34.

## Occult Hepatitis B in Patients with Hepatic Cirrhosis and Primary Biliary Cholangitis

S. N. Batskikh<sup>1, 2</sup>, E. V. Vinnitskaya<sup>1</sup>, E. S. Sbikina<sup>1</sup>, Zh. V. Borunova<sup>1</sup>, S. A. Filippov<sup>1</sup>, Y. G. Sandler<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Centre, Moscow City Department of Health

<sup>2</sup> Central Research and Scientific Centre of Epidemiology, the Federal Service for Supervision of Natural Resource Usage

**Objective of the Paper:** To draw attention of specialists to the problem of occult hepatitis B virus infection (HBV) in patients with autoimmune liver diseases (AILDs).

**Key Points:** Occult HBV infection (OVI) is characterized by detectable HBV DNA in the patient's blood serum and/or liver tissue, but undetectable serum HBsAg. The influence of OVI on the risk of AILD development and pathogenesis (including primary biliary cholangitis (PBC)) is unclear. Immunosuppressive therapy (IT) for patients with AILD and OVI can lead to the hepatitis B reactivation.

**Conclusion:** It is advisable to screen patients with AILD for OVI due to the possible reactivation of HBV infection and subsequent disease aggravation.

**Keywords:** hepatitis B, occult HBV infection, primary biliary cholangitis, hepatic cirrhosis.

**For reference:** Batskikh S. N., Vinnitskaya E. V., Sbikina E. S., Borunova Zh. V., Filippov S. A., Sandler Y. G. Occult Hepatitis B in Patients with Hepatic Cirrhosis and Primary Biliary Cholangitis. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 30–34.

К аутоиммунным заболеваниям печени (АЗП) на сегодняшний день принято относить аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ) и первичный склерозирующий холангит. Этиология всех указанных заболеваний остается неизвестной.

ПБХ, ранее именовавшийся первичным билиарным циррозом, развивается преимущественно у женщин среднего возраста и представляет собой негнойный деструктивный

холангит, сопровождающийся хроническим холестазом и портальным воспалением. При длительном течении ПБХ может приводить к цирротической трансформации печени и формированию печеночной недостаточности [1]. Среди женщин старше 40 лет заболеваемость ПБХ составляет 1 : 1000 [2].

Хронический вирусный гепатит В (ХГВ) — опасное для жизни человека заболевание, вызываемое вирусом гепати-

Бацких Сергей Николаевич — к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ; научный сотрудник ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. E-mail: zdoc@mail.ru

Борунова Жанна Викторовна — научный сотрудник лаборатории генетики отдела клинических и научно-диагностических исследований ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: borunova1973@yandex.ru

Винницкая Елена Владимировна — д. м. н., заведующая научно-исследовательским отделом гепатологии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: evinn@mail.ru

Сандлер Юлия Григорьевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

Сбикина Евгения Сергеевна — врач-лаборант научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: esbikina@gmail.com

Филиппов Сергей Александрович — врач-ординатор отделения патологической анатомии ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: moteo88@mail.ru

та В (ВГВ), которое без медицинского вмешательства может приводить к развитию цирроза и рака печени. ХГВ является серьезной глобальной проблемой. По оценкам ВОЗ, на июль 2017 г. в мире насчитывалось не менее 257 млн человек, хронически инфицированных ВГВ [3].

Хроническая ВГВ-инфекция — динамичный процесс, в котором выделяют пять основных фаз (не всегда последовательно сменяющих одна другую): HBeAg-позитивная хроническая инфекция (I); HBeAg-позитивный хронический гепатит (II); HBeAg-негативная хроническая инфекция (III); HBeAg-негативный хронический гепатит (IV) и HBsAg-негативная фаза (V) [4].

HBsAg-негативную (V) фазу хронической ВГВ-инфекции, которая характеризуется наличием в организме больного ДНК ВГВ, выявляемой в сыворотке крови и/или ткани печени, при отсутствии в крови HBsAg, называют латентной ВГВ-инфекцией (ЛВИ). Пациенты в этой фазе обычно имеют нормальные показатели АЛТ и очень низкую вирусную нагрузку в крови (как правило, не превышающую 200 МЕ/мл). ДНК вируса при ЛВИ чаще выявляется не в сыворотке крови, а в ткани печени.

Выделяют серопозитивный и серонегативный варианты ЛВИ. Серопозитивный вариант характеризуется наличием антител к HBcAg (anti-HBc), выявляемых одновременно с антителами к HBsAg (anti-HBs) или без них. При серонегативном варианте антитела к антигенам ВГВ полностью отсутствуют.

Несмотря на то что ЛВИ впервые привлекла внимание специалистов более 40 лет назад (в связи со случаями реактивации гепатита В у больных, получавших химиотерапию) [5], на сегодняшний день представление о распространенности ЛВИ и ее клиническом значении у пациентов с АЗП можно получить лишь по единичным сообщениям. По имеющимся данным, в регионах, эндемичных по гепатиту В, ЛВИ может быть выявлена более чем у 12% пациентов с АЗП [6].

Учитывая тот факт, что пациенты с АЗП (особенно с АИГ) являются потенциальными кандидатами на получение иммуносупрессивной терапии, наличие у них ЛВИ может иметь важное клиническое значение в связи с риском реактивации гепатита В на фоне иммуносупрессии. При естественном течении ПБХ наличие ЛВИ, видимо, является неблагоприятным прогностическим признаком, ассоциирующимся с более агрессивным развитием заболевания и ускоренным прогрессированием фиброза [7].

Для иллюстрации клинического значения ЛВИ у пациентов с АЗП приведем собственное клиническое наблюдение, сделанное на базе Московского клинического научно-практического центра им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы (далее — ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова).

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

### Описательная часть

Больная Н., 63 лет, в феврале 2018 г. повторно обратилась в отделение заболеваний печени МКНЦ им. А. С. Логинова с жалобами на выраженную общую слабость и дискомфорт в правом подреберье.

Из анамнеза известно, что в 1980 г. у пациентки в крови впервые обнаружили HBsAg, а затем — ДНК ВГВ, которые в дальнейшем выявлялись до 2007 г. В указанный период по поводу диагностированного ХГВ больная наблюдалась у инфекциониста по месту жительства (г. Тверь), противо-

вирусной терапии не получала. В последующее десятилетие наблюдение прекратила, лабораторных исследований не выполняла.

В мае 2017 г. в связи с ухудшением самочувствия, появлением общей слабости и дискомфорта в правом подреберье пациентка обратилась за медицинской помощью. В клиническом анализе крови была отмечена легкая тромбоцитопения ( $52 \times 10^9/\text{л}$ ), при биохимическом исследовании — гипоальбуминемия (28 г/л), выявлено повышение уровней аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и гамма-глутамил-транспептидазы. Маркеры вирусов гепатита В и С (HBsAg, ДНК ВГВ, anti-HCV) не обнаружены. При эластометрии печени констатированы признаки цирроза печени (26 кПа, F4 по шкале METAVIR).

В августе 2017 г. пациентка была госпитализирована в отделение заболеваний печени МКНЦ им. А. С. Логинова, где (дополнительно к указанным изменениям) у нее в крови обнаружили антитела к антигенам мембраны митохондрий (AMA-M2 = 71 МЕ/мл); при УЗИ брюшной полости — спленомегалию и асцит 1-й степени; при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) — варикозное расширение вен пищевода 1-й степени (по N. Soehendra). HBsAg, anti-HCV не выявлены, тест на ДНК ВГВ не проводился. На основании результатов обследования диагностирован цирроз печени в исходе первичного билиарного холангита (AMA-M2-позитивный). Рекомендован постоянный прием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 1,5 г/сут.

В сентябре 2017 г. в клинической больнице № 122 г. Санкт-Петербурга пациентке была выполнена пункционная биопсия печени — обнаружены «гистологические признаки цирроза с холестазами», рекомендовано продолжить прием УДХК.

В октябре 2017 г. в одном из лечебных учреждений г. Твери изменения гистологической картины были расценены как синдром аутоиммунного перекреста (АИГ и ПБХ). Больной провели три сеанса плазмафереза, временно отменили УДХК, назначили глюкокортикостероиды (ГКС): преднизолон (90 мг/сут. — 7 дней, 60 мг/сут. — 2 дня), далее метилпреднизолон (20 мг/сут. с постепенным снижением дозы).

В декабре 2017 г. в связи с появлением фебрильной лихорадки, непродуктивного кашля и одышки пациентка была госпитализирована в городскую клиническую больницу № 6 г. Москвы, а затем переведена в пульмонологическое отделение МКНЦ им. А. С. Логинова, где в результате обследования диагностировали двустороннюю интерстициальную пневмонию. При проведении антибактериальной, муко- и бронхолитической терапии пневмония клинически и рентгенологически разрешилась.

В феврале 2018 г., учитывая возобновившиеся астенические проявления, пациентка была повторно госпитализирована в отделение заболеваний печени МКНЦ им. А. С. Логинова для уточнения диагноза и коррекции лечения.

Объективно (при поступлении): состояние удовлетворительное. Признаков печеночной энцефалопатии нет. Множественные сосудистые «звездочки» в зоне декольте, пальмарная эритема. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы — без значимых изменений. Живот обычных размеров, при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Перкуторно и методом зыбления признаков наличия свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено. Печень на 3 см выступает из-под края реберной дуги, плотная, умеренно болезненная при пальпации. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон.



В результате лабораторно-инструментального обследования подтверждено наличие холестатического и цитолитического синдромов, гипоальбуминемии, тромбоцитопении, гепатоспленомегалии. Выявлено варикозное расширение вен пищевода и желудка 2-й степени. Несмотря на отрицательный результат повторного теста на HBsAg, в крови больной обнаружены anti-HBc и ДНК ВГВ (< 150 МЕ/мл) (рис. 1).

Проведена повторная оценка морфологической картины в биоптате печени пациентки Н. В препарате 4 столбика печеночной ткани длиной по 15 мм. Архитектоника печени нарушена. Широкие поля грубой волокнистой соединительной ткани разделяют группы гепатоцитов с формированием ложных долек. Среди пучков коллагеновых волокон расположены кровеносные и лимфатические сосуды различного калибра и гиперплазированные желчные протоки, окруженные скоплениями лимфоцитов. Деструкция мелких желчных протоков. Группы матово-стекловидных гепатоцитов, участки ацидофильной дистрофии гепатоцитов. Тельца Каунсильмена. Участки паренхиматозного холестаза. Выраженная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы (рис. 2–4).

Заключение: активный цирроз печени в исходе первичного билиарного холангита, протекающего на фоне хронического вирусного гепатита (вероятно, В-вирусной этиологии). Гистологических признаков аутоиммунного гепатита не обнаружено. METAVIR: A1, F4.

На основании результатов обследования выставлен окончательный диагноз. Цирроз печени смешанной этиологии (хронический вирусный гепатит В + первичный билиарный холангит), класс В (9 баллов) по Чайлду — Пью, 9 баллов по шкале MELD, с явлениями портальной гипертензии: варикозное расширение вен пищевода и желудка 2-й степени, спленомегалия, гиперспленизм (тромбоцитопения легкой степени).

Пациентке были отменены ГКС, в связи с реактивацией ВГВ-инфекции назначена противовирусная терапия (энтекавир). В результате отмечено значительное улучшение самочувствия в виде уменьшения астенических проявлений, достигнуты авиремия, разрешение цитолитического синдрома, уменьшение холестаза.

Рис. 1. Динамика отдельных клинико-лабораторных показателей пациентки Н.

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды; УДХК — урсодезоксихолевая кислота

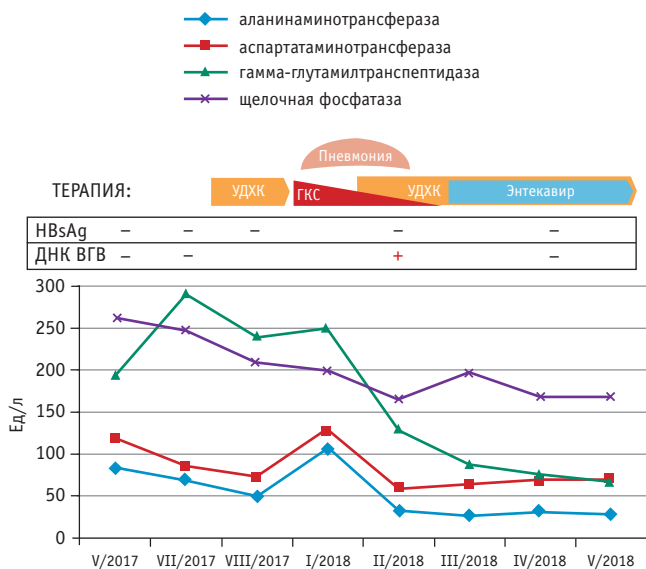


Рис. 2. Цирроз печени. Сформированные ложные дольки, разделенные фиброзными септами. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 400. Фото Филиппова С. А.

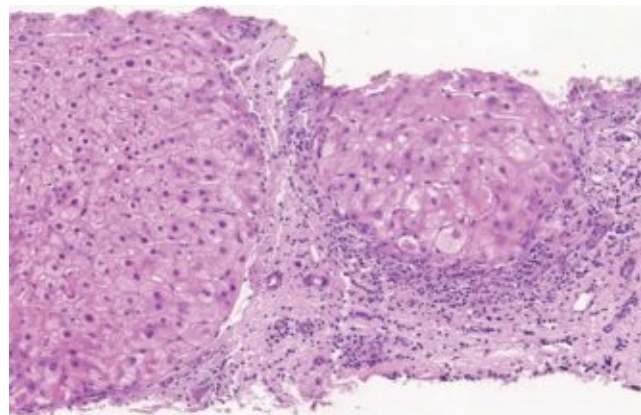


Рис. 3. Гиперплазированные желчные протоки, окруженные скоплениями лимфоцитов. Лимфоциты между эпителиоцитами протока. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 400. Фото Филиппова С. А.

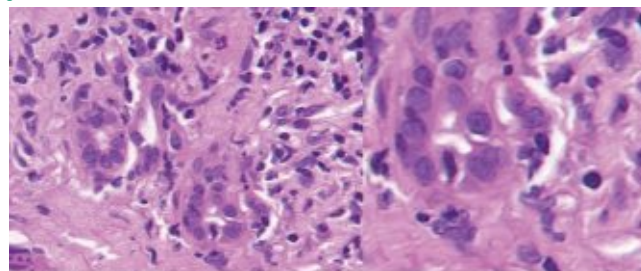
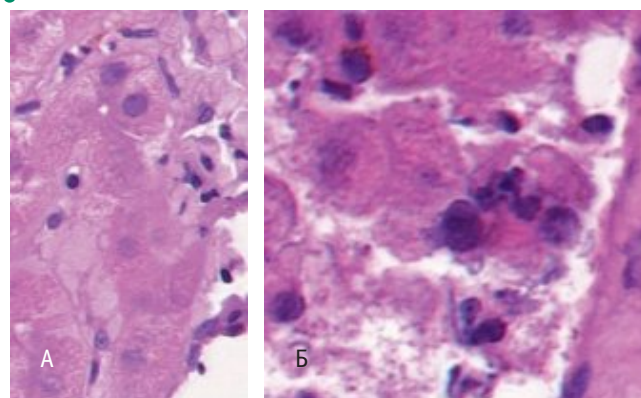


Рис. 4. Группы матово-стекловидных гепатоцитов (А), тельца Каунсильмена (Б). Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 400. Фото Филиппова С. А.



### Обсуждение

Характерными лабораторными признаками ПБХ считаются высокий уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови и наличие антител к антигенам мембраны митохондрий.

Из всех митохондриальных антигенов, распознаваемых антимитохондриальными антителами (АМА), наиболее специфичным является антиген М2. АМА к Е2-субъединице пируватдегидрогеназного комплекса (АМА-М2) — высокочувствительный и специфичный маркер ПБХ, выявляемый



более чем у 90% больных и менее чем у 1% здоровых взрослых людей. В АМА-серонегативных случаях диагностировать ПБХ помогает определение в крови ПБХ-специфичных анти-тел (к антигенам gp210 и sp100) [8].

Визуализирующие исследования: УЗИ брюшной полости и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) — в диагностике ПБХ играют вспомогательную роль. УЗИ — первоочередное неинвазивное инструментальное исследование, выполняемое в основном для исключения механической обструкции желчных путей и дифференцирования внутри- и внепеченочного холестаза. МРХПГ проводят для четкой визуализации внутри- и внепеченочных желчных протоков.

При наличии типичной клинической картины, характерных лабораторных данных и отсутствии ультразвуковых признаков механической обструкции желчных путей ПБХ обычно диагностируется без проведения биопсии печени. Морфологическая верификация диагноза целесообразна при отрицательных результатах теста на АМА-M2, в случае необходимости уточнения стадии ПБХ и при наличии другой возможной причины хронического заболевания печени [9].

ЛВИ, характеризующаяся выявлением в сыворотке крови и/или ткани печени ДНК ВГВ (при отсутствии в крови НВsAg), по некоторым данным, может быть обнаружена у 9% больных ПБХ [6]. Суррогатным маркером ЛВИ, позволяющим заподозрить наличие данной проблемы, являются anti-НВс (IgG).

В описанном нами клиническом случае пол и возраст пациентки, клинические проявления, данные лабораторно-инструментального обследования были достаточными основаниями для диагностирования цирроза печени в исходе ПБХ. Количество АМА-M2 (в 7 раз выше верхней границы нормы) в сочетании с выраженным повышением уровней щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы (при отсутствии ультразвуковых данных, которые указывали бы на внутри- и внепеченочные объемные образования и заболевания желчного пузыря) позволяло с высокой вероятностью установить этиологию заболевания. На основании коэффициента де Ритиса, равного 1,5, наряду с гипоальбуминемией, тромбоцитопенией, высокой плотностью печени при эластометрии, признаками портальной гипертензии при ЭГДС и УЗИ возможно было адекватно оценить стадию процесса.

Несмотря на отсутствие в крови НВsAg и ДНК ВГВ, сведения о ХГВ в анамнезе позволяли предположить наличие у пациентки ЛВИ. Дополнительное основание для этого могло бы дать более раннее проведение тестирования с выявлением в крови anti-НВс.

Учитывая достаточность данных для установления верного диагноза, целесообразность выполнения биопсии печени, на наш взгляд, была сомнительной. К тому же неверная трактовка результатов гистологического исследования и пренебрежение отсутствием типичных для АИГ лабораторных признаков привели к выбору ошибочной лечебной тактики. Необоснованное назначение больной ГКС, очевидно, не только спровоцировало развитие у нее пневмонии, но и привело в реактивации ВГВ-инфекции.

Средством выбора для лечения ПБХ в настоящее время считается УДХК, назначаемая в дозе 13–15 мг/кг/сут. пожизненно. При недостаточном ответе на УДХК для усиления терапевтического эффекта в дополнение к ней может быть назначена обетихоловая кислота. При непереносимости УДХК применение этого средства может служить альтернативным вариантом лечения. Убедительных данных, указывающих на целесообразность назначения иммуносупрессоров больным ПБХ, нет.

Хорошего эффекта от сочетания УДХК с иммуносупрессивной терапией можно ожидать в случае перекрестного синдрома АИГ-ПБХ, для диагностики которого рекомендуется использовать так называемые Парижские критерии. Отсутствие у больного ПБХ адекватного ответа на терапию УДХК может служить дополнительным аргументом в пользу наличия перекреста с АИГ [9].

Данные представленной нами пациентки не соответствовали критериям диагностики перекрестного синдрома АИГ-ПБХ. Незначительное повышение активности АЛТ, отсутствие аутоиммунных маркеров помимо АМА-M2, нормальный уровень IgG, доминирующие черты деструктивного холангита при морфологическом исследовании в сочетании с регрессом цитолиза и холестаза на фоне приема УДХК позволяли усомниться в наличии у больной перекреста с АИГ.

Вместе с тем данные анамнеза и характерные изменения гистологической картины (наличие матово-стекловидных гепатоцитов и телец Каунсильмена на фоне участков ацидофильной дистрофии гепатоцитов и выраженной гиперплазии клеток ретикулоэндотелиальной системы) должны были натолкнуть на мысль о присутствии ВГВ (как компонента поражения печени) и о его роли в патогенезе заболевания.

Основной конечной точкой современных стратегий противовирусной терапии при ХГВ является индукция долговременного подавления репликации ВГВ. Показания к ней базируются на определении вирусной нагрузки (ДНК ВГВ/мл), активности АЛТ и тяжести поражения печени (выраженности воспаления и фиброза) [4]. Противовирусная терапия больным ХГВ обычно назначается во II или IV фазах инфекции, характеризующихся более активным течением заболевания с соответствующими изменениями лабораторных показателей и гистологической картины. Однако в «неактивные» III и V фазы также могут выявляться серьезные морфологические изменения («продвинутый» фиброз или цирроз печени), сформировавшиеся на предыдущих этапах заболевания, что в сочетании с выявляемой ДНК ВГВ служит основанием для назначения противовирусных препаратов.

У больных, получающих иммуносупрессивную терапию, может происходить реактивация гепатита В вследствие потери контроля иммунной системы над инфекцией. Критерием реактивации у пациентов с ЛВИ является появление в крови НВsAg и/или ДНК ВГВ. Реактивация может приводить к выраженному ухудшению течения хронического заболевания печени, резкому усилению гепатита вплоть до развития острой печеночной недостаточности и летального исхода [10].

Риск реактивации гепатита В у пациентов с ЛВИ, получающих иммуносупрессивную или химиотерапию, известен. НВsAg-негативные/anti-НВс-позитивные пациенты, получающие умеренные (10–20 мг/сут.) или высокие (> 20 мг/сут.) дозы преднизолона (или их эквивалент) 4 недели и более, относятся к группе умеренного риска. Частота реактивации у них составляет 1–10% [11].

Считается, что обычно нет необходимости в превентивном назначении противовирусной терапии таким пациентам. Во время и после иммуносупрессии целесообразно проводить активный лабораторный мониторинг (с определением НВsAg и/или ДНК ВГВ в сыворотке крови каждые 1–3 месяца) и назначать аналоги нуклеоз(т)идов (энтекавир или тенофовир) в случае серореверсии по НВsAg или выявления ДНК ВГВ (независимо от вирусной нагрузки и уровня АЛТ) [4, 12].


Своевременное выявление у больной реактивации ЛВИ на фоне приема ГКС (с появлением в крови ДНК вируса)

и назначение ей противовирусной терапии, очевидно, играли значимую клиническую роль, поскольку предотвращенное таким образом обострение вирусного гепатита (на фоне имеющегося цирроза печени) могло иметь тяжелые последствия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный нами клинический случай наглядно демонстрирует, что латентная инфекция вирусом гепатита В (ВГВ) у пациентов с аутоиммунным заболеванием печени (АЗП) может иметь важное клиническое значение. Роль латентной ВГВ-инфекции (ЛВИ) в патогенезе АЗП в целом и первичного склерозирующего холангита в частности нуждается в дальнейшем изучении. Не исключено, что ВГВ-инфекция, даже протекающая в скрытой (латентной) форме, может выступать фактором, провоцирующим развитие АЗП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., Lindor K. et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *J. Hepatol.* 2015; 63(5): 1285–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.031.
2. Jepsen P., Gronbaek L., Vilstrup H. Worldwide incidence of autoimmune liver disease. *Dig. Dis.* 2015; 33(Suppl. 2): S2–12. DOI: 10.1159/000440705.
3. Всемирная организация здравоохранения. Genamum B. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (дата обращения — 29.04.2018). [Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Gepatit B. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (data obrashcheniya — 29.04.2018). (in Russian)]
4. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2017; 67(2): 370–98. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
5. Wands J.R., Chura C.M., Roll F.J., Maddrey W.C. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology.* 1975; 68(1): 105–12.
6. Georgiadou S.P., Zachou K., Liaskos C., Gabeta S., Rigopoulou E.I., Dalekos G.N. Occult hepatitis B virus infection in patients with autoimmune liver diseases. *Liver Int.* 2009; 29(3): 434–42. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01851.x.
7. Zhang Y., Shi Y., Wu R., Wang X., Gao X., Niu J. Primary biliary cholangitis is more severe in previous hepatitis B virus infection patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 30(6): 682–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001100.
8. Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B., Cancado E.L., Mackay I.R., Manns M.P. et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J. Hepatol.* 2004; 41(4): 677–83.
9. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* 2017; 67(1): 145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
10. Loomba R., Rowley A., Wesley R., Liang T.J., Hoofnagle J.H., Pucino F. et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148(7): 519–28.
11. Reddy K.R., Beavers K.L., Hammond S.P., Lim J.K., Falck-Ytter Y.T.; American Gastroenterological Association Institute. American gastroenterological association institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015; 148(1): 215–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.039.
12. Terrault N.A., Lok A., McMahon B.J., Chang K.M., Hwang J.P., Jonas M.M. et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67(4): 1560–99. DOI: 10.1002/hep.29800. 

Больным АЗП целесообразно выполнять скринирование на наличие ЛВИ. При назначении иммуносупрессивной терапии пациентам с АЗП и наличием антител к HBsAg в крови следует проводить активный лабораторный мониторинг (ежемесячное определение HBsAg и/или ДНК ВГВ в сыворотке крови), имея в виду вероятность реактивации гепатита В с возможным последующим ухудшением течения заболевания.

**Благодарности.** Авторы выражают свою благодарность сотрудникам ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова» ДЗМ Хайменовой Т. Ю., Матвеевой Ю. А., Варваниной Г. Г., Дорофееву А. С. за помощь в подготовке материала для статьи.

# Эпидемиологическая характеристика эхинококкоза среди взрослого и детского населения Ставропольского края

С. В. Минаев, А. Н. Машченко, А. Н. Айдемиров, И. Н. Анисимов, И. Н. Герасименко, М. Ф. Рубанова

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



Оригинальная  
статья

**Цель исследования:** определить клинико-эпидемиологические особенности распространенности и динамику заболеваемости эхинококкозом в Ставропольском крае.

**Дизайн:** эпидемиологическое наблюдательное многоцентровое исследование.

**Материалы и методы.** Изучение частоты встречаемости эхинококкоза в Ставропольском крае по данным количества диспансеризаций и хирургических вмешательств Краевого центра по профилактике, диагностике и лечению эхинококкоза (в отделениях торакоабдоминальной и гнойной хирургии ГБУЗ СК «Краевая клиническая больница» г. Ставрополя и ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» г. Ставрополя).

**Результаты.** В период 2000–2015 гг. заболеваемость эхинококкозом возросла на 9% (по сравнению с 1985–2000 гг.). Пятнадцать районов Ставропольского края эндемичны, наиболее распространен эхинококкоз в Арзгирском, Буденновском, Нефтекумском и Труновском районах. При анализе распределения по возрасту и форме заболевания отмечены самая высокая распространенность у взрослых старше 30 лет (61,7%), среди взрослых печеночная форма наблюдалась в 57,2% случаев, и у детей 7–12 лет (78,8%), у детей печеночная форма эхинококкоза составила 63,5%. Отмечались гендерные различия заболеваемости: среди взрослых чаще болели женщины (56,6%), среди детей преобладали мальчики (56,5%).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о различной распространенности и неравномерной заболеваемости эхинококкозом в Ставропольском крае. В районах с наивысшим уровнем заболеваемости необходимо проводить профилактические мероприятия, вести разъяснительную работу с населением.

**Ключевые слова:** эхинококкоз, заболеваемость, частота встречаемости, дети, взрослые.

**Для цитирования:** Минаев С. В., Машченко А. Н., Айдемиров А. Н., Анисимов И. Н., Герасименко И. Н., Рубанова М. Ф. Эпидемиологическая характеристика эхинококкоза среди взрослого и детского населения Ставропольского края // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 35–38.

## Epidemiological Characteristics of Echinococcosis in Adults and Paediatric Populations of Stavropol Region

S. V. Minaev, A. N. Mashchenko, A. N. Aydemirov, I. N. Anisimov, I. N. Gerasimenko, M. F. Rubanova

Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation



Original  
Paper

**Study Objective:** To determine the clinical and epidemiological characteristics of incidence and morbidity dynamics of echinococcosis in Stavropol Region.

**Study Design:** Multicenter observational epidemiologic study.

**Materials and Methods:** Study the incidence of echinococcosis in Stavropol Region on the basis of the information on the number of cases of hospitalisation and surgeries provided by the Regional Centre for Echinococcosis Prevention, Diagnostics and Treatment (in thoracoabdominal and purulent surgery units of Regional Clinical Hospital, Stavropol) and Regional Children Clinical Hospital, Stavropol.

**Study Results:** In 2000–2015 the incidence of echinococcosis grew by 9% (vs. 1985–2000). Epidemics were registered in fifteen districts of Stavropol Region; a lot of cases of echinococcosis were recorded in Arzgirskiy, Budyonnovskiy, Neftekumskiy, and Trunovskiy districts. When analyzing the distribution by the age and the form of the disease the following was observed: most often the disease occurs in adults older than 30 years (61.7%), with the hepatic form of the disease recorded in 57.2% of cases; and in children of 7–12 years old (78.8%), where the hepatic form of echinococcosis was seen in 63.5%. Some sex-related characteristics were observed: in adults, females had the disease more often (56.6%), while boys were prevailing in the paediatric population (56.5%).

**Conclusion:** The results of the conducted study show varying prevalence and inhomogeneous incidence of echinococcosis in Stavropol Region. Prevention actions and population education are required in the areas with the highest incidence rates.

**Keywords:** echinococcosis, morbidity, incidence, adults, children.

**For reference:** Minaev S. V., Mashchenko A. N., Aydemirov A. N., Anisimov I. N., Gerasimenko I. N., Rubanova M. F. Epidemiological Characteristics of Echinococcosis in Adults and Paediatric Populations of Stavropol Region. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 35–38.

Эхинококкоз человека относится к тяжелым паразитарным заболеваниям, затрагивающим как разные слои населения, так и разные возрастные группы [1, 2]. Особый интерес к данному заболеванию проявляют хирур-

ги и инфекционисты эндемических регионов ряда стран мира. Первичная заболеваемость эхинококкозом в различных регионах Российской Федерации составляет 0,37–0,39 на 100 тыс. населения. По данным ВОЗ [3], в некоторых

Анисимов Игорь Николаевич — к. м. н., доцент кафедры детской хирургии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: postmaster@stgmu.ru

Айдемиров Артур Насирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: surgdis1@stgmu.ru

Герасименко Игорь Николаевич — к. м. н., ассистент кафедры детской хирургии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: igor9551@yandex.ru

(Окончание на с. 36.)

эндемичных районах показатели заболеваемости эхинококкозом могут колебаться от 5% до 10% от общего числа населения в год [4, 5]. На сегодняшний день проблема паразитарной инфекции актуальна как среди взрослого, так и среди детского населения, в связи с этим важно знать территориальные особенности распространения эхинококкоза.

Возбудитель эхинококкоза — личиночная стадия *Echinococcus granulosus*. Половозрелая форма представляет собой мелкую цестоду длиной 2–6 мм, состоящую из сколекса, снабженного 4 присосками, хоботком, несущим 2 ряда крючьев, и 3–4 члеников, из которых 1–2 — бесполое. Окончательными хозяевами и источниками инвазии являются животные (собаки, волки, шакалы и др.), у которых в кишечнике паразитирует зрелый червь. Его членики, содержащие яйца, выделяются с калом во внешнюю среду. Человек является промежуточным хозяином. Заражение человека происходит алиментарным и аэрогенным путем. В пищеварительном тракте человека онкосферы эхинококка освобождаются от оболочек, а выделившиеся личинки внедряются в мезентериальные кровеносные сосуды и разносятся током крови во внутренние органы. Большая часть личинок задерживается в печени, меньшая — попадает в легкие через малый круг кровообращения [6–8]. На территории России зарегистрированы два вида цестод рода *Echinococcus Rudolphi* — это *E. granulosus* (вызывающий цистный эхинококкоз и гидатидоз) и *E. multilocularis* (вызывающий альвеолярный эхинококкоз и гидатидоз). Ареал альвеолярного эхинококкоза охватывает по крайней мере 33 субъекта Российской Федерации, а цистный эхинококкоз регистрируется в большинстве субъектов Российской Федерации. Носителями паразита являются не только дикие животные, но и 0,7% домашних животных: крупный рогатый скот — 1,90%, овцы — 1,29%, свиньи — 0,54%. Больше всего распространен эхинококкоз у животных республик Северного Кавказа, Башкирии, Оренбургской и Ростовской областей, Ставрополя, Московской, Волгоградской и Астраханской областей [9–11].

**Целью** данного исследования было определить клинико-эпидемиологические особенности распространенности и динамику заболеваемости эхинококкозом в Ставропольском крае.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эпидемиологический анализ заболеваемости эхинококкозом на территории Ставропольского края основывался на данных Краевого центра по профилактике, диагностике и лечению эхинококкоза (по отделениям торакоабдоминальной и гнойной хирургии клинических баз Центра — ГБУЗ СК «Краевая клиническая больница» г. Ставрополя и ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» г. Ставрополя) за период 1985–2015 гг. Всего было зарегистрировано 479 случаев заражения *E. granulosus*, в том числе 394 — у лиц старше 18 лет (171 мужчина и 223 женщины) и 85 — у пациентов детского возраста (48 мальчиков и 37 девочек). У всех пациентов диагноз был подтвержден клинико-рентгенологически и лабораторно, включая гистологическое исследование

хитиновой оболочки и фиброзной капсулы. Произведен эпидемиологический мониторинг данных в разных эндемичных по эхинококкозу районах Ставропольского края.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0 (США) с применением методов вариационной статистики, для оценки различий количественных показателей использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В отделениях торакоабдоминальной и гнойной хирургии клинических баз Краевого центра по профилактике, диагностике и лечению эхинококкоза в 1985–2015 гг. наблюдались 394 взрослых пациента с эхинококкозом [12]. Наиболее часто паразитарное поражение отмечалось в возрасте старше 30 лет — 61,7%, менее 30 лет — 38,3%. Среди взрослых пациентов обеих групп преобладали женщины: 56,6% против 43,4% у мужчин. Первичная заболеваемость составила 58,4%, что достоверно выше показателя вторичной заболеваемости — 41,6%. На поражение печени пришлось 57,2% случаев, легочный эхинококкоз отмечался у 24,6% пациентов, редкие формы составили 18,2%, сочетанные формы — 32,1%. Из категории редких форм отмечался, в частности, внепеченочный абдоминальный множественный эхинококкоз — 13,4% случаев. Рецидивный эхинококкоз встречался у мужчин в 17,8% случаев, у женщин — в 19,6% [13].

В период 1985–2015 гг. зарегистрировано 85 детей с первичным эхинококкозом. Наиболее часто паразитарное поражение у детей наблюдалось в группах дошкольного возраста (4–6 лет) — 15 (17,7%) и младшего школьного возраста (7–12 лет) — 67 (78,8%) пациентов. Отмечалось преобладание мальчиков — 48 (56,5%) над девочками — 37 (43,5%). Эхинококкоз печени был у 54 (63,5%) больных, легких — у 15 (17,7%), сочетанный эхинококкоз печени и легких — у 16 (18,8%) пациентов. Эхинококкоз печени встречался чаще среди мальчиков — 32 (59,3%), реже у девочек — 22 (40,7%), эхинококкоз легких составил у мальчиков 6 (40,0%) случаев, у девочек — 9 (60,0%). Исследование локализации эхинококковых кист в печени среди детей выявило доминирование поражения правой доли печени (80,0%) [14].

Согласно статистике, эти же данные характерны для эндемичных районов России (Магаданская, Камчатская и Оренбургская области, Якутия, Дагестан, Ставропольский край, Башкирия), где показатель заболеваемости эхинококкозом в различные годы составлял 0,9–5,7 случая на 100 тыс. населения. При этом в целом по Российской Федерации в 2012 г. было зарегистрировано 580 случаев (0,41 на 100 тыс.) эхинококкоза в 62 регионах, в 2011 г. — 536 (0,38 на 100 тыс.) в 61 регионе. В Карачаево-Черкесской республике показатель заболеваемости населения в 9,7 раза выше общего показателя по России. В Ямало-Ненецком автономном округе — в 7,3 раза, на Чукотке — в 4,8 раза. В Кабардино-Балкарии с ростом численности безнадзорных собак увеличилось количество зараженных эхинококкозом людей, особенно в сельской местности.

Машенко Алина Николаевна — аспирант кафедры детской хирургии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: alina.mashchenko@mail.ru

Минаев Сергей Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: sminaev@yandex.ru

Рубанова Мария Федоровна — ординатор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: mariarubanova@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 35.)



В Северной Осетии в период с 1985 по 2005 г. эхинококкоз у населения республики выявляли постоянно, но частота встречаемости по годам различалась: 1985–1995 гг. — 1–5; 1995–2005 гг. — 2–15; 2005–2015 гг. — 6–9 случаев на 100 тыс. населения, максимальное количество зараженных эхинококками людей выявлено в 2001–2008 гг. (48,4 на 100 тыс. населения) [10]. В последующие годы заболеваемость снизилась до 22 на 100 тыс. населения. По данным районных больниц Северо-Кавказского федерального округа, в 2005–2009 гг. находились на лечении 613 человек с подтвержденным диагнозом эхинококкоза. В 2006 г. в Республике Дагестан выявлено 97 человек, инвазированных эхинококками, в 2007 г. — 78, в 2008 г. — 116, в 2009 г. — 94, в 2010 г. — 105 [9]. Отмечается преобладание заболеваемости мужчин от 59 лет (64,3%) и женщин старше 41 года (35,7%). Наблюдается следующая возрастная динамика заболеваемости эхинококкозом человека: у детей 9–16 лет — 12,8%, у лиц 17–25 лет — 18,4%, 26–40 лет — 23,5%, от 41 года до 60 лет — 19,3% [14].

Проведенный анализ заболеваемости эхинококкозом по годам показал наличие колебаний коэффициента заболеваемости на 100 тыс. взрослого населения в разные временные периоды: 1985–1990 гг. — 1,8; 1990–1995 гг. — 1,24; 1995–2000 гг. — 1,5; 2000–2005 гг. — 1,98; 2005–2010 гг. — 2,3; 2010–2015 гг. — 0,78 на 100 тыс. населения. Соответствующий коэффициент на 100 тыс. детского населения составил: в 1985–1990 гг. — 0,91; 1990–1995 гг. — 0,76; 1995–2000 гг. — 0,87; 2000–2005 гг. — 1,23; 2005–2010 гг. — 0,47; 2010–2015 гг. — 0,82 на 100 тыс. детского населения [7, 14–18].

Прикладной исследовательский проект Самаркандского государственного медицинского института ITD-1109-11,3-27357 «Разработка методов диагностики, лечения и профилактики с учетом региональных особенностей охраны здоровья матери и ребенка» выявил 627 больных эхинококкозом в возрасте 3–15 лет, которые были прооперированы в период с 1998 по 2010 г. Среди больных были 341 (54,4%) мальчик и 286 (45,6%) девочек. Сельских жителей было 448 (71,5%), городских — 179 (28,5%). Сочетанные формы поражения внутренних органов среди детей дошкольного возраста в среднем диагностировались почти в 2 два раза чаще, чем в группах 7–12 и 12–15 лет — у 21% против 12%

и 10% соответственно. Примерно у половины из общей популяции больных детей отмечалось изолированное поражение печени — 297 (47,4%) случаев, несколько реже наблюдалось изолированное поражение легких — 247 (39,4%) случаев, у 83 (13,2%) больных было сочетанное поражение органов. При этом печень множественному поражению подвергалась достоверно чаще [13, 16, 17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования выявили различную частоту встречаемости эхинококкозом как в территориальном отношении, так и в структуре общей заболеваемости в Ставропольском крае. Заболеваемость эхинококкозом среди взрослого населения составила 0,8–2,3 на 100 тыс. Наибольшая частота заболеваемости отмечалась в Арзгирском, Буденновском, Нефтекумском и Труновском районах. При этом на возрастную группу старше 30 лет приходилось наибольшее количество всех диагностированных случаев (61,7%), преобладали женщины (56,6%), чаще других органов поражалась печень (57,2%). Среди детского населения заболеваемость эхинококкозом составляла 0,47–1,23 на 100 тыс., преобладали мальчики (56,5%), так же, как у взрослых, эхинококкоз печени встречался в большинстве случаев (63,5%).


Высокая частота заболеваемости в Ставропольском крае связана с интенсивным развитием сельского хозяйства, в частности животноводства. По данным Экспертно-аналитического центра агробизнеса «АБ-Центр», регион занимает 3-е место в стране с поголовьем овец в 2230,7 тыс. Доля Ставропольского края в объеме производства продукции животноводства по РФ составляет 8,7%. Основными причинами неблагополучия по эхинококкозу являются: нарушение правил убоя сельскохозяйственных животных, несвоевременное проведение дегельминтизации собак и безнадзорное их содержание [3, 7].

При анализе заболеваемости на примере Ставропольского края из 26 районов наивысшие уровни отмечены у жителей Арзгирского, Буденновского, Нефтекумского и Труновского районов, а также города Пятигорска [11].

В районах с высокими уровнями заболеваемости необходимо проводить профилактические мероприятия, вести разъяснительную работу с населением.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аракелян Р. С., Галимзянов Х. М., Кузьмичев К. Ю. и др. Атипичный эхинококкоз. Сборник научных трудов. Под общей редакцией М.А. Поздняковой. 2014; 111–2. [Arakelyan R.S., Galimzyanov H.M., Kuzmichev K.Yu. i dr. Atipichnyy ehinokokkoz. Sbornik nauchnykh trudov. Pod obschey redaktsiyey M.A. Pozdnyakovoy. 2014: 111–2. (in Russian)]
2. Эхинококкоз. Информационный бюллетень №377 март 2013 г. ВОЗ. Эхинококк. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs377/ru/> [Ehinokokkoz. Informatsionnyy byulleten №377 mart 2013 g. VOZ. Ehinokokk. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs377/ru/> (in Russian)]
3. Gomez I., Gavara C. Review of the treatment of liver hydatid cysts. *World. J. Gastroenterol.* 2001; 21: 124–131. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.124.
4. Бессонов А. С. Эхинококкозы в Российской Федерации. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2001; 4: 3–7. [Bessonov A.S. Ehinokokkozy v Rossiyskoy Federatsii. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2001; 4: 3–7. (in Russian)]
5. Быков В. П., Голованова Е. С., Леонтьев В. Я., Тетеревлева Ю. А. Эхинококкоз как природно-очаговая патология. Экология человека. 2006; 4: 3–5. [Byikov V.P., Golovanova E.S., Leontev V.Ya., Teterevleva Yu.A. Ehinokokkoz kak prirodno-ochagovaya patologiya. Ekologiya cheloveka. 2006; 4: 3–5. (in Russian)]
6. Минаев С. В., Герасименко И. Н., Быков Н. И., Тимофеев С. В. Современные подходы в лечении эхинококкоза печени в детском возрасте. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2013; 1: 71–4. [Minaev S.V., Gerasimenko I.N., Byikov N.I., Timofeev S.V. Sovremennyye podhody v lechenii ehinokokkoza pecheni v detskom vozraste. Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2013; 1: 71–4. (in Russian)]
7. Рожин К. А., Христиановский П. И. Динамика эпизоотического процесса по эхинококкозу в Российской Федерации и Оренбургской области. Бюллетень Оренбургского научного центра УрОПАН. 2014; 1. URL:<http://elmag.uran.ru> (дата обращения: 15.05.2017). [Rozhin K.A., Khristianovskiy P.I. Dinamika epizooticheskogo protsessa po ehinokokkozu v Rossiyskoy Federatsii i Orenburgskoy oblasti. Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrORAN. 2014; 1. URL:<http://elmag.uran.ru> (data obrashcheniya: 15.05.2017) (in Russian)]
8. Скипенко О. Г., Паршин В. Д., Шатверян Г. А. и др. Эхинококкоз печени: современные тенденции в хирургической практике. Анналы хирургической гепатологии. 2011; 4: 34–9. [Skipenko O.G., Parshin V.D., Shatveryan G.A. i dr. Ehinokokkoz pecheni: sovremennyye tendentsii v hirurgicheskoy prktike. Annaly hirurgicheskoy gepatologii. 2011; 4: 34–9. (in Russian)]

9. Вафина А. З., Айдемиров А. Н., Шушанов П. А., Байрамкулов М. Д., Грушко В. И. Многолетний мониторинг эхинококкоза — краевой патологии Ставрополя. Материалы научно-практической конференции «Здоровье населения и среда обитания» «17-я ежегодная неделя медицины Ставрополя». 2013; 101. [Vafina A.Z., Aydemirov A.N., Shushanov P.A., Bayramkulov M.D., Grushko V.I. Mnogoletniy monitoring ekhinokokkoza — krayevoy patologii Stavropolia. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zdorovye naseleniya i sreda obitaniya» «17-ya ezhegodnaya nedelya meditsiny Stavropolia». 2013: 101. (in Russian)]
10. Васерин Ю. И. и др. Заболеваемость населения эхинококкозом на территории Республики Северная Осетия – Алания. Материалы докладов научной конференции «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2004; 5: 86–7. [Vaserin Yu.I. i dr. Zabolevayemost naseleniya ekhinokokkozom na territorii Respubliki Severnaya Osetiya-Alaniya. Materialy dokladov nauchnoy konferentsii «Teoriya i praktika borby s parazitarnymi boleznyami». 2004; 5: 86–7. (in Russian)]
11. Гузеева Т. М. Состояние заболеваемости паразитарными болезнями в Российской Федерации и задачи в условиях реорганизации службы. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2008; 1: 3–11. [Guzeyeva T.M. Sostoyaniye zabolevayemosti parazitarnymi boleznyami v Rossiyskoy Federatsii i zadachi v usloviyakh reorganizatsii sluzhby. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2008; 1: 3–11. (in Russian)]
12. Vafin A., Aidemirov A., Abdokov A., Popov A. et al. Aparasitism and anti-parasitism principle in liver echinococcosis surgery: results. Med. News North Caucas. 2014; 9: 121–124. doi: 10.14300/mnnc.2014.09034.
13. Шангареева Р. Х. Эхинококкоз печени у детей. Роль консервативной терапии. Практическая медицина. 2014; 1 (77): 78–83. [Shangareyeva R.Kh. Ekhinokokkoz pecheni u detey. Rol konservativnoy terapii. Prakticheskaya meditsina. 2014; 1 (77): 78–83. (in Russian)]
14. Мащенко А. Н., Герасименко И. Н., Минаева О. С. Эхинококкоз в детском возрасте. Вестник молодого ученого. 2017; 1: 25–9. [Maschenko A.N., Gerasimenko I.N., Minaeva O.S. Ehinokokkoz v detskom vozraste. Vestnik mladogo uchenogo. 2017; 1: 25–9. (in Russian)]
15. Минаев С. В., Герасименко И. Н., Гудиев Ч. Г. Новые подходы в лечении эхинококкоза печени у детей. Практическая медицина. 2012; 3: 158–61. [Minaev S.V., Gerasimenko I.N., Gudiev Ch.G. Novyye podhodyi v lechenii ekhinokokkoza pecheni u detey. Prakticheskaya meditsina. 2012; 3: 158–61. (in Russian)]
16. Тришин М. В., Гуреева П. В., Сим И. А. Эпидемиология и диагностика эхинококкоза среди детского населения в Оренбургской области за 1994–2012 гг. Бюллетень Оренбургского научного центра. 2014; 1. URL: <http://elmag.uran.ru>. [Trishin M.V., Gureyeva P.V., Sim I.A. Epidemiologiya i diagnostika ekhinokokkoza sredi detskogo naseleniya v Orenburgskoy oblasti za 1994–2012 gg. Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra. 2014; 1. URL: <http://elmag.uran.ru>. (in Russian)]
17. Minaev S. V., Gerasimenko I. N., Kirgizov I. V. et al. Laparoscopic Treatment in Children with Hydatid Cyst of the Liver. World. J. Surg. 2017; 27: 1–6. DOI: 10.1007/s00268-017-4129-x.
18. Абдуллаев А. М., Койчурев Р. А., Ахмедов И. Г. Сравнительная оценка качества жизни пациентов при активной и выжидательной тактиках лечения эхинококкоза печени при малых размерах кист. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015; 10: 101–2. [Abdullaev A.M., Koichuev R.A., Akhmedov I.G. Sravnitel'naya otsenka kachestva zhizni patsientov pri aktivnoi i vyzhidatel'noi taktikakh lecheniya ekhinokokkoza pecheni pri malyx razmerakh kist. Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. 2015; 10: 101–2. (in Russian)] DOI: 10.14300/mnnc.2015.10020. 

# Механизмы регуляции гликемии через систему гастроинтестинальных гормонов у больных хроническим панкреатитом

Г. Г. Варванина<sup>1</sup>, И. Е. Трубицына<sup>1</sup>, А. В. Смирнова<sup>1,2</sup>, Е. А. Дубцова<sup>1</sup>, К. К. Носкова<sup>1</sup>, Л. В. Винокурова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва



Оригинальная  
Статья

**Цель исследования:** поиск диагностических и прогностических индивидуализированных предиктивных биомаркеров панкреатогенного сахарного диабета (СДЗс) в лабораторной диагностике и/или в сочетании с данными клинических исследований.

**Дизайн:** сравнительное исследование групп больных хроническим панкреатитом (ХП) в зависимости от концентрации глюкозы в крови и уровня связанных с ее метаболизмом гастроинтестинальных гормонов.

**Материалы и методы.** Обследованы 152 пациента с ХП в возрасте от 24 до 66 лет, 97 мужчин и 55 женщин. Все больные были разделены на две группы в зависимости от уровня глюкозы крови натощак. В 1-ю группу вошли больные с уровнем глюкозы  $\geq 5,7$  ммоль/л (73 пациента, мужчины/женщины — 49/24), из них с развернутой клинической картиной СД — 34 человека; во 2-ю — с уровнем глюкозы  $< 5,7$  ммоль/л (79 пациентов, мужчины/женщины — 48/31), из них у 4 больных выявлен латентный СДЗс.

**Результаты.** В группе с высоким уровнем глюкозы кальциноз поджелудочной железы (ПЖ) наблюдался в 2 раза чаще, чем в группе с низким уровнем. При исследовании экзокринной функции, которая оценивалась по уровню панкреатической эластазы-1, выявлено ее статистически значимое снижение в 1-й группе по сравнению со 2-й группой. Уровень С-пептида статистически значимо снижался в 1-й группе. Обнаруженное в исследовании статистически значимое увеличение показателей холецистокинина (ХЦК) и секретина в 1-й группе можно связать с компенсаторным механизмом вследствие гипергликемии.

**Заключение.** В проведенном исследовании выявлено, что кальциноз, длительность заболевания, резекционные операции и степень тяжести заболевания способствуют развитию СДЗс. На фоне гипергликемии снижение экзокринной и эндокринной секреции ПЖ компенсаторно приводит к изменению базального уровня гастроинтестинальных гормонов: секретина и ХЦК.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, сахарный диабет 3с-типа, холецистокинин, панкреатическая эластаза, С-пептид, глюкоза.

**Для цитирования:** Варванина Г. Г., Трубицына И. Е., Смирнова А. В., Дубцова Е. А., Носкова К. К., Винокурова Л. В. Механизмы регуляции гликемии через систему гастроинтестинальных гормонов у больных хроническим панкреатитом // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 39–42.

## Mechanisms of Glycemia Regulation Using the Gut Hormones System in Patients with Chronic Pancreatitis

G. G. Varvanina<sup>1</sup>, I. E. Trubitsyna<sup>1</sup>, A. V. Smirnova<sup>1,2</sup>, E. A. Dubtsova<sup>1</sup>, K. K. Noskova<sup>1</sup>, L. V. Vinokurova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Centre of Moscow Department of Public Health

<sup>2</sup> National Medical Scientific Centre of Oncology named after N. N. Blokhin of the Ministry of Public Health of Russia



Original  
Paper

**Study Objective:** Search for diagnostic and prognostic individualised predictive biomarkers of pancreatogenic diabetes in laboratory diagnostics and/or in combination with clinical trials information.

**Study Design:** Comparative study of groups of patients with chronic pancreatitis (CP) depending on blood glucose concentration and the level of associated gut hormones.

**Materials and Methods:** 152 patients with CP aged 24 to 66 years old (97 males and 55 females) were examined. The patients were divided into two groups depending on fasting blood glucose levels. The first group included patients with blood glucose of  $\geq 5.7$  mmol/L (73 patients; males/females — 49/24) and a full-scaled picture of DM — 34 patients; the second group included those with glucose level of  $< 5.7$  mmol/L (79 patients; males/females — 48/31), including 4 patients with occult pancreatogenic diabetes.

**Study Results:** In the group with the high glucose level, calcification of pancreas was twice as common as in the low-glucose group. When the exocrine function was assessed (according to pancreatic elastase-1 level), group 1 showed statistically significant reduction vs. group 2. C-peptide was statistically significantly lower in group 1. The statistically significant rise in cholecystokinin and secretin values in group 1 found during the study may be associated with the compensatory mechanism due to hyperglycemia.

**Conclusion:** It was found out during the study that calcification, duration of the disease, resections, and the disease severity promote pancreatogenic diabetes. With hyperglycemia, reduction in exocrine and endocrine pancreas secretion results in changes in the basal level of gut hormones: secretin and cholecystokinin.

**Keywords:** chronic pancreatitis, pancreatogenic diabetes, cholecystokinin, pancreatic elastase, C-peptide, glucose.

**For reference:** Varvanina G. G., Trubitsyna I. E., Smirnova A. V., Dubtsova E. A., Noskova K. K., Vinokurova L. V. Mechanisms of Glycemia Regulation Using the Gut Hormones System in Patients with Chronic Pancreatitis. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 39–42.

Эпидемиологические данные ВОЗ показывают, что в мире наблюдается тенденция к увеличению количества больных сахарным диабетом (СД) [1]. Панкреатогенный диабет, так называемый сахарный диабет 3с-типа (СДЗс), связан с заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ) и развивается при хроническом панкреатите (ХП), муковисцидозе,

Варванина Галина Григорьевна — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории научно-диагностических исследований ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: varvaninag@mail.ru

Винокурова Людмила Васильевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: vinokurova52@mail.ru (Окончание на с. 40.)

раке ПЖ, как осложнение после резекционных операций на ПЖ [2, 3]. Развитие СДЗс у больных ХП значительно ухудшает прогноз заболевания [4]. Существует прямая корреляция между выявлением СДЗс и заболеваниями ПЖ [5]. Кроме того, имеется мировая тенденция к увеличению количества случаев как ХП, так и СДЗс, что, во-первых, связывают с факторами образа жизни, а во-вторых — с улучшением методов диагностики [5]. В настоящее время СДЗс составляет 10% среди других случаев диабета [6, 7].

Превентивная индивидуализированная диагностика — актуальная биомедицинская, научно-практическая задача с фундаментальным основанием для разработки, создания и изучения новых фармакологических препаратов. В качестве одного из методов предложено изучение регуляторов инкретиновых сигнальных путей [8, 9]. В частности, показана антидиабетическая активность GIP, GLP-1 и панкреатического полипептида [10].

Диагностические критерии СДЗс: наличие экзокринной панкреатической недостаточности; изменения, соответствующие признакам ХП, по результатам МСКТ, МРТ, эндо-УЗИ. Дополнительными диагностическими критериями СДЗс, отличающими его от СД 2 типа, являются снижение секреции С-пептида и отсутствие инсулиновой резистентности. Ранняя дифференциальная диагностика СДЗс достаточно сложна, поэтому в клинической практике СДЗс часто ошибочно относят к СД 2 типа. СДЗс рассматривается как заболевание, возникающее вследствие патологии экзокринной части ПЖ, имеющее свои механизмы реализации патофизиологического процесса [10–12]. Для дифференциальной диагностики СДЗс и СД 1 типа определяют наличие и/или отсутствие антител к клеткам ПЖ, лугаматдекарбокксилазе и инсулину [13].

Наиболее простым и доступным методом на сегодняшний день остается определение гликемии. Преимущество этого метода связано с эссенциальной функцией глюкозы как важнейшего компонента энергетического обмена клеток, главным образом клеток мозга. Последние данные литературы говорят о тесной связи процесса пищеварения, и в том числе функций ПЖ, с состоянием и функционированием ЦНС [14–16]. Несмотря на то что патофизиологическая теория нервизма сдает свои научные позиции, классические результаты исследования процессов пищеварения демонстрируют, что согласованная деятельность ЦНС, ПЖ, кишечника является залогом здорового пищеварения и сохранения гомеостаза обмена углеводов [14–16]. Таким образом, данные исследований внешнесекреторной функции ПЖ, состояния энтероинсулярной оси при заболеваниях ПЖ предоставляют новые возможности для выявления патогенетических механизмов развития СДЗс.

Существуют морфологические особенности ПЖ. Так, выявленная тесная взаимосвязь между островками и ацинусами и развитая капиллярная сеть обеспечивают взаимное синергичное влияние экзо- и эндокринной ткани ПЖ [17–19]. Развитие экзокринной недостаточности у больных

приводит к мальдигестии и мальабсорбции, нарушению секреции гастроинтестинальных гормонов [18, 20, 21].

Анатомо-морфологические изменения ПЖ, возникающие вследствие циклически рецидивирующего воспаления, приводят к разрушению ткани ПЖ с постепенной потерей  $\beta$ -клеток (нарушением синтеза инсулина),  $\alpha$ -клеток (нарушением синтеза глюкагона и его транспорта в кровотоки),  $\delta$ -клеток (изменением синтеза и поступления в местную капиллярную систему соматостатина, отсутствием замыкания оси «ЦНС — кишечник») [22] и PP-клеток (нарушением синтеза и доступности панкреатического полипептида для тканей органа и соседних систем: печени, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки) [23–25]. В сочетании вышеназванные нарушения могут привести к нестабильному течению диабета, который характеризуется резкими колебаниями уровня глюкозы в крови, вызывая гипер- или гипогликемию [26].

**Цель исследования:** поиск диагностических и прогностических индивидуализированных предиктивных биомаркеров панкреатогенного сахарного диабета в лабораторной диагностике и/или в сочетании с данными клинических исследований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 152 пациента в возрасте от 24 до 66 лет, проходивших обследование и лечение в ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ в 2015–2017 гг.; из них мужчин — 97, женщин — 55. Критерии включения: средняя длительность заболевания ХП не менее 5 лет (минимум 4, максимум 14 лет), отсутствие ожирения. Клинический диагноз ХП подтвержден инструментальными и лабораторными методами; методом ELISA определяли концентрацию холецистокинина (ХЦК), секретина в сыворотке крови, панкреатической эластазы-1 в кале. Уровень С-пептида устанавливали иммунохемилюминесцентным методом.

Все больные в зависимости от уровня гликемии натощак были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли больные с уровнем глюкозы  $\geq 5,7$  ммоль/л (73 пациента, мужчины/женщины — 49/24) и развернутой клинической картиной СДЗс у 34 больных; во 2-ю группу вошли пациенты с концентрацией глюкозы  $< 5,7$  ммоль/л (79 пациентов, мужчины/женщины — 48/31), латентный СДЗс выявлен у 4 из них. Концентрация глюкозы крови измерялась в сыворотке венозной крови утром, натощак, рутинным биохимическим методом в условиях закрытой системы Olympus. Характеристика обследованных больных представлена в *таблице*.

Статистическая обработка результатов была проведена после определения характера распределения полученных числовых данных при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 и в программе R. Все численные данные представлены как  $\text{mean} \pm \text{SD}$  или медиана (M) с 25–75%-м интерквартильным размахом (IQR). Статистическую значимость различий одноименных количественных показателей

Дубцова Елена Анатольевна — д. м. н., заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

Носкова Карина Кадиевна — к. м. н., заведующая научно-диагностическим отделом ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: k.noskova@mknc.ru

Смирнова Анна Вячеславовна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ; лаборатория лучевых и радионуклидных технологий в экспериментальной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Минздрава России. 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23. E-mail: smirn-ova@mail.ru

Трубицына Ирина Евгеньевна — д. м. н., заведующая лабораторией доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: irina.trubitsyna@gmail.com (Окончание. Начало см. на с. 39.)



Таблица

Характеристика больных в зависимости от уровня гликемии натощак

Показатели	Медианы групп		25–75%-й IQR в группах		p
	1	2	1	2	
Возраст, годы	53,7	53,7	46,0–62,0	44,0–64,0	> 0,05
Длительность заболевания, годы	9,7	6,1	6,0–14,0	4,0–9,0	< 0,05
Индекс тяжести по M-ANNHEIM, баллы	13,7	9,4	10,0–18,0	6,0–14,0	< 0,05
Индекс массы тела, кг/м <sup>3</sup>	21,1	23,1	18,4–23,0	21,0–25,0	< 0,05
Общий белок, мг/мл	67,0	70,1	56,0–73,0	65,0–74,0	< 0,05
Эластаза кала 1, мкг/г <sub>(кала)</sub>	146,8	227,4	59,1–210,0	127,0–318,0	< 0,05
С-пептид, нг/мл	1,04	1,5	0,29–1,65	1,05–1,65	< 0,05
Холецистокинин, нг/мл	1,75	0,9	0,49–1,9	0,45–1,12	< 0,05
Секретин, нг/мл	0,34	0,25	0,13–0,45	0,07–0,35	< 0,05

Примечание. IQR — интерквартильный размах.

между группами определяли при помощи непарного критерия Манна — Уитни (U-тест); качественные различия между группами оценивали при помощи точного теста Фишера. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов следует отметить, что в 1-й группе выявлено 36 больных с хроническим кальцифицирующим панкреатитом (ХКП), панкреато-дуоденальная резекция (ПДР) была проведена 28, дистальная резекция (ДР) ПЖ — 7 больным. Во 2-й группе больных ХП выявлено 18 пациентов с ХКП, ПДР проведена 17, а ДР — 12 больным. Количество больных с выявленным кальцинозом ПЖ в группе с повышенной концентрацией глюкозы было в 2 раза больше, что согласуется с данными литературы [27]. Относительный риск развития СД колеблется от 3,2 (у послеоперационных пациентов) [28] до 7,7 (при идиопатическом ХП). В когорте из 418 пациентов с наследственным панкреатитом, наблюдавшихся в 14 странах мира, прослеживался четкий линейный кумулятивный риск эндокринной недостаточности — от 1,3% в возрасте 10 лет до 79,1% в возрасте 80 лет. Риск СД составил 50% через 10 лет и возрос до 83% через 25 лет [28].

По возрасту и количеству обследованных больных группы были сопоставимы (см. табл.). Из данных таблицы 1 видно, что длительность ХП в этих группах статистически значимо различается: в 1-й группе медиана составила 9,7 года, в то время как в группе 2 — 6,1 года. В нашем исследовании индекс тяжести ХП по M-ANNHEIM также был статистически значимо выше для 1-й группы, чем для 2-й; длительность процесса рецидивирующей воспалительной деструкции ПЖ приводит к ухудшению состояния больных, что согласуется с данными литературы [18].

Медианные значения ИМТ составили для 1-й группы 21,1 кг/м<sup>2</sup>, для 2-й — 23,1 кг/м<sup>2</sup>. Эти различия были статистически значимыми и свидетельствуют о том, что существует вероятность выявления метаболических нарушений обмена белка у этих больных вне зависимости от группы наблюдения. При снижении внешнесекреторной функции ПЖ развивается мальнутриция. Этот синдром складывается из синдрома нарушения переваривания (мальдигестии) и синдрома снижения всасывания (мальабсорбции). Синдром мальнутриции подразумевает широкий спектр трофологических нарушений, которые развиваются вследствие белковой, витаминной недостаточности, изменений жирового, углеводного, минерального обмена [2]. Нами была исследована концентрация общего белка в крови. Показано, что в группах 1 и 2 существуют статистически значимые различия по этому показателю (p < 0,05). Медианное значение общего белка в группе 1 составило 67,0 мг/мл, в то время как в группе 2 — 70,1 мг/мл. При анализе данных также было установлено, что в обеих группах присутствуют больные как со сниженной концентрацией белка, так и с сохранной (в пределах референсных значений).

При исследовании экзокринной функции ПЖ, которая оценивалась по уровню панкреатической эластазы-1, выявлено статистически значимое снижение количества фермента в 1-й группе в сравнении со 2-й (см. табл.). Этот факт говорит в пользу теории волнообразного течения микронекротизации ткани ПЖ с последующим сокращением ферментпродуцирующей популяции клеток органа [26]. Для 1-й группы концентрация эластазы-1 составила 146,8, а для 2-й — 227,4 мкг/г<sub>(кала)</sub>. Интересным фактом явились определенные параметры IQR: для 1-й группы он составил 59,1–210,0, а для 2-й — 127,0–318,0. Концентрация данного фермента не зависит от применяемых препаратов ферментозаместительной терапии, так как они содержат ксеногенные ферменты, которые не влияют на уровень панкреатической эластазы-1 человека. Этот факт является важным компонентом адекватной лабораторной диагностики и мониторинга течения заболеваний ЖКТ и препятствует гипердиагностике ХП даже в случае приема ферментативных препаратов.

При определении концентрации С-пептида было установлено его значимое снижение в 1-й группе, где медианное значение составило 1,04 нг/мл, в то время как во второй — 1,5 нг/мл. При этом параметры IQR были следующими: для 1-й группы — 0,29–1,65 нг/мл, для 2-й — 1,05–1,65 нг/мл. Таким образом, можно заключить, что в обследованной группе больных наиболее выраженными нарушениями стали сокращение количества β-клеток ПЖ и связанное с ним снижение функции секреции инсулина.

В настоящее время общепризнанной является тесная взаимосвязь между секретинном и ХЦК, которые регулируют секреторную деятельность ПЖ. Кроме того, эти гормоны являются важными регуляторами гомеостаза глюкозы. Их действие связано с влиянием как на продукцию инсулина, так и на систему глюкагона [22]. Нами были определены концентрации ХЦК и секретина и выявлено статистически значимое различие исследуемых групп: в 1-й группе концентрация ХЦК составила 1,75 нг/мл, а во 2-й — 0,9 нг/мл, секретина — 0,34 нг/мл и 0,25 нг/мл соответственно.

Поскольку нарушение обмена глюкозы при ХП является сложной проблемой, изучение перспективных диагностических и прогностических биомаркеров СДЗс как изолированного патофизиологического процесса, связанного

с хроническим воспалением ПЖ, необходимо для разработки новых подходов в профилактике СДЗс и его осложнений.


Изучение сложных механизмов взаимодействия ХЦК, секретина, инсулина и глюкозы является актуальной задачей для современной гастроэнтерологии необходимо, в частности, для более глубокого понимания механизмов развития СДЗс у больных ХП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженное в нашем исследовании статистически значимое увеличение уровней холецистокинина и секретина можно связать с существованием возможного компенсаторного механизма, направленного на сохранение нормального уровня глюкозы крови и поддержание постоянства эффективного пластического белкового обмена. Учитывая,

что при неблагоприятных условиях живые клетки организма стремятся сохранить эффективный энергообмен, инсулин и связанные с ним рецепторные механизмы могут быть рассмотрены в качестве ростовых факторов. Однако для того чтобы энергообмен позволял восстанавливаться ткани, необходимо полноценное снабжение белком клеток, способных к делению. В случае с хроническим панкреатитом этот процесс сложен физиологически по причине возникновения мальабсорбции и мальадгезии, развивающихся как результат нарушения экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы. Таким образом, хронический панкреатит может быть рассмотрен как серьезный фактор нарушения обоих типов обмена: пластического и энергетического. Это требует дальнейшего изучения более тонких механизмов регуляции обмена глюкозы при хроническом панкреатите.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный доклад по диабету. ВОЗ, 2016 г. [Global'nyi doklad po diabētu. ВОЗ, 2016 г. (in Russian)]
2. Хатков И. Е., Маев И. В., Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А., Абдулхаков С. Р., Алексеенко С. А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия. *Терапевтический архив*. 2017; 89(8): 80–7. [Khat'kov I.E., Maev I.V., Bordin D.S., Kucheryavyy Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A. i dr. Rossiiskii konsensus po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita: zamestitel'naya fermentnaya terapiya. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 89(8): 80–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201789880-87.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. 2013. 44 с. [Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Rossiiskaya gastroenterologicheskaya assotsiatsiya. 2013. 44 s. (in Russian)]
4. Клинические рекомендации. Хронический панкреатит у взрослых, МКБ-10: K86.0/K86.1/K86.3. Год утверждения 2016. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.; 2016. [Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskii pankreatit u vzroslykh, МКБ-10: K86.0/K86.1/K86.3. God utverzhdeniya 2016. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. М.; 2016. (in Russian)]
5. Jupp J., Fine D., Johnson C.D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract. Res/ Clin. Gastroenterol*. 2010; 24(3): 219–31. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.03.005.
6. Gudipaty L., Rickels M. R. Pancreatogenic diabetes. *Pancreapedia*, version 1.0. September 1, 2015.
7. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A., Kloer H.U., Bretzel R.G., Hardt P.D. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c), *Diabetes/metabolism research and reviews, Diabetes metab res rev*. 2012; 28: 338–42. Published online in wiley online library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/dmrr.2260.
8. Egan A.G., Blind E., Dunder K., De Graeff P.A., Hummer B.T., Bourcier T., Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs — FDA and EMA assessment. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(9): 794–7. DOI: 10.1056/NEJMp1314078.
9. Thomsen R.W., Pedersen L., Møller N., Kahlert J., Beck-Nielsen H., Sørensen H.T. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2015; dc132983. DOI: 10.2337/dc13-2983.
10. Banerjee A., Onyuskel H. A Novel Peptide Nanomedicine for Treatment of Pancreatogenic Diabetes. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2013; 9(6): 722–8. DOI: 10.1016/j.nano.2012.12.005.
11. Dreves A.M. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19(42): 7276–81.
12. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26 (Suppl. 1): S5–20 [American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34(1): S62–9].
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34(1): S62–9.
14. Rodriguez-Diaz R., Caicedo A. Neural control of the endocrine pancreas. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014; 28(5): 745–56. DOI: 10.1016/j.beem.2014.05.002.
15. Demir I.E., Friess H., Ceyhan G.O. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2015; 12(11): 649–59. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.166.
16. Poulsen J.L. et al. The Pathogenesis of Chronic Pancreatitis. *Chronic Pancreatitis*. Singapore: Springer; 2017: 29–62.
17. Uc A. et al. Chronic Pancreatitis in the 21<sup>st</sup> Century—Research Challenges and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2016; 45(10): 1365–75.
18. Дубцова Е. А., Никольская К. А., Винокурова Л. В., Бордин Д. С., Варванина Г. Г., Агафонов М. А. Развитие функциональной недостаточности поджелудочной железы после резекционных операций и способы ее коррекции. *Фарматека*. 2017; 2(335): 39–42. [Dubcova E.A., Nikol'skaja K.A., Vinokurova L.V., Bordin D.S., Varvanina G.G., Agafonov M.A. Razvitie funktsional'noj nedostatochnosti podzheludochnoj zhelezy posle rezektsionnykh operatsij i sposoby ee korrektsii. *Farmateka*. 2017; 2(335): 39–42. (in Russian)]
19. Винокурова Л. В., Варванина Г. Г., Смирнова А. В., Гуляев А. С., Бордин Д. С., Дубцова Е. А. Особенности изменений матричных металлопротеиназ при заболеваниях поджелудочной железы. *Доктор.Ру*. 2017; 2(131): 33–7. [Vinokurova L.V., Varvanina G.G., Smitnova A.V., Guljaev A.S., Bordin D.S., Dubcova E.A. Osobennosti izmenenij matriksnykh metalloproteinaz pri zabelevaniyah podzheludochnoj zhelezy. *Doctor.Ru*. 2017; 2(131): 33–7. (in Russian)]
20. Shafqet M., Sharzei K. Diabetes and the pancreatobiliary diseases. *Curr treat options gastroenterol*. 2017; 15(4): 508–19.
21. Варванина Г. Г., Винокурова Л. В., Агафонов М. А., Ткаченко Е. В., Дубцова Е. А. Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции панкреатической секреции. *Consilium Medicum*. 2014. 16(8): 83–5. [Varvanina G.G., Vinokurova L.V., Agafonov M.A., Tkachenko E.V., Dubcova E.A. Rol' gastrointestinal'nykh gormonov v reguljatsii pankreaticheskoi sekrecii. *Consilium Medicum*. 2014. 16(8): 83–5. (in Russian)]
22. Röder P.V. et al. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & molecular medicine*. 2016; 48(3): e219. DOI: 10.1038/emm.2016.6.
23. Ji B., Bi Y., Simeone D., Mortensen R.M., Logsdon C.D. Human pancreatic acinar cells lack functional responses to cholecystokinin and gastrin. *Gastroenterology*. 2001; 121: 1380–90.
24. Smith J.P., Solomon T.E. Cholecystokinin and pancreatic cancer: the chicken or the egg? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2014; 306: G91–101. DOI: 10.1152/ajpgi.00301.2013.
25. Owyang C. Neurohormonal and Hormonal Control of Pancreatic Secretion. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery*. 2018. 84 p.
26. Whitcomb D.C. et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatolology*. 2016; 16(2): 218–24. DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.001.
27. Bhasin D.K., Singh G., Rana S.S. et al. Clinical profile of idiopathic chronic pancreatitis in North India. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2009; 7: 594–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.01.009.
28. Malka D., Hammel P., Sauvanet A. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1324–32. 

# Перспективы применения резонансной стимуляции пищеварительного тракта при тяжелом остром панкреатите

О. Х. Халидов, В. С. Фомин, Г. О. Зайратьянц

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



Оригинальная  
статья

**Цель исследования:** изучить эффективность и возможность внедрения в лечебный арсенал неинвазивной методики мониторинга и стимуляции перистальтической активности пищеварительного тракта у пациентов с тяжелым острым панкреатитом (ТОП) для коррекции моторно-эвакуаторных нарушений и снижения внутрибрюшного давления.

**Дизайн:** проспективное пилотное исследование.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 43 больных ТОП. В лечении внутрибрюшной гипертензии и динамической кишечной непроходимости применялись транскутанная резонансная стимуляция и методы, рекомендованные в нормативных документах Российского общества хирургов. Внутрибрюшное давление измеряли на 1, 3, 5 и 7-е сутки лечения, дополнительно вычисляли значения брюшного перфузионного давления.

**Результаты.** У больных быстро регрессировала внутрибрюшная гипертензия; показатели давления в брюшной полости нормализовались к 7-м суткам лечения (при сравнении с исходными значениями  $p \leq 0,05$ ). К 5-м суткам у 42 (97,7%) пациентов восстановились пассаж химуса по кишечнику, отхождение газов и самостоятельный стул. Морфологически выявлено восстановление архитектоники кишечной стенки, кишечного эпителия с регрессом отека. Инфицирование панкреонекроза наступило у 9 (20,9%) пациентов.

**Заключение.** Применение транскутанной резонансной стимуляции позволяет улучшить результаты комплексного лечения больных ТОП.  
**Ключевые слова:** тяжелый острый панкреатит, внутрибрюшная гипертензия, динамическая кишечная непроходимость, резонансная электростимуляция.

**Для цитирования:** Халидов О. Х., Фомин В. С., Зайратьянц Г. О. Перспективы применения резонансной стимуляции пищеварительного тракта при тяжелом остром панкреатите // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 43–47.

## Perspectives in Using Resonant GIT Stimulation in Acute Pancreatitis

O. Kh. Khalidov, V. S. Fomin, G. O. Zayratyants

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Public Health of Russia



Original  
Paper

**Study Objective:** To study the efficiency and the possibility to introduce non-invasive monitoring and stimulation of peristaltic action in patients with severe acute pancreatitis (SAP) for correction of voiding function disorders and intra-abdominal pressure reduction.

**Study Design:** Prospective pilot study.

**Materials and Methods:** Therapy results of 43 patients with SAP were analysed. Intra-abdominal hypertension and dynamic intestinal obstruction were treated with transcutaneous resonance stimulation and methods stated in guidance of the Russian Surgeons Society; intra-abdominal pressure was measured on day 1, 3, 5, and 7 of therapy; also, abdominal perfusion pressure was calculated.

**Study Results:** Patients demonstrated fast regression of intra-abdominal hypertension; intra-abdominal pressure normalised by day 7 of therapy (vs. initial values,  $p \leq 0,05$ ). On day 5, 42 (97.7%) patients had normal chyme passage, passage of flatus and they could defecate without assistance. Morphologically gut wall architectonics and intestinal epithelium recovered, and the oedema disappeared. Pancreonecrosis infection was recorded in 9 (20.9%) patients.

**Conclusion:** Use of transcutaneous resonance stimulation facilitates the results of complex therapy of patients with SAP.

**Keywords:** severe acute pancreatitis, intra-abdominal hypertension, dynamic intestinal obstruction, resonance electrical stimulation.

**For reference:** Khalidov O. Kh., Fomin V. S., Zayratyants G. O. Perspectives in Using Resonant GIT Stimulation in Acute Pancreatitis. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 43–47.

В настоящее время в ургентной хирургии органов брюшной полости выбор лечебной тактики при остром панкреатите является одной из наиболее актуальных проблем [1, 2]. Известно, что больные острым панкреатитом составляют не менее 10% от всех пациентов с острыми абдоминальными болями, а по данным Департамента здравоохранения города Москвы в 2014–2015 гг. воспалительные заболевания поджелудочной железы регистрировались даже чаще — не менее чем у четверти всех ургентных абдоминальных хирургических больных [1–3]. Увеличение доли

пациентов с воспалительными заболеваниями поджелудочной железы закономерно привело к росту частоты регистрации тяжелых форм острого панкреатита: на территории нашей страны они составляют 25–44% [4, 5].

По современным представлениям, лечение тяжелого острого панкреатита является мультидисциплинарной и весьма непростой задачей. При этом обязателен комплекс в работе хирургической службы, отделений интенсивной терапии, параклинических служб и смежных специалистов. Одними из ключевых звеньев патогенеза и прогрессии

Зайратьянц Георгий Олегович — к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: goshaz@mail.ru

Фомин Владимир Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: wlfomin83@gmail.com

Халидов Омар Халидович — д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: ota2010@yandex.ru



деструктивного процесса в поджелудочной железе, реализации синдрома полиорганной недостаточности и формирования «порочных кругов» следует считать моторно-эвакуаторные нарушения пищеварительного тракта в виде динамической кишечной непроходимости и внутрибрюшную гипертензию, нарастающую при реализации закона Паскаля на фоне висцерального отека и пареза [2, 5]. Доказана прямая корреляция между инфицированием панкреонекроза и ростом внутрибрюшного давления, что проявляется в риске инфицирования более чем у 90% пациентов при экспозиции внутрибрюшного давления 2-й степени и выше на протяжении 72 часов [6].

Безусловно, в современном хирургическом арсенале имеется возможность применения механической гастроинтестинальной декомпрессии при помощи назогастрального, назоинтестинального зондов или ректальных трубок с активной аспирацией желудочного (кишечного) содержимого, что позволит снизить внутрипросветное внутрикишечное давление [7, 8]. Подобные манипуляции приводят к улучшению венозного оттока стенки кишки, сохранению барьерной функции энтероцитов, предотвращают транслокацию кишечной флоры и эндотоксемию [7, 9], однако в условиях длительной персистенции повышенного давления они теряют свою эффективность [10].

При паралитическом илеусе как одной из причин роста внутрибрюшного давления возможно применение лекарственной стимуляции, это доказывается успешным использованием ингибиторов ацетилхолинэстеразы [11–16]. Усилению перистальтики способствует также применение слабительных препаратов, что, однако, не находит своего отражения в доказательных исследованиях по лечению внутрибрюшной гипертензии по данным литературы [17, 18].

Таким образом, коррекция явлений внутрибрюшной гипертензии необходима для улучшения показателей лечения у данных больных и достигается при мониторинге давления с патогенетически подобранной терапией [16, 19].

**Целью пилотного исследования** являлось изучение эффективности и возможности внедрения в лечебный арсенал неинвазивной методики мониторинга и стимуляции перистальтической активности пищеварительного тракта у пациентов с тяжелым острым панкреатитом для коррекции моторно-эвакуаторных нарушений и снижения внутрибрюшного давления.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы проанализирован исход лечения 43 пациентов с острым панкреатитом тяжелого течения, которые находились на стационарном лечении в городских клинических больницах № 50 им. С. И. Спасокукоцкого и № 81 им. В. В. Вересаева, являющихся базами кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии Московского государственного медицинского стоматологического университета имени А. И. Евдокимова Минздрава России, в период 2016–2017 гг.

В качестве критериев включения пациентов в исследование были выделены картина тяжелого острого панкреатита без инфицирования, без признаков нарушения желчеоттока и онкоанамнеза; отсутствие «фекалоидной» рвоты и декомпенсированной кишечной непроходимости динамического генеза; возраст в диапазоне 18–60 лет (для минимизации рисков присоединения моторно-эвакуаторных нарушений ввиду снижения спланхического кровотока вследствие возрастных изменений и сосудистого компонента); верхняя граница внутрибрюшного давления, равная 20 мм рт. ст.

Критерием исключения считали отказ пациента как от самого исследования, так и от интравезикальной манометрии внутрибрюшного давления.

Тяжесть течения острого панкреатита оценивали по критериям и рекомендациям Российского общества хирургов (РОХ) и Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. При этом при наличии 9 баллов и более по шкале APACHE II (англ. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation — Шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния) диагноз тяжелого острого панкреатита считали правомочным.

Средний возраст больных составил  $42,7 \pm 3,8$  года, что подчеркивает актуальность изучаемой проблемы у пациентов трудоспособного возраста. В исследуемой группе преобладали лица мужского пола в соотношении 6–7 : 1. У абсолютного большинства пациентов ( $n = 42$ ; 97,7%) была алиментарно-алкогольная форма острого панкреатита.

Группа больных набиралась проспективно с 2016 по 2017 г., при этом полностью соблюдались протоколы лечебной тактики при тяжелом остром панкреатите согласно нормативным документам Департамента здравоохранения города Москвы и НКР РОХ с использованием стандартного набора лабораторных и инструментальных методов диагностики: УЗИ, МСКТ с болюсным усилением. У  $\frac{2}{3}$  пациентов выполняли видеолапароскопию при наличии более 250 мл выпота в брюшной полости и сальниковой сумке с эвакуацией содержимого и полипозиционным дренированием брюшной полости.

Одним из основополагающих компонентов лечебной тактики мы считали мультимодальный подход с содружественной работой хирургической, эндоскопической, рентгенологической и реанимационной служб стационара, а также включением в лечебный арсенал методов эфферентной терапии при индексе APACHE II 15 баллов и выше, II–III степени эндотоксикоза по В. К. Гостищеву.

С учетом тяжести состояния все пациенты исходно госпитализировались в отделения реанимационного типа с обязательной установкой назогастрального или назоюнонального зонда. В последнем случае установка осуществлялась под эндоскопическим контролем с выполнением щипцевой биопсии слизистой за областью дуоденоюнонального перехода из проксимальной порции тощей кишки. Морфологическая оценка состояния слизистой оболочки проксимальных отделов тощей кишки проводилась на старте лечения и на 7-е сутки у  $\frac{1}{2}$  ( $n = 23$ ; 53,5%) пациентов (для легитимности подобных манипуляций получено положительное заключение межвузовского комитета по этике).

Измерение параметров внутрибрюшного давления выполняли методом непрямой манометрии трансвезикально [11], а на основании полученных данных рассчитывали также значения абдоминального перфузионного давления (дельту между средним артериальным и внутрибрюшным давлением). Последний аспект следует считать достаточно важным показателем висцеральной перфузии [20], в том числе в связи с тем, что он является критерием инфузионной терапии [11], так как уровень абдоминального перфузионного давления ниже 60 мм рт. ст. напрямую коррелирует с выживаемостью пациентов с синдромом внутрибрюшной гипертензии [21]. В ходе терапии внутрибрюшное давление и расчетные показатели мониторировались ежедневно за 1,5–2 часа до сеанса стимуляции и сразу же после его прекращения, а также соотносились с балльной оценкой по шкале APACHE II на 1, 3, 5, 7-й день лечения.



Полученные в ходе исследования данные обработаны статистически с расчетом средней арифметической (М), средней ошибки (m). Результаты считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Методика резонансной стимуляции и техника исследования**

На старте лечения всем пациентам была проведена оценка перистальтической активности методом электрогастро-, электроэнтеро-, электроколографии на «Селективном полиграфе ЖКТ» (патент РФ № 2023419) [22], что позволяло регистрировать полученные сигналы в виде синусоид с последующей их математической оценкой.

В дальнейшем с целью коррекции внутрибрюшной гипертензии и профилактики прогрессирования динамической кишечной непроходимости наряду с базисной терапией острого панкреатита тяжелого течения проводились сеансы последовательной резонансной стимуляции пищеварительного тракта. Использовали «Резонансный стимулятор ЖКТ» [22], формирующий синусоидальные колебания с различной задаваемой частотой. При данном виде электровоздействия применяли метод стимуляции в индивидуально корректируемых режимах последовательно: желудок → дуоденум → тонкая кишка → толстая кишка (патент РФ № 2648819). Electroды располагались на передней брюшной стенке, при этом их локализация строго соответствовала зональному расположению в проекции обоих флангов живота. Сама стимуляция проводилась токами малой силы (это позволяло исключить явления дискомфорта для пациента без снижения клинической эффективности метода) на все отделы пищеварительной трубки последовательно до достижения синхронизации всех спектров колебаний (рис. 1); режим стимуляции осуществлялся с первых часов пребывания пациентов в отделениях интенсивной терапии.

В последующем была выполнена математическая обработка полученных данных (амплитуд осцилляций в мкВ) с расчетом средних значений (М ± m) для анализа кривых и оценки эффективности процедуры.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

После старта базисной терапии согласно нормативным документам был проведен анализ исходной перистальтической активности на «Селективном полиграфе ЖКТ»: выявлены низкоамплитудные спектры колебаний (10,7 ± 4,2 мкВ), соответствующие снижению моторно-эвакуаторной функции и парезу кишечной стенки (рис. 2А).

С первого сеанса резонансной терапии у абсолютного большинства пациентов (n = 42; 97,7%) получены ответы всех стимулированных отделов пищеварительного тракта с синхронизацией спектров чувствительности указанных отделов (см. рис. 1) и увеличением вольтажа до 76,2 ± 7,9 мкВ, при последующих ежесуточных сеансах наблюдался дальнейший рост осцилляций до 138,3 ± 29,1 мкВ. Со второ-

го-третьего сеанса отмечалось стойкое сохранение амплитудности в фоновых режимах (при отключении электровоздействия) со статистически значимыми ( $p \leq 0,05$ ) отличиями от параметров старта лечения (рис. 2Б). Суммарная продолжительность подобной электротерапии составила 4,1 ± 1,9 суток при экспозиции сеансов 101 ± 38 минут. Для оценки эффективности терапии анализировались кривые спектров, а критериями прекращения воздействия явились получение самостоятельного стула, отчетливая аускультативная картина перистальтических шумов и отсутствие признаков сохранения пареза кишечника (клинически, инструментально, по данным селективного полиграфа).

Динамика показателей внутрибрюшного давления и абдоминального перфузионного давления, а также баллов по шкале APACHE II представлена в таблице. Отмечена статистическая значимость различий между значениями этих показателей на старте лечения и на его 7-е сутки ( $p \leq 0,05$ ).

Важно отметить, что параметры внутрибрюшного давления анализировались нами как до начала конкретного сеанса терапии, так и сразу по его окончании. При этом для первых трех сеансов получена разность значений в 1,2 ± 0,8 мм рт. ст., а в дальнейшем — порядка 2,5 мм рт. ст. за сеанс, что позволяет с определенной долей вероятности прогнозировать эффект лечения с учетом вышеприведенного способа коррекции моторно-эвакуаторных нарушений пищеварительного тракта.

Самостоятельный стул получен к исходу 72 часов лечения у 100% пациентов, а полное восстановление моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта (отсутствие вздутия и метеоризма, ретроградного сброса по желудочно-му зонду, активная аускультативная картина перистальтики и электрогастроэнтерографически регистрируемая пропульсивность должной амплитуды, отхождение газов и самостоятельный регулярный стул) отмечено к 5-м суткам лечения у 42 (97,7%) пациентов.

Эффективность комплексного лечения доказывалась также результатами морфологических исследований слизистой оболочки проксимальных порций тощей кишки, взятых на 1-е и 7-е сутки лечения посредством внутриспросветной биопсии во время установки назоюнального зонда или проведения гастродуоденоскопии с заведением аппарата за область дуоденоюнального перехода. Морфологические исследования были выполнены 23 пациентам (53,5%). При этом исходно имел место выраженный отек слизистой

Рис. 1. Этап достижения синхронизации спектров перистальтической активности

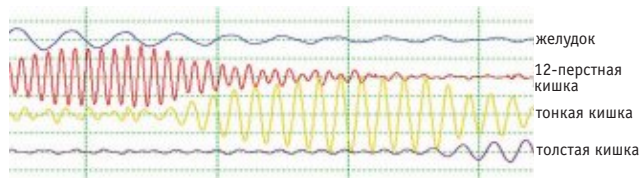
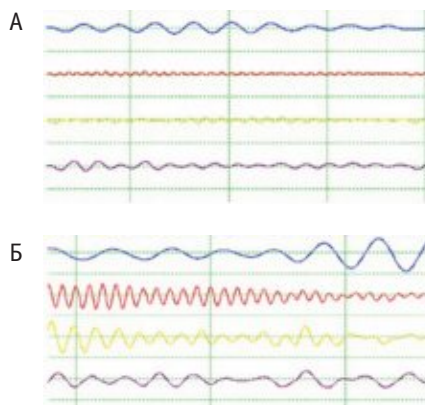


Рис. 2. Электрогастроэнтерограммы. А — исходные данные; Б — после завершения сеанса стимуляции (фоновый режим)



Таблица

Изменение показателей внутрибрюшного давления, абдоминального перфузионного давления и баллов по шкале АРАСНЕ II в ходе лечения

Показатели	Сутки лечения			
	1-е	3-и	5-е	7-е
Внутрибрюшное давление, мм рт. ст.	16,3 ± 1,3	14,6 ± 1,7	11,5 ± 0,9	8,7 ± 0,7*
Абдоминальное перфузионное давление, мм рт. ст.	72,8 ± 2,1	82,6 ± 2,8	84,7 ± 0,9	88,6 ± 0,5*
АРАСНЕ II, баллы	12,4 ± 1,4	10,1 ± 1,4	6,8 ± 1,6	4,1 ± 1,9*

\* P ≤ 0,05 при сравнении со стартовым показателем.

и подслизистого слоев стенки кишки, просвет вен был расширен, в просвете отмечались стазы. Наблюдалась очаговая кровоизлияния, диффузная лимфолейкоцитарная воспалительная инфильтрация, атрофия крипт, участки слипания эпителия кишки (рис. 3А).

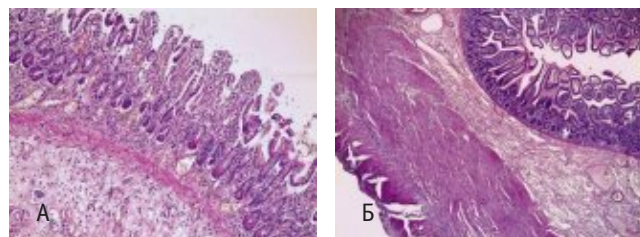
На 7-е сутки сохранялся умеренный отек, преимущественно подслизистого слоя стенки кишки. Воспалительная инфильтрация имела слабовыраженный, очаговый характер и была представлена преимущественно лимфоцитами. Слипывания эпителия не наблюдалось (рис. 3Б).

К исходу лечения инфицирование панкреонекроза наступило у 9 (20,9%) пациентов. Оно потребовало использования всего спектра оперативных, в том числе малоинвазивных, методов: оментобурсостомии (дополнявшейся по показаниям лямботомией); транскутанного дренирования острых

Рис. 3. Морфологическая картина слизистой оболочки проксимальной порции тощей кишки на 1-е (А) и 7-е (Б) сутки лечения.

Окраска гематоксилин-эозином, ув. × 100.

Фото авторов



жидкостных скоплений под ультразвуковым контролем; некрэктомии, в том числе проводившейся видеолапароскопически. Отмечены 3 летальных исхода, во всех наблюдениях причина exitus letalis была экстрапанкреатической.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Полученные данные свидетельствуют о том, что именно внутрибрюшная гипертензия является своеобразным триггером в каскаде «поломок», приводящих к полиорганной недостаточности. Своевременная коррекция внутрибрюшной гипертензии и скорейшее разрешение пареза составляют один из основополагающих моментов в лечебном арсенале у больных с тяжелым острым панкреатитом.

Методика неинвазивной транскутанной резонансной стимуляции является доступной, легко воспроизводимой, удовлетворительно переносится пациентами без явлений дискомфорта, что позволяет рекомендовать подобные виды терапии для больных тяжелым острым панкреатитом с явлениями моторно-эвакуаторных нарушений перистальтики кишечника и синдромом внутрибрюшной гипертензии.

### ЛИТЕРАТУРА

- Aitken E.L., Gough V., Jones A., Macdonald A. Observational study of intra-abdominal pressure monitoring in acute pancreatitis. *Surgery*. 2014; 155(5): 910–8. DOI: 10.1016/j.surg.2013.12.028.
- Boone B., Zureikat A., Hughes S.J., Moser A.J., Yadav D., Zeh H.J. et al. Abdominal compartment syndrome is an early, lethal complication of acute pancreatitis. *Am. Surg.* 2013; 79(6): 601–7.
- Ермолов А. С., Смоляр А. Н., Шляховский И. А., Храженков М. Г. 20 лет неотложной хирургии органов брюшной полости в Москве. *Хирургия*. 2014; 5: 7–16. [Ermolov A.S., Smolyar A.N., Shlyakhovskii I.A., Khrzhenkov M.G. 20 let неотложной хирургии органов брюшной полости в Москве. *Хирургия*. 2014; 5: 7–16. (in Russian)]
- Шабунин А. В., Араблинский А. В., Лукин А. Ю. Панкреонекроз. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 96 с. [Shabunin A.V., Arablinskii A.V., Lukin A.Yu. Pankreonekroz. Diagnostika i lechenie. М.: GEOTAR-Media; 2014. 96 s. (in Russian)]
- Dambrauskas Z., Parseliunas A., Gulbinas A. Pundzius J., Barauskas G. Early recognition of abdominal compartment syndrome in patients with acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(6): 717–21. DOI: 10.3748/wjg.15.717.
- Прудков М. И., Шулушко А. М., Галимзянов Ф. В., Чернядьев С. А. Некротизирующий панкреатит. Екатеринбург: ЭКС-Пресс; 2005. 68 с. [Prudkov M.I., Shulutko A.M., Galimzyanov F.V., Chernyad'ev S.A. Nekrotiziruyushchii pankreatit. Ekaterinburg: EKS-Press; 2005. 68 s. (in Russian)]
- Тимербулатов В. М., Фаязов Р. Р., Тимербулатов Ш. В., Гареев Р. Н., Султанбаев А. У. Интраабдоминальная гипертензия в практике хирурга. *Вестн. Уральской мед. акад. науки*. 2010; 2 (30): 56–8. [Timerbulatov V.M., Fayazov R.R., Timerbulatov Sh.V., Gareev R.N., Sultanbaev A.U. Intraabdominal'naya gipertenziya

- v praktike khirurga. *Vestn. Ural'skoi med. akad. nauki*. 2010; 2(30): 56–8. (in Russian)]
- Herbert M.K., Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients — current status and future options. *Clin. Nutr.* 2008; 27(1): 25–41. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.08.001.
- Van der Spoel J.I., Schultz M.J., van der Voort P.H., de Jonge E. Influence of severity of illness, medication and selective decontamination on defecation. *Intensive Care Med.* 2006; 32(6): 875–80. DOI: 10.1007/s00134-006-0175-9.
- Kyoung K.H., Hong S.K. The duration of intra-abdominal hypertension strongly predicts outcomes for the critically ill surgical patients: a prospective observational study. *World J. Emerg. Surg.* 2015; 10: 22. DOI: 10.1186/s13017-015-0016-7.
- Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., De Waele J., Jaeschke R., Malbrain M.L., De Keulenaer B. et al.; Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* 2013; 39(7): 1190–206. DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z.
- Cheatham M.L., Malbrain M.L., Kirkpatrick A., Sugrue M., Parr M., De Waele J. et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med.* 2007; 33(6): 951–62. DOI: 10.1007/s00134-007-0592-4.
- De Keulenaer B., Regli A., De Laet I., Roberts D., Malbrain M.L. What's new in medical management strategies for raised intra-abdominal pressure: evacuating intra-abdominal contents, improving abdominal wall compliance, pharmacotherapy, and continuous negative

- extra-abdominal pressure. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2015; 47(1): 54–62. DOI: 10.5603/AIT.a2014.0065.
14. Van der Spoel J.I., Oudemans-van Straaten H.M., Stoutenbeek C.P., Bosman R.J., Zandstra D.F. Neostigmine resolves critical illness-related colonic ileus in intensive care patients with multiple organ failure — a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2001; 27(5): 822–7.
  15. Ekka N.M.P., Malua S., Bodra P., Jha R.K., Murari K. Intraabdominal hypertension and abdominal syndrome: a review of current concept and trends. *Int. J. Med. Dent. Sci.* 2015; 4(2): 922–31. DOI: 10.19056/ijmdsjssmes/2015/v4i2/79867.
  16. Забелин М. В., Попугаев К. А., Нестерова Е. А., Самойлов А. С., Покровский К. А. Диагностика и интенсивная терапия внутрибрюшной гипертензии. *Анналы хирургии.* 2018; 23 (2): 81–91. DOI: 10.18821/1560-9502-2018-23-2-81-91. [Zabelin M.V., Popugaev K.A., Nesterova E.A., Samoilov A.S., Pokrovskii K.A. Diagnostika i intensivnaya terapiya vnutribryushnoi gipertenzii. *Annaly khirurgii.* 2018; 23(2): 81–91. DOI: 10.18821/1560-9502-2018-23-2-81-91. (in Russian)]
  17. Malbrain M.L., Chiumello D., Cesana B.M., Reintam Blaser A., Starkopf J., Sugrue M. et al.; WAKE-Up! Investigators. A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the wake-up project. *World initiative on Abdominal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!). Minerva Anesthesiol.* 2014; 80(3): 293–306.
  18. Carr J.A. Abdominal compartment syndrome: a decade of progress. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216(1): 135–46. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.004.
  19. Дюжева Т. Г., Шефер А. В. Внутрибрюшная гипертензия у больных тяжелым острым панкреатитом. *Хирургия.* 2014; 1: 21–9. [Dyuzheva T.G., Shefer A.V. Vnutribryushnaya gipertenziya u bol'nykh tyazhelym ostrym pankreatitom. *Khirurgiya.* 2014; 1: 21–9. (in Russian)]
  20. Wittmann D.H., Iskander G.A. The compartment syndrome of the abdominal cavity: a state of the art review. *J. Intensive Care Med.* 2000; 15: 201–20. DOI: 10.1177/088506660001500403.
  21. Cheatham M.L., White M.W., Sagraves S.G., Johnson J.L., Block E.F. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J. Trauma.* 2000; 49(4): 621–6; discussion 626–7.
  22. Яковенко В. Н., Фомин В. С., Бобринская И. Г. Основные направления развития электрогастроэнтерографии и восстановления координации сокращений пищеварительного тракта у больных хирургического профиля. *Хирург. практика.* 2017; 3: 5–11. [Yakovenko V.N., Fomin V.S., Bobrinskaya I.G. Osnovnye napravleniya razvitiya elektrogastroenterografii i vosstanovleniya koordinatsii sokrashchenii pishchevaritel'nogo trakta u bol'nykh khirurgicheskogo profilya. *Khirurg. praktika.* 2017; 3: 5–11. (in Russian)] 



# Коморбидный пациент с остеоартрозом: маршрутизация и нормативно-правовое обеспечение на этапах формирования

Н. В. Ширинская<sup>1</sup>, В. А. Ахмедов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> БУЗОО «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Омск

<sup>2</sup> ГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Цель обзора:** освещение вопросов курации коморбидных пациентов с остеоартрозом (ОА) и заболеваниями гастродуоденальной зоны на этапах формирования патологии с учетом современного нормативно-правового обеспечения и критериев эффективности.

**Основные положения.** В настоящий момент все больший процент приходится на пациентов с наличием нескольких заболеваний. Пациенты с ОА требуют междисциплинарного внимания врачей-специалистов в связи с наличием высокого интегративного риска развития острых состояний на фоне применения лекарственных средств, успешно купирующих хронический болевой синдром, но способных провоцировать осложнения со стороны гастродуоденальной зоны. Многочисленные исследования говорят о высокой частоте сочетания ОА с ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями легких.

**Заключение.** Установлено статистически значимое прямое влияние качества лечебно-диагностических мероприятий на эффективность лечения пациентов с сочетанной патологией суставов, желудка и двенадцатиперстной кишки. Изучение практики ведения таких пациентов показало актуальность соблюдения федеральных стандартов медицинской помощи этой группе больных.

**Ключевые слова:** коморбидный пациент, нормативно-правовое обеспечение, артроз, остеоартроз, патология гастродуоденальной зоны.

**Для цитирования:** Ширинская Н. В., Ахмедов В. А. Коморбидный пациент с остеоартрозом: маршрутизация и нормативно-правовое обеспечение на этапах формирования // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 48–51.



## Comorbid Patient with Osteoarthritis: Routing and Regulatory Support during Formation

N. V. Shirinskaya<sup>1</sup>, V. A. Akhmedov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical Information and Analytical Centre

<sup>2</sup> FSBEI HE "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

**Objective of the Review:** Discussion of management of comorbid patients with osteoarthritis (OA) and gastroduodenal diseases during pathology formation taking into account modern regulatory support and efficacy endpoints.

**Key Points:** Currently more and more patients have several diseases. Patients with OA require interdisciplinary assistance from medical specialists due to a high integrative risk of acute conditions caused by drugs efficient in arresting chronic pain but leading to gastroduodenal complications. Numerous studies show that very often OA is combined with obesity, cardiovascular diseases, arterial hypertension, diabetes mellitus, and chronic lung conditions.

**Conclusion:** Statistically significant direct impact of the quality of therapy and diagnostics over therapy efficiency in patients with combined pathologies of joints, gut and duodenum has been identified. The analysis of the past management of such patients demonstrated importance of adhering to the federal medical assistance standards in these patients.

**Keywords:** comorbid patient, regulatory support, arthrosis, osteoarthritis, gastroduodenal pathology.

**For reference:** Shirinskaya N. V., Akhmedov V. A. Comorbid Patient with Osteoarthritis: Routing and Regulatory Support during Formation. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 48–51.

В обзоре рассмотрены вопросы курации коморбидных пациентов на этапах формирования патологии с учетом современного нормативно-правового обеспечения и критериев эффективности на примере пациентов с остеоартрозом (ОА) и заболеваниями гастродуоденальной зоны.

В настоящий момент все большее количество пациентов имеют несколько заболеваний, что связано как с общим изменением демографической ситуации (увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста в структуре населения), так и с улучшением диагностических возможностей, стилем современной жизни (гиподинамией, особенностями питания или пищевым рационом и т. п.). Если в отечественной литературе до недавнего времени таких пациентов

относили к лицам с наличием сочетанных, сопутствующих, ассоциированных заболеваний [1], то в зарубежных источниках более часто можно встретить такие термины, как коморбидные заболевания или состояния (comorbid diseases, comorbid conditions), коморбидность (comorbidity), мультиморбидность (multimorbidity) [2].

Родоначальником термина «коморбидность» считается Alvan R. Feinstein (comorbidity — наличие дополнительной клинической картины, которая существует или может появиться в клинической картине текущего заболевания) [3].

Пациенты с ОА требуют междисциплинарного внимания врачей-специалистов — терапевтов (врачей общей практики), ревматологов, гастроэнтерологов, травматологов-

Ахмедов Вадим Адильевич — д. м. н., заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава РФ. 644042, г. Омск, ул. Ленина, д. 12., E-mail: v\_akhmedov@mail.ru

Ширинская Наталья Владимировна — к. м. н., заместитель директора БУЗОО «МИАЦ». 644042, г. Омск, ул. 8-я Линия, д. 219А. E-mail: v\_akhmedov@mail.ru



ортопедов, хирургов — в связи с наличием высокого интегративного риска развития острых состояний на фоне применения лекарственных средств, успешно купирующих хронический болевой синдром, но в то же время провоцирующих осложнения со стороны гастродуоденальной зоны [5, 6]. Кроме этого, артрозы и патология верхних отделов ЖКТ являются составной частью нескольких оценочных шкал коморбидности, таких как FCI (Functional Comorbidity Index), Kaplan—Feinstein индекс, Burden Index — индекс общей болезненной нагрузки [7]. Термины «артроз» (M15–M19) и «остеоартроз» в данном случае использованы как синонимы согласно МКБ-10 [8]. Многочисленные исследования говорят о высокой частоте сочетания ОА с ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями легких [9, 10].

В данной статье на примере коморбидного пациента с ОА и сопутствующей патологией гастродуоденальной зоны (возникшей как следствие терапии ОА НПВС) мы попытаемся проследить маршрутизацию на основе классификации формирования полиморбидности, предложенной Г. В. Губановой с соавт. [4], с точки зрения нормативно-правового обеспечения и эффективности проводимых мероприятий.

Вышеуказанная классификация включает в себя 4 периода:

1) *преморбидный* (период наличия факторов риска, их выявления и коррекции);

2) *период формирования полиморбидности* (факторы риска суммируются, появляются новые; оказывает свое влияние биологический возраст);

3) *период полиорганных нарушений (клинической прогрессию)*, при котором органические поражения начинают проявлять себя клинически в виде симптомов и синдромов определенных заболеваний с развитием в дальнейшем полиорганных нарушений;

4) *период исхода болезней*.

На наш взгляд, классификация Г. В. Губановой с соавт. [4] удобна для практикующих врачей первичного звена отечественного здравоохранения с точки зрения прогноза заболевания и наилучших результатов курации пациентов. Остановимся подробнее на каждом периоде предложенной классификации.

**1. Преморбидный период.** В этот период очень важно активное выявление факторов риска, которые могут в дальнейшем привести к развитию той или иной патологии у пациента [4]. С точки зрения маршрутизации этой цели как нельзя лучше соответствуют диспансеризация определенных групп населения и профилактические осмотры, проводимые согласно приказам Минздрава России:

- № 869н от 25.10.2017 «Об утверждении Порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»;
- № 1011н от 06.12.2012 «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра».

Данные мероприятия проводятся в учреждениях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, врачами-специалистами (в ряде случаев фельдшерами и акушерками). Необходимо отметить, что в указанных документах, регламентирующих проведение диспансеризации и профилактических осмотров, достаточно подробно отражена методология оценки факторов риска и проведения индивидуального углубленного профилактического и группового профилактического консультирования (школ пациентов), а спектр диагностических процедур достаточен, чтобы

выявить основные факторы риска других патологических состояний, повышающих вероятность развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНЗ).

Кроме этого, в Порядке проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения охарактеризованы группы здоровья.

*I группа здоровья* — пациенты без ХНЗ, у которых отсутствуют факторы риска развития таких заболеваний или имеются при низком или среднем абсолютном сердечно-сосудистом риске (ССР), не нуждающиеся в диспансерном наблюдении по поводу других заболеваний (состояний).

*II группа здоровья* — пациенты без ХНЗ, но имеющие факторы риска развития таких заболеваний при высоком или очень высоком абсолютном ССР, а также пациенты с ожирением и (или) гиперхолестеринемией, и (или) лица, курящие более 20 сигарет в день, и (или) лица с выявленным риском пагубного потребления алкоголя и (или) риском потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача, не нуждающиеся в диспансерном наблюдении по поводу других заболеваний (состояний).

*IIIa группа здоровья* — граждане, имеющие ХНЗ, требующие установления диспансерного наблюдения или оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, а также граждане с подозрением на наличие этих заболеваний (состояний), нуждающиеся в дополнительном обследовании.

*IIIб группа здоровья* — граждане, не имеющие ХНЗ, но требующие установления диспансерного наблюдения или оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи по поводу иных заболеваний, а также граждане с подозрением на наличие этих заболеваний, нуждающиеся в дополнительном обследовании.

В преморбидном периоде [4] целесообразно более широко использовать ресурсы отделений (кабинетов) профилактики и центров здоровья, согласно Порядку организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях, утвержденному приказом Минздрава России № 683н от 30.09.2015.

Так, лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, с избыточной массой тела, а также испытывающих определенные воздействия внешней среды при выполнении профессиональных обязанностей, относят ко II группе здоровья и группе риска как предрасположенных к патологии костно-мышечной системы. Для них актуальна оценка уровня физической активности с последующей краткой консультацией в соответствии с методическими рекомендациями «Оказание медицинской помощи взрослому населению по оптимизации физической активности» [11]. Неправильное питание, отягощенный семейный анамнез по заболеваниям пищеварительной системы должны нацелить врача на профилактическое консультирование в аспекте этих проблем.

**2. Период формирования полиморбидности.** В этот период имевшие ранее факторы риска суммируются, появляются новые. Оказывает свое влияние биологический возраст, и развиваются органические поражения [4]. Необходимо отметить, что, согласно тенденциям последних десятилетий, коморбидный пациент с ОА и патологией гастродуоденальной зоны впервые активно обращается за медицинской помощью в 40–45 лет [5].

Очень часто активное выявление таких лиц происходит при проведении вышеупомянутых диспансеризации и профилактических осмотров. В этом случае врач-специалист

должен определить группу диспансерного наблюдения граждан с выявленными ХНЗ и иными заболеваниями. Пациенты с ОА и патологией гастродуоденальной зоны будут отнесены к IIIa или IIIб группам здоровья. Необходимо направление их, при наличии показаний, на дополнительное обследование для получения специализированной медицинской помощи соответствующего профиля.

На данном этапе важно не только выполнение клинических рекомендаций [12] и стандартов оказания медицинской помощи при артрозах, гастритах и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, утвержденных Минздравом России, но и взаимодействие со смежными специалистами для предотвращения прогрессирования каждого из диагностированных заболеваний. На территории РФ действуют следующие нормативно-правовые документы, регламентирующие лечение вышеуказанных заболеваний:

- приказ № 123 от 11.02.2005 Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артрозами»;
- приказ № 248 от 22.11.2004 Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией»;
- приказ № 241 от 22.11.2004 Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным язвой желудка и двенадцатиперстной кишки».

В идеале, при наличии в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ) всех необходимых специалистов, должен быть разработан совместный план ведения лечебно-диагностического процесса. В реальной практике, с учетом дефицита в ЛПУ, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (особенно в сельской местности), так называемых узких специалистов, пациент чаще всего получает их консультацию от случая к случаю в специализированных учреждениях третьего уровня (диагностических центрах, кардиоревматологических диспансерах и т. п.) и частных клиниках, а все бремя диспансерного наблюдения несет участковый терапевт или врач общей практики.

Наряду с профилактическим консультированием, актуальным и на этом этапе, большое значение приобретают различные школы пациентов (с заболеваниями суставов и позвоночника, ОА, патологией ЖКТ) [13]. При консультировании по вопросам физической активности следует обращать внимание на имеющиеся ограничения в состоянии здоровья, обусловленные функциональным классом ОА и/или обострением заболеваний гастродуоденальной зоны [14, 15].

**3. Период полиорганых нарушений (клинической прогрессии)** [4]. Лица с наличием ОА в этот период зачастую вынуждены принимать НПВС в постоянном режиме для снятия болевого синдрома, что приводит к рецидивированию поражений верхних отделов пищеварительной системы. Периоды ухудшений сменяются периодами «видимого спокойствия», когда пациента субъективно может практически ничего не беспокоить. Продолжительность таких периодов очень различна и индивидуальна, от нескольких месяцев до нескольких лет. Однако, принимая во внимание частое латентное течение гастродуоденальных поражений при приеме НПВС [15, 16], лечащий врач должен соблюдать сроки диспансерного наблюдения с целью не пропустить осложнения (такие как желудочно-кишечные кровотечения и/или перфорации) [17]. Существенное значение при этом имеет следование клиническим рекомендациям и стандар-

там, в которых достаточно подробно освещены периодичность проведения эзофагогастродуоденоскопии, методология назначения профилактических средств [15, 16].

Кроме этого, именно на этом этапе чаще всего вследствие прогрессирования поражения суставов возникает необходимость направления на эндопротезирование в рамках высокотехнологичной медицинской помощи согласно Положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, утвержденному приказом Минздрава России № 796н от 02.12.2014.

При этом необходимо помнить, что именно наличие патологии гастродуоденальной зоны может привести к увеличению продолжительности койко-дня, послеоперационных осложнений [15–18]. Наличие коморбидной патологии влияет и на реабилитационный прогноз [19] (приказ № 1705н от 29.12.2012 Минздрава России «О порядке организации медицинской реабилитации»).

Немаловажным фактором на данном этапе является своевременное направление пациента на медико-социальную экспертизу.

**4. Период исхода болезней.** В этом периоде вероятны различные разрешения заболевания: улучшение состояния; вялое, годами не прогрессирующее течение; быстро прогрессирующее течение, приводящее к инвалидизации и летальному исходу [4]. В последнем случае к мероприятиям необходимо добавлять паллиативную помощь, организуя правильный уход за пациентами согласно Порядку оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению, утвержденному Минздравом России (приказ № 187н от 14.04.2015).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При диагностике и лечении пациентов, имеющих остеоартроз (ОА) и коморбидную патологию, при прогнозировании решающую роль имеет выполнение клинических рекомендаций по ОА и клинических рекомендаций по рациональному применению НПВС [10, 15, 16], так как критериями эффективности проводимых лечебно-диагностических мероприятий у таких лиц, находящихся на диспансерном наблюдении, являются:

- 1) уменьшение числа случаев и количества дней временной нетрудоспособности;
- 2) уменьшение числа госпитализаций, в том числе по экстренным медицинским показаниям, по поводу обострений и осложнений заболеваний;
- 3) отсутствие увеличения или сокращение числа случаев инвалидности;
- 4) снижение показателей смертности, в том числе смертности вне медицинских организаций;
- 5) уменьшение частоты обострений хронических заболеваний;
- 6) снижение числа вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций по экстренным медицинским показаниям [20].

При этом в контексте рассматриваемой когорты особенно важным является снижение числа госпитализаций в связи с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, а также смертности, вызванной этими причинами [21]. Зачастую оценка эффективности проводимых мероприятий может проводиться ретроспективно, по результатам наблюдения за 3–5 лет.

В структуре обращаемости взрослого населения в ЛПУ Российской Федерации, по итогам 2016 г., доля болезней

органов пищеварения (K00–K99) и болезней костно-мышечной системы (M00–M99) суммарно составила 17,6% всех случаев (в том числе болезней гастродуоденальной зоны (K25–K26, K29) — 2,7% и артрозов (M15–M19) — 2,5%) [22]. Таким образом, следование стандартам лечения больных артрозами и сопутствующей патологии верхних отделов ЖКТ необходимо ввиду большой распространенности этих патологических форм и широкого применения НПВС в терапии ОА.

В результате проведенного А. П. Щербо и соавт. исследования установлено статистически значимое прямое влияние

качества лечебно-диагностических мероприятий на эффективность лечения пациентов с сочетанной патологией суставов, желудка и двенадцатиперстной кишки. Изучение практики ведения таких пациентов показало актуальность соблюдения федеральных стандартов медицинской помощи этой группе больных [23].

Все вышереченное свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данной категории пациентов как с клинической точки зрения, так и с позиции организации здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вёрткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С., Ларюшкина Е. Д., Соколова И. В., Фельдман М. А. и др. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать? *Врач скорой помощи*. 2011; 7: 4–14. [Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S., Laryushkina E.D., Sokolova I.V., Fel'dman M.A. Komorbidnost': ot istokov razvitiya do sovremennogo ponyatiya. Kak otsenit' i prognozirovat'? *Vrach skoroj pomoshchi*. 2011; 7: 4–14. (in Russian)]
2. Белялов Ф. И. Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних органов. *Вестник современной клинической медицины*. 2010; 2: 44–7. [Belyalov F.I. Problema komorbidnosti pri zabolevaniyakh vnutrennikh organov. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2010; 2: 44–7. (in Russian)]
3. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal Chronic Disease*. 1970; 7: 455–68.
4. Губанова Г. В., Беляева Ю. Н., Шеметова Г. Н. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6(0): 319. [Gubanova G.V., Belyaeva Yu.N., Shemetova G.N. Komorbidnyi patsient: etapy formirovaniya, faktory riska i taktika vedeniya. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6(0): 319. (in Russian)]
5. Suri P., Morgenroth D.C., Hunter D.J. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PMR*. 2012; 4(5): 10–9. DOI: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007
6. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J. Rheumatol*. 1999; 56: 18–24.
7. De Groot V., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J. Clin. Epidemiol*. 2003; 3(56): 221–9.
8. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10 пересмотр: пер. с англ. В 3 тт. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2003. [Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznej i problem, svyazannyh so zdorov'em. 10 peresmotr: per. s angl. V 3 tt. Zheneva: WHO; 2003. (in Russian)]
9. Мендель О. И., Наумов А. В., Алексеева Л. И., Верткин А. Л., Шамуилова М. М. Коморбидность при остеоартрозе: рациональные подходы к лечению больного. *РМЖ*. 2009; 17(21): 1472–5. [Mendel O.I., Naumov A.V., Alekseeva L.I., Vertkin A.L., Shamuilova M.M. Komorbidnost pri osteoartroze: racionalnye podhody k lecheniyu bolnogo. *RMZh*. 2009; 17(21): 1472–5. (in Russian)]
10. Мартынов А. И., Наумов А. В., Верткин А. Л., Алексеева Л. И., Дыдыкина П. С. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. *Лечащий врач*. 2015; 4: 39–45. [Martynov A.I., Naumov A.V., Vyortkin A.L., Alekseeva L.I., Dydykina P.S. Vedenie bolnyh osteoartritom s komorbidnostyu v obshej vrachebnoy praktike: mnenie ekspertov, osnovannoe na dokazatelnoy medicine. *Lechashiy vrach*. 2015; 4: 39–45. (in Russian)]
11. Кривонос О. В., Бойцов С. А., Потемкина Р. А., Поляев Б. А. Оказание медицинской помощи взрослому населению по оптимизации физической активности: Методические рекомендации. М.; 2012. 33 с. [Krivos O.V., Boitsov S.A., Potemkina R.A., Polyayev B.A. Okazanie meditsinskoy pomoshchi vzoslomu naseleniyu po optimizatsii fizicheskoy aktivnosti: Metodicheskie rekomendatsii. M.; 2012. 33 p. (in Russian)] URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6840-pismo-minzdravotsrazvitiya-rossii-14-3-10-1-2818-ot-5-maya-2012-g> (дата обращения — 24.06.2018).
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза, 2013 г. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu osteoartroza, 2013 g. (in Russian)] URL: <http://rheumatolog.ru/ru/nauka/klinicheskie-rekomendacii> (дата обращения — 24.06.2018).
13. Моисеева М. В., Хохлачева Н. А., Попова О. П., Королев Д. А. Опыт организации «Школы здоровья» для пациентов с патологией органов пищеварительного тракта. *Медицинский альманах*. 2010; 1: 32–5. [Moiseeva M.V., Khokhlacheva N.A., Popova O.P., Korolev D.A. Opyt organizatsii "Shkoly zdorov'ya" dlya patsientov s patologiei organov pishchevaritel'nogo trakta. *Meditsinskii al'manakh*. 2010; 1: 32–5. (in Russian)]
14. Бубнова М. Г. Обеспечение физической активности у граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья: методические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 95 с. [Bubnova M.G. Obespechenie fizicheskoy aktivnosti u grazhdan, imeyushchikh ogranicheniya v sostoyanii zdorov'ya: metodicheskie rekomendatsii. M.: GEOTAR-Media; 2015. 95 p. (in Russian)]
15. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., Ивашкин В. Т., Чичасова Н. В., Алексеева Л. И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015; 1: 4–23. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. i dr. Klinicheskie rekomendatsii "Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoy praktike". *Sovremennaya revmatologiya*. 2015; 1: 4–23. (in Russian)]
16. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А., Бакулина Н. В., Барановский А. Ю., Белова Г. В. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 151(03): 4–18. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bakulina N.V., Baranovskij A.Yu., Belova G.V. i dr. Rekomendacii po profilaktike i lecheniyu ezofago-gastro-entero-kolopatij, inducirovannyh nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami (NPVP). *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018; 151(03): 4–18. (in Russian)]
17. Lanás A., García-Rodríguez L.A., Polo-Tomás M., Ponce M., Quintero E., Perez-Aisa M.A. et al. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011; 33(5): 585–91. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04563.x
18. Nepogodiev D., Chapman S.J., Glasbey J.C., Kelly M., Khatri C., Fitzgerald J.E. et al. Multicentre observational cohort study of NSAIDs as risk factors for postoperative adverse events in gastrointestinal surgery. *BMJ Open*. 2014; 4(6): 005164. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005164
19. Федорова Т. Н., Налобина А. Н., Лазарева Н. Н. Комплексная реабилитация больных и инвалидов. Омск: изд-во СибГУФК; 2012. 170 с. [Fedorova T.N., Nalobina A.N., Lazareva N.N. Kompleksnaya reabilitatsiya bol'nykh i invalidov. Omsk: izd-vo SibGUFK; 2012. 170 p. (in Russian)]
20. Бойцов С. А., Чучалин А. Г. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: Методические рекомендации. М.; 2014. 112 с. [Boitsov S.A., Chuchalin A.G. Dispansernoe nablyudeniye bol'nykh khronicheskimi neinfektsionnymi zabolevaniyami i patsientov s vysokim riskom ikh razvitiya: Metodicheskie rekomendatsii. M.; 2014. 112 p. (in Russian)]
21. Ребров А. П., Кашкина Е. И., Антонян А. А., Лякишева Р. В. НПВП-индуцированные гастродуоденальные кровотечения: риск развития и тактика ведения больных. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 2: 13–5. [Rebrov A.P., Kashkina E.I., Antonyan A.A., Lyakishcheva R.V. NPVP-indutsirovannyye gastroduodenal'nye krovotecheniya: risk razvitiya i taktika vedeniya bol'nykh. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008; 2: 13–5. (in Russian)]
22. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2016 году. *Статистические материалы. Часть IV. Под редакцией Е. П. Каториной, В. И. Стародубова*. М.; 2016: 160. [Obshchaya zabolevaemost' vzoslogo naseleniya Rossii v 2016 godu. *Statisticheskie materialy. Chast' IV. Pod redaktsiei E.P. Kakorinoy, V.I. Starodubova*. M.; 2016: 160. Moskva. (in Russian)] URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god> (дата обращения — 24.06.2018).
23. Щербо А. П., Ширинская Н. В. Социально-гигиенические и клинические аспекты влияния консультативной помощи на качество лечебно-диагностического процесса у пациентов с остеоартрозом и сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; 4(41): 45–9. [Shcherbo A.P., Shirinskaya N.V. Sotsial'no-gigienicheskie i klinicheskie aspekty vliyaniya konsul'tativnoy pomoshchi na kachestvo lechebno-diagnosticheskogo protsessa u patsientov s osteoartrozom i soputstvuyushchei patologiei zheludochno-kishechnogo trakta. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2011; 4(41): 45–9. (in Russian)]





## Современный тренд — максимальный контроль действия препаратов анестезиологического обеспечения

И. Н. Пасечник<sup>1, 2</sup>, Е. И. Скобелев<sup>1</sup>, А. А. Мещеряков<sup>1</sup>, В. Ю. Рыбинцев<sup>1, 2</sup>, Г. И. Митягин<sup>2</sup>, Г. Н. Хрыков<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» с поликлиникой Управления делами Президента РФ, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны РФ, г. Санкт-Петербург

**Цель обзора:** оптимизация анестезиологического обеспечения хирургических операций на основе контроля уровня нейромышечного блока.

**Основные положения.** Глубокий нейромышечный блок является одним из важнейших компонентов современного анестезиологического пособия. Он обеспечивает комфортные условия для оперирования, особенно при лапароскопическом доступе. Мониторинг выраженности нейромышечного блока и его своевременная реверсия позволяют управлять этапами анестезии.

**Заключение.** Применение связки рокурония и сугаммадекса повышает безопасность на всех этапах хирургического вмешательства: от интубации трахеи до раннего послеоперационного периода.

**Ключевые слова:** нейромышечный блок, анестезия.

**Для цитирования:** Пасечник И. Н., Скобелев Е. И., Мещеряков А. А., Рыбинцев В. Ю., Митягин Г. И., Хрыков Г. Н. Современный тренд — максимальный контроль действия препаратов анестезиологического обеспечения // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 52–57.



## A Modern Trend: Utmost Monitoring of Anaesthetic Management Drugs

I. N. Pasechnik<sup>1, 2</sup>, E. I. Skobelev<sup>1</sup>, A. A. Mescheryakov<sup>1</sup>, V. Yu. Rybintsev<sup>1, 2</sup>, G. I. Mityagin<sup>2</sup>, G. N. Khrykov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs, Moscow

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital with outpatient unit at the Department of Presidential Affairs, Moscow

<sup>3</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg

**Objective of the Review:** To optimise anaesthetic management of surgeries by neuromuscular block monitoring.

**Key Points:** A deep neuromuscular block is one of the most important components in modern anaesthetic management. It ensures comfortable conditions for a surgery, especially in case of laparoscopy. Monitoring of neuromuscular block intensity and its timely reversal allow controlling anesthesia stages.

**Conclusion:** Use of a combination of Rocuronium and Sugammadex enhance the safety of surgery: starting from intubation of trachea and up to early post-surgery period.

**Keywords:** neuromuscular block, anesthesia.

**For reference:** Pasechnik I. N., Skobelev E. I., Mescheryakov A. A., Rybintsev V. Yu., Mityagin G. I., Khrykov G. N. A Modern Trend: Utmost Monitoring of Anaesthetic Management Drugs. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 52–57.

Эволюция современных представлений об анестезиологии и реаниматологии пока не привела к пересмотру методологической триады общей анестезии, которую составляют анестезия, аналгезия и миорелаксация. Эти элементы могут дополнять друг друга благодаря синергизму действия средств для наркоза или комбинированному воздействию на организм монопрепаратов. При этом основной причиной анестезиологических осложнений на протяжении всей эпохи патофизиологически осмысленного обезболивания была неполная оценка индивидуального и комплексного

органного воздействия анестетиков, анальгетиков и миорелаксантов. Следствием недостаточной удовлетворенности клиницистов свойствами профессионального фармакологического набора стал поиск «идеального анестетика», а также селективных анальгетиков и миорелаксантов. Для целей практического здравоохранения в наибольшей степени подошли бы препараты с максимальной терапевтической широтой и столь же высокой степенью управляемости. При этом они должны быть лишены отрицательных системных воздействий, антигенных свойств и хорошо переноситься

Мещеряков Алексей Александрович — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А. E-mail: doctor-mescher@yandex.ru

Митягин Глеб Игоревич — врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15. E-mail: acer1591@gmail.com

Пасечник Игорь Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А. E-mail: pasigor@yandex.ru

Рыбинцев Владимир Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А. E-mail: xxxvlad66@mail.ru

Скобелев Евгений Иванович — к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А. E-mail: scobelev@hotmail.com

Хрыков Глеб Николаевич — к. м. н., старший преподаватель кафедры факультетской хирургии им. С. П. Федорова ФГБВОУ ВО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны РФ. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: ghrykov@mail.ru



больными. Формулируя такое техническое задание для фармпроизводителей, мы невольно проецируем сложившиеся абстрактные представления об «идеальности» анестетиков на другие группы препаратов, создание которых можно определить как стратегическую задачу. Рутинная же анестезиолого-реаниматологическая практика предусматривает регулярное решение задач тактических, но широкого спектра: от профилактики анестезиологических осложнений до вклада в мультидисциплинарный процесс оптимизации восстановления хирургических больных. Поэтому в отсутствие комплексных решений, позволяющих идеализировать общую анестезию в целом, приходится прибегать к ухищрениям, имеющим целью индивидуализировать лечебную тактику, варьируя дозировки и специфичность отдельных препаратов, как, например, при комбинированной или сбалансированной анестезии.

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Неполная удовлетворенность фармакологическими свойствами средств для наркоза стимулирует поиски медикаментозных схем, применимых в конкретных клинических ситуациях. Избыточность и недостаточность как анестезии, так и анальгезии могут быть одинаково нежелательны, что позволяет логически объединить эти состояния в понятие неадекватности общей анестезии. Многие исследования со всей очевидностью показывают провоцирующее влияние неадекватного обезбоживания на развитие ранних послеоперационных осложнений. При этом снижается качество эмоционального восприятия хирургического лечения, увеличиваются сроки послеоперационного восстановления больного, отмечается рост количества осложнений, в том числе частоты когнитивной дисфункции. Последнее обстоятельство во многом связано с интраоперационной обстановкой, обеспечиваемой анестезиологической бригадой. Осуществление необходимого объема оперативного вмешательства вряд ли возможно без должной блокады афферентных болевых стимулов и спонтанной двигательной активности, что, в свою очередь, не может не влиять, хотя бы косвенно, на реализацию ментальных актов и остаточную миоплегию в раннем постнаркозном периоде.

Глубина анестезии и миорелаксация при использовании большинства средств для наркоза положительно дозозависимо связаны. При углублении анестезии снижается необходимое количество релаксантов для блокады эфферентных импульсов, в том числе двигательных. В то же время углубление анестезии может приводить к осложнениям в виде постнаркозной депрессии и упомянутым когнитивным нарушениям в послеоперационном периоде. Кроме того, в последнее время все чаще используют более управляемые ингаляционные анестетики типа десфлурана (Desflurane) и анальгетики короткого действия, хронологическая синхронизация действия которых с периодом медикаментозной миорелаксации и стадиями оперативной активности бывает затруднительной. Частично проблему комплексной управляемости анестезиологическим сопровождением операций решает использование недеполяризующих миорелаксантов среднего или короткого типа действия, например рокурония (Rocuronium bromide). Тем не менее при сочетанном применении препаратов этой группы возникают ранние постнаркозные осложнения, связанные с супрессией нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Резидуальный нейромышечный блок, сопровождающийся послеоперационными расстройствами дыхания с разруше-

нием структуры высшей нервной деятельности и анестезиологической смертью, считают наиболее серьезным осложнением раннего восстановительного периода в хирургии [1]. Постнаркозная депрессия вообще и остаточная релаксация в частности могут вызвать самые разные расстройства функций дыхательной системы: от рутинной задержки восстановления спонтанного дыхания до аспирационного синдрома и отсроченного апноэ. Последние обстоятельства считают наиболее частыми причинами анестезиологических смертей [2–5]. Замедление процесса перехода на самостоятельное дыхание изменяет операционный график и иногда приводит к необходимости продленной искусственной вентиляции легких [6]. Такие ситуации клиницисты часто относят к разряду проблемных и демонстрируют прогностический пессимизм в отношении больных, которым проводили продленную вентиляцию. Этот подход может парадоксальным образом вывести конкретного пациента за рамки популярной в настоящее время программы быстрого восстановления (Fast Track), разработанной для улучшения результатов лечения больных, в том числе и проблемных.

Целесообразность комплексной профилактики ранних и отсроченных дыхательных нарушений, начинающейся в ходе анестезии и операции, вполне очевидна [7, 8]. Оценка состояния пациентов в раннем послеоперационном периоде предусматривает диагностику постнаркозной депрессии с учетом ее составляющих. По результатам этой диагностики принимается решение об экстубации больного или продлении вентиляции легких. Существует достаточное количество вербальных тестов, позволяющих выявить на доинструментальном уровне избыточное угнетение ЦНС. При анализе резидуальной миорелаксации также применяют набор рутинных неинструментальных тестов, таких как тест поднятия головы и подобные. Тем не менее для достижения лучшей управляемости миорелаксацией все чаще прибегают к относительно несложным методам ее мониторинга [9]. Заслуженное распространение получил мониторинг на основе серийной стимуляции TOF (Train-of-Four), данные которого часто используют для сравнительной оценки параметров миорелаксации. Достаточно часто применяют также методику посттетанического счета PTC (Post-Tetanic Count), прежде всего для оценки глубоких форм миоплегии [10].

Сочетание рутинных и инновационных методов оценки глубины постнаркозной депрессии позволяет выделить объект коррекционного воздействия для купирования этого состояния. Степень избирательности антагонистического действия купирующих препаратов во многом определяет целесообразность их применения. При подозрении на абсолютную или относительную избыточность анестезии или анальгезии бывает проще дождаться естественной элиминации препаратов из организма пациента в послеоперационном отделении, чем терзаться неочевидным выбором неспецифичного антагониста.

Иная ситуация складывается при необходимости профилактики остаточной миорелаксации. Существуют избирательные препараты, применяемые в качестве антидотов при использовании различных типов миоплегии. В отсутствие таких препаратов, а также объективных методов мониторинга остаточной кураризации у значительной части пациентов экстубацию проводят при наличии резидуальной релаксации [4, 5]. Если говорить об особенностях современного обезбоживания, то в качестве релаксанта чаще выбирают препараты короткого или, в крайнем случае, среднего периода действия с прогнозируемыми фазами

расслабления. При этом лекарственное средство должно обладать высокой избирательностью основного воздействия и минимальными побочными эффектами. Из получивших распространение препаратов такими свойствами обладают фармакологические средства на основе уже упоминавшегося рокурония бромид, недеполяризующего миорелаксанта короткого и среднего действия, конкурирующего с ацетилхолином в н-холинорецепторах синапсов скелетной мускулатуры. От синтетически близких релаксантов рокуроний отличаются высокая миоплегическая избирательность, отсутствие влияния на м-холинорецепторы и ганглионарные структуры, низкая способность стимулировать высвобождение гистамина. Наличие же избирательного антагониста вообще может придать этому препарату черты идеальности. В качестве антагониста используют модифицированный гамма-циклодекстрин сугаммадекс, который, попадая в организм больного, связывается с миорелаксантом, снижая количество молекул последнего, блокирующих никотиновые рецепторы нейромышечного комплекса; таким образом, разрешается миоплегия, вызванная рокуронием [11, 12].

Несмотря на очевидные достоинства препаратов рокурония, они все же обладают спецификой применения. Например, после миоплегии этими средствами у больных старше 65 лет отмечают достоверную задержку восстановления нервно-мышечной проводимости [10, 13–15]. Причем возможное развитие остаточной миоплегии в геронтологической когорте ряд исследователей связывают скорее с фактом применения рокурония, чем с его дозировкой, а дозозависимая задержка восстановления мышечного тонуса характерна для группы пациентов моложе 50 лет, где и потребные количества препарата достоверно выше таковых в преклонном возрасте [16]. Иначе говоря, существует группа клинических ситуаций, в которых безусловное демпфирование остаточной миорелаксации, вызванной препаратами короткого и среднего типа действия, с помощью сугаммадекса вполне целесообразно.

Современные методики общего обезболивания предусматривают определенное многообразие применяемых препаратов, в том числе обладающих антагонистическими или уравновешивающими свойствами. Этот подход может показаться не всегда оправданным ввиду риска полипрагмазийных взаимодействий. И все же существуют удачные примеры сочетанного назначения веществ разнонаправленного действия с целью регламентации хода анестезии. Так, принимая во внимание многообразие и серьезность послеоперационных осложнений, связанных с остаточной кураризацией, стоит считать уместным своевременное использование сугаммадекса в качестве конкурента такого избирательного препарата для интраоперационной миоплегии, как рокурония бромид.

Достаточно распространенным осложнением постнаркозного периода является легочная аспирация. Степень выраженности этого осложнения может различаться от бессимптомной до полноценного аспирационного синдрома. В физиологических условиях развитию аспирации противостоит защитный комплекс рефлекторных механизмов. Например, при сложнорефлекторном акте глотания блокируется моторика вдоха и выдоха. При недостаточности такого способа антиаспирационной защиты включаются кашлевые рефлексы и может развиваться ларингоспазм. Существуют исследования, свидетельствующие, что у больных пожилого и старческого возраста уровень защиты от аспирации может снижаться в физиологических условиях. Такая латентная возрастная арефлексия дает о себе знать в раннем восста-

новительном периоде [17]. В ряде последовательных и преемственных исследований показана зависимость развития послеоперационной пневмонии аспирационного генеза от резидуальной рокурониевой релаксации у пожилых пациентов [18–20]. Известно, что аспирационные осложнения в геронтологии и не только имеют более сложную природу, нежели простое расслабление мышц. Ингаляционные анестетики и некоторые анальгетики, в первую очередь наркотические, могут вызывать постнаркозную дисрефлексию со всеми вытекающими аспирационными последствиями [21, 22]. Рутинная процедура даже кратковременной интубации трахеи, по некоторым данным, также приводит к снижению порога локальных рефлексов [23]. Есть обоснованные предположения на тот счет, что вентиляционно-ассоциированная пневмония у больных с продленной искусственной вентиляцией легких патогенетически связана с триггерной бессимптомной аспирацией [24]. Гипотетический вклад в теорию развития послеоперационной пневмонии могут внести косвенные свидетельства в пользу затруднения активного и пассивного дренажа трахеобронхиального дерева при резидуальной релаксации [25], так как при снижении дренажной функции велика вероятность инфицирования скопившегося бронхиального секрета.

Существуют клинически скрытые формы резидуальной миоплегии, остающиеся таковыми или манифестирующие при стечении неблагоприятных обстоятельств. Наличие этих форм не является статистически казуистическим. Так, в исследовании G. S. Murphy и соавт. [6] еще в 2015 г. приведены свидетельства, что остаточная релаксация после экстубации, определяемая по TOF-соотношению четвертого и первого ответов на стимуляцию ( $T_4/T_1$ ), составляющему менее 0,9, достаточно характерна для пациентов разных возрастных групп. При этом миоплегию в послеоперационном отделении наблюдали примерно у трети пациентов в возрасте от 18 до 50 лет, в то время как у пожилых больных, старше 70 лет, данное состояние отмечали почти в 2 раза чаще.

Интраоперационная миоплегия не является самоцелью: ее уровень и продолжительность определяют хирургическая тактика и хронология оперативного вмешательства. Так, успешность широкого спектра абдоминальных хирургических вмешательств — от лапароскопических манипуляций до полномасштабных полостных операций — во многом зависит от доступности объектов операционного поля, обусловленной остаточным мышечным тонусом, спонтанной двигательной активностью, уровнем внутрибрюшного давления и подобными факторами, зависящими от наркозного фона. Причем успешность лечебно-диагностических мероприятий прямо пропорциональна хирургическому уровню анестезии и миорелаксации, а управляемость последней может быть обеспечена фармакологической связкой рокурония и сугаммадекса.

Лапароскопические вмешательства в последнее время получают все большее распространение в абдоминальной хирургии ввиду совершенствования манипуляционного технического оснащения. Вместе с тем специфика этих вмешательств, т. е. необходимость создания глубокого нейромышечного блока на относительно небольшом временном отрезке, выводит постэкстубационные миоплегические расстройства дыхания на одно из первых мест в рейтинге процедурных осложнений [26]. Врачебная тактика поддержания интраоперационной релаксации на уровне умеренного блока как способ профилактики отсроченного апноэ приводит к крайне нежелательным спонтанным мышечным сокращениям в ходе процедуры [27, 28]. При глубоком

нейромышечном блоке такие осложнения казуистичны. По шкале субъективных оценок, данных лапароскопистами, глубокий блок обеспечивает лучшие условия работы, нежели умеренный, и даже позволяет манипулировать при статистически достоверно низких цифрах внутрибрюшного давления [29–32]. Таким образом, использование сугаммадекса позволяет осуществлять глубокую рокуронию миоплегию в ходе лапароскопии, что делает эту процедуру более эффективной, безопасной и может расширять показания к ее применению.

При осуществлении хирургических вмешательств лапаротомическим доступом углубление миорелаксации положительно оценивают большинство хирургов, что косвенным образом уменьшает частоту технических сложностей оперативного лечения. В ряду недавних исследований, анализировавших взаимосвязь субъективных хирургических оценок и безусловных доказательных факторов, обращает на себя внимание работа, опубликованная M. V. Madsen и соавт. [33]. Глубокую релаксацию до уровня РТС 0–1 осуществляли продленным инфузионным введением рокурония. В группе сравнения использовали тот же препарат, но вводили его болюсно, ориентируясь на фармакопейную дозировку, а не на данные нейромониторинга. Опрос хирургов об адекватности миоплегии проводили каждые 30 минут по прогрессивной 5-балльной шкале. Оценивали частоту интраоперационных эпизодов недостаточной релаксации, требующей углубления анестезии, спонтанной двигательной активности. Доброкачественный статистический анализ полученных данных позволил авторам сделать вывод о преимуществе глубокой миоплегии при лапаротомии вплоть до завершающего этапа ушивания операционной раны.

Глубокое расслабление скелетной мускулатуры и диафрагмы при верхнем лапаротомическом доступе до уровня РТС < 1 авторы данного исследования намеренно не сравнивали с умеренной миоплегией по критерию поддержания TOF на уровне 1–3 [33, 34], чтобы приблизить предполагаемые выводы к клиническим реалиям, когда у анестезиолога для обеспечения оптимального хода операции есть выбор между дискретным углублением анестезии, анальгезии или миоплегии. В обсуждаемой работе доказан приоритет глубокой релаксации в сравнении с рутинным балансированием элементов наркотриады [33]. Этот подход стал возможным благодаря применению селективного антагониста рокурония. Именно эффективность сугаммадекса в отношении резидуального нейромышечного блока позволяет углублять последний без опасения развития постнаркотриадной рекураризации [12, 35, 36].

К несомненным достоинствам сугаммадекса относят его хорошую переносимость пациентами с минимальными побочными эффектами, что позволяет применять препарат в самых разных нозологических и возрастных когортах [12, 26, 37]. Помимо задач, связанных с ускоренным восстановлением хирургических больных в рамках концепции Fast Track, существует мнение о положительном экономическом эффекте использования сугаммадекса для разрешения рокурониевой резидуальной релаксации ввиду скорейшего освобождения операционного зала для следующей операции [38, 39]. Вероятно, такие выводы могут быть справедливы и для отечественных лечебных учреждений после сравнительной калькуляции стоимости времени использования операционной, повышенных доз рокурония и собственно сугаммадекса.

Определяя схему многокомпонентного общего обезболивания, анестезиолог планирует достижение целого ряда целей, едва ли не главными из которых являются адекватная защита организма больного от операционного стресса и минимизация постнаркотриадного угнетения жизненно важных функций организма. При прочих равных условиях гипотетическая формула расчета постнаркотриадной депрессии могла бы включать три достаточно самостоятельные переменные, а именно: анестезию, анальгезию и миоплегию. Вариабельность и взаимосвязь переменных определяются количеством и качеством используемых препаратов, а также реакцией макроорганизма на их действие и последствие. Сложность раздельной оценки роли компонентов общего обезболивания в формировании остаточного угнетения функций центральной и периферической нервной системы прооперированного пациента повышает практическую ценность применения препаратов с регламентированной фармакодинамикой либо средств, действие которых можно остановить в нужный момент, как в случае с доказательно эффективным сочетанием рокурония бромидом и сугаммадекса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование препаратов для комплексного применения представляется более перспективным, чем поиски «идеальных» лекарств для раздельного использования. Такой поиск можно проводить на основе анализа фармакопейных сочетаний уже имеющихся средств без ожидания будущих инноваций в области химического синтеза. Вместе с тем опыт клинического применения различных лекарственных препаратов позволяет определять и прогнозировать свойства медикаментов будущего, которое, как известно, наступает уже сегодня.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Caplan R.A., Posner K.L., Ward R.J., Cheney F.W. Adverse respiratory events in anesthesia: A closed claims analysis. *Anesthesiology*. 1990; 72: 828–33.
2. Cook T.M., Woodall N., Frerk C. Fourth National Audit Project: Major complications of airway management in the UK: Results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 1: Anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2011; 106: 617–31. DOI:10.1093/bja/aer058.
3. Asai T. Editorial II: Who is at increased risk of pulmonary aspiration? *Br. J. Anaesth.* 2004; 93: 497–500. DOI:10.1093/bja/ae234.
4. Plaud B., Debaene B., Donati F., Marty J. Residual paralysis after emergence from anaesthesia. *Anesthesiology*. 2010; 112: 1013–2. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181cded07.
5. Murphy G.S., Brull S.J. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth. Analg.* 2010; 111: 120–8. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181da832d.
6. Murphy G.S., Szokol J.V., Avram M.J., et al. Residual Neuromuscular Block in the Elderly: Incidence and Clinical Implications. *Anesthesiology*. 2015; 123:1322–36. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000865.
7. Cheney F.W., Posner K.L., Lee L.A. et al. Trends in anesthesia-related death and brain damage: A closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2006; 105: 1081–6.
8. Norris A.M., Hardman J.G., Asai T. A firm foundation for progress in airway management. *Br. J. Anaesth.* 2011; 106: 613–6. DOI: 10.1093/bja/aer088
9. Naguib M., Kopman A.F., Lien C.A. et al. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth. Analg.* 2010; 111: 11–9. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c07428.
10. Kopman A., Naguib M. Laparoscopic surgery and muscle relaxants: is deep block helpful? *Anesth. Analg.* 2015; 120: 51–8. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000471.
11. Boon L.H. Cyclohexanes and the emergence of sugammadex. *Anesthesia*. 2009; 64: 31–7. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05868.x.



12. Mirakhur R.K. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia*. 2009; 64: 45–54. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05870.x.
13. Cope T.M., Hunter J.M. Selecting neuromuscular-blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging*. 2003; 20: 125–40.
14. Matteo R.S., Ornstein E., Schwartz A.E. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg*. 1993; 77: 1193–7.
15. Adamus M., Hrabalek L., Wanek T., et al. Influence of age and gender on the pharmacodynamic parameters of rocuronium during total intravenous anesthesia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011; 155: 347–53. DOI: 10.55.07/bp.2011.050.
16. Bevan D.R., Fiset P., Balendran P. et al. Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. *Can. J. Anaesth*. 1993; 40: 127–32. DOI: 10.1007/BF03011309.
17. Hårdemark Cedborg A.I., Sundman E., Bodén K. et al. Pharyngeal function and breathing pattern during partial neuromuscular block in the elderly: effects on airway protection. *Anesthesiology*. 2014; 120: 312–25. DOI: 10.1097/ALN.000000000000043.
18. Sundman E., Witt H., Olsson R., Ekberg O. et al. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: Pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology*. 2000; 92: 977–84.
19. Hårdemark Cedborg A.I., Bodén K., Witt Hedström H. et al. Breathing and swallowing in normal man-effects of changes in body position, bolus types, and respiratory drive. *Neurogastroenterol Motil*. 2010; 22: 1201–8, e316. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01551.x.
20. Hårdemark Cedborg A.I., Sundman E., Bodén K., et al. Co-ordination of spontaneous swallowing with respiratory air flow and diaphragmatic and abdominal muscle activity in healthy adult humans. *Exp Physiol*. 2009; 94: 459–68. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.045724.
21. Asai T., Koga K., Vaughan R.S. Respiratory complications associated with tracheal intubation and extubation. *Br. J. Anaesth*. 1998; 80: 767–75.
22. Tagaito Y., Isono S., Remmers J.E. et al. Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2007; 103: 1379–85. DOI: 10.1152/jappphysiol.00026.2007.
23. Tanaka A., Isono S., Ishikawa T., Nishino T. Laryngeal reflex before and after placement of airway interventions: Endotracheal tube and laryngeal mask airway. *Anesthesiology*. 2005; 102: 20–5.
24. Pneumatikos I.A., Dragoumanis C.K., Bouros D.E. Ventilator-associated pneumonia or endotracheal tube-associated pneumonia? An approach to the pathogenesis and preventive strategies emphasizing the importance of endotracheal tube. *Anesthesiology*. 2009; 110: 673–80. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31819868e0.
25. Asai T., Isono S. Residual Neuromuscular Blockade after Anesthesia. A Possible Cause of Postoperative Aspiration-induced Pneumonia. *Anesthesiology*. 2014; 120: 260–2. DOI: 10.1097/ALN.000000000000042.
26. Dransart C., Putz L., Marotta M., Dubois P.E. Deep Neuromuscular Blockade Improves Surgical Conditions During Gynecological Laparoscopy. In: *Fertility-oriented Female Reproductive Surgery*, 2017.
27. Maurtua M.A., Deogaonkar A., Bakri M.H. et al. Dosing of remifentanyl to prevent movement during craniotomy in the absence of neuromuscular blockade. *J. Neurosurg. Anesthesiol*. 2008; 20: 221–5. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181806c4a.
28. Dubois P.E., Pu L., Jamart J. et al. Deep neuromuscular block improves surgical conditions during laparoscopic hysterectomy: a randomised controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2014; 31: 1–7.
29. Madsen M., Staehr-Rye A. K., Götke M.R., Claudius C. Neuromuscular blockade for optimising surgical conditions during abdominal and gynaecological surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015; 59: 1–16. DOI: 10.1111/aas.12419.
30. Martini C.H., Boon M., Bevers R F. et al. Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block. *Br. J. Anaesth*. 2014; 112: 498–505. doi: 10.1093/bja/aet377.
31. Dubois P.E. TOF count 0 ensured optimal surgical conditions during laparoscopic hysterectomy. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2015; 32: 65–6. DOI: 10.1097/EJA.000000000000161.
32. Van Wijk R.M., Watts R.W., Ledowski T. et al. Deep neuromuscular block reduces intra-abdominal pressure requirements during laparoscopic cholecystectomy: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015; 59: 434–40. DOI: 10.1111/aas.
33. Madsen M.V., Scheppan S., Kissmeyer P. et al. Influence of Deep Neuromuscular Block on the surgeon's assessment of Surgical Conditions during Laparotomy: a Randomized Controlled Double Blinded Trial with Rocuronium and Sugammadex. *British Journal of Anaesthesia*. 2017; 119 (3): 435–42. DOI: 10.1093/bja/aex241.
34. Fuchs-Buder T., Claudius C., Skovgaard L.T., Eriksson L.I. et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2007; 51: 789–808. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2007.01352.x.
35. Baillard C., Clec'h C., Catineau J. et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br. J. Anaesth*. 2005; 95: 622–6. DOI: 10.1093/bja/aei240.
36. Blobner M., Eriksson L.I., Scholz J. et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2010; 27: 874–881. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32833d56b7.
37. Dubois P.E., Mulier J.P. A review of the interest of sugammadex for deep neuromuscular blockade management in Belgium. *Acta Anaesthesiol. Belg*. 2013; 64: 49–60.
38. Macario A. What does one minute of operating room time cost? *J. Clin. Anesth*. 2010; 22: 233–6. DOI: 10.1016/j.jclinane.2010.02.003.
39. Putz L., Dransart C., Jamart J. et al. Operating room discharge after deep neuromuscular block reversed with sugammadex compared to shallow block reversed with neostigmine: A randomized controlled trial. *J. Clin. Anesth*. 2016; 35: 107–13. DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.07.030 ■





## Коморбидный пациент в практике гастроэнтеролога

В рамках XX Юбилейного Славяно-Балтийского форума «Санкт-Петербург — Гастро-2018» состоялся симпозиум, организатором которого выступила Ranbaxy, Russia a SUN PHARMA company. Прозвучали доклады, посвященные ГЭРБ у пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, НПВП-гастропатии, расстройством билиарного тракта и синдрому раздраженного кишечника.

### Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями



Лазебник Леонид Борисович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, президент Научного общества гастроэнтерологов России.

Свой доклад профессор Л. Б. Лазебник начал с определения понятия коморбидности: «Коморбидность — наличие нескольких заболеваний с единым этиопатогенетическим механизмом. Если у больного диагностированы заболевания различного генеза, например перелом шейки бедра и бронхиальная астма, то врач имеет дело с полиморбидностью, а наличие нескольких коморбидных заболеваний — это мультиморбидность».

В качестве полиморбидного комплекса Леонид Борисович предложил рассмотреть клинический случай: в клинику обратилась женщина 52 лет с жалобами на постоянную изжогу, запах изо рта. Изначально больной был поставлен диагноз атрофического гастрита, осложненного *Helicobacter pylori*; она несколько раз проходила курсы лечения антибиотиками по схеме. В анамнезе — сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия. Несколько лет назад больная перенесла острый инфаркт миокарда и с тех пор постоянно принимает клопидогрел. Отягощенная наследственность: мать умерла от онкологического заболевания желудка.

Докладчик подчеркнул необходимость разграничивать клинические понятия «гастроэзофагеальный рефлюкс» (ГЭР) и ГЭРБ. Если ГЭР характеризуется ретроградным продвижением содержимого желудка через нижний пищеводный сфинктер в пищевод, то ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к поражению нижнего отдела пищевода.

Профессор отметил, что ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, и напомнил классификацию ГЭРБ, принятую в Монреале (Канада) в 2005 г., в соответствии с которой ее синдромы подразделяются на пищеводные и внепищеводные.

Далее Леонид Борисович привел данные мировой статистики, по которым наибольший процент заболеваемости наблюдается в Турции (23,0%), США (19,8%) и России (13,3%). При этом в России ГЭРБ наиболее распространена в Москве (23,0%), Санкт-Петербурге (14,6%) и Казани (14,1%). Самый низкий показатель заболеваемости имеет Сингапур (1,1%).

При обсуждении важности своевременной и достоверной диагностики ГЭРБ профессором были представлены современные методы: рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ; электрогастрография и другие методы оценки нарушений эвакуаторной функции желудка; тера-

певтический тест с ингибитором протонной помпы (ИПП) в стандартной дозировке в течение 7–10 дней; альгинатный тест; эндоскопическое исследование; суточный рефлюкс-мониторинг пищевода; монометрия пищевода. Самым популярным методом диагностики признано эндоскопическое исследование.

Возвращаясь к ранее приведенному примеру полиморбидности, профессор указал на то, что ГЭРБ, ИБС и боли в сердце могут быть связаны между собой по причине анатомической близости органов, нарушения кровообращения, рефлекторных связей, общности внутреннего и внешнего метаболизма, системного действия лекарственных препаратов, и привел данные, согласно которым у 18–57% пациентов с болью в грудной клетке коронарные артерии не изменены, у 35% из них выявлены заболевания пищевода и желудка, сочетанная патология.

Докладчик отметил, что лечение ГЭРБ следует начинать с рекомендации пациенту изменить стиль жизни, придерживаться диеты с исключением продуктов или блюд, провоцирующих заболевание. Для быстрого облегчения изжоги могут использоваться антациды и блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, однако препараты этих групп влияют только на симптомы.

Применение холинолитиков, НПВП может негативно повлиять на течение ГЭРБ. Нельзя забывать также о том, что у многих больных ГЭРБ наблюдается сопутствующая патология, которая нуждается в адекватной терапии.

На сегодня основным классом препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний являются ИПП. Без этих препаратов практически невозможно представить терапию ГЭРБ.

Из ИПП первым был разработан омепразол. Он же стал первым ИПП, утвержденным в России. Сегодня на российском рынке имеется достаточно много препаратов этого класса.

ИПП (омепразол, пантопразол, лансопразол) назначают 1–2 раза в сутки за 30–60 минут до приема пищи. Длительность основного курса терапии — не менее 6–8 недель.

Критерий эффективности лечения — достижение клинико-эндоскопической ремиссии: отсутствие симптомов или значительное уменьшение их выраженности при условии существенного улучшения самочувствия и качества жизни больного и эндоскопически негативная форма заболевания.

Возвращаясь к клиническому разбору полиморбидной пациентки, страдающей ИБС и принимающей клопидогрел, докладчик подчеркнул необходимость совместного примене-

ния препаратов нескольких групп, что требует выбора «правильного» ИПП, — в представленном случае это пантопразол.

К преимуществам пантопразола при лечении коморбидного больного относятся:

- минимальные риски межлекарственных взаимодействий при совместном применении с препаратами других групп за счет наименьшего сродства с системой цитохромов Р-450 (в том числе пантопразол рекомендован FDA для совместного назначения с клопидогрелом);

- возможность длительного (сроком до 15 лет) безопасного приема пантопразола даже в высоких дозах вследствие высокой рН-селективности молекулы;

- предпочтительное использование для профилактики и лечения гастропатии, вызванной назначением НПВП и антиромботических препаратов.

Профессор Л. Б. Лазебник проинформировал слушателей о возможностях применения препарата Санпраз производства компании Sun Pharma. Это первый дженерик пантопразола в США и единственный из представленных в России дженериков пантопразола, имеющий одобрение FDA.

В заключение разбора клинического случая был сделан вывод о том, что в лечении большой ГЭРБ в сочетании с ИБС на фоне антиагрегантной терапии предпочтительным препаратом является пантопразол (Санпраз). ■

## НПВП-индуцированная гастропатия: от патогенеза к разработке стратегии профилактики и лечения

*Бордин Дмитрий Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий отделением патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логанова» Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог г. Москвы.*



В продолжение затронутой темы НПВП-гастропатии профессор Д. С. Бордин обратил внимание на дилемму, с которой сталкивается каждый врач, назначающий НПВП: эти препараты необходимы для устранения воспаления, боли, лихорадки, однако их действие снижает эффективность простагландинов, отвечающих за гастроинтестинальную цитопротекцию, что может приводить к повреждению слизистой оболочки желудка. Это системный эффект, возникающий вне зависимости от способа применения НПВП (*per os* или *в/м*). Проблема усугубляется у возрастных пациентов.

Эксперты Научного общества гастроэнтерологов России определяют НПВП-гастропатию как хроническую патологию верхних отделов органов пищеварения, возникающую на фоне применения НПВП и характеризующуюся повреждением слизистой оболочки, развитием эрозии, язвы с осложнением кровотечениями, перфорацией, пенетрацией.

У мужчин и женщин, принимающих НПВП и ацетилсалициловую кислоту (АСК), даже в низких дозах, возрастает частота желудочно-кишечных кровотечений, что влечет за собой ухудшение состояния. В одном из исследований показано, что до 10% пациентов, принимающих АСК в низких дозах, имеют язвы. Кровотечения наблюдаются в 2,5% случаев при 1,5% в группе плацебо.

Докладчик отметил, что жалобы при НПВП-гастропатии достаточно скудные. Диагностические методы: анализ крови на гемоглобин, анализ кала на скрытую кровь и эндоскопия, очень важный тест — диагностика хеликобактерной инфекции, которая является провоцирующим фактором развития заболевания.

В основе профилактики и лечения лежит изучение факторов риска возникновения НПВП-гастропатии, что лучше делать до назначения препаратов. Первым значимым фактором риска является возраст старше 60 лет, вторым — наличие в анамнезе язвенной болезни, осложненной кровотечением. Значительно повышают вероятность развития НПВП-гастропатий высокие дозы НПВП, сочетание их с антиагрегантами, антикоагулянтами и кортикостероидами. К факторам

риска относятся также женский пол, наличие хеликобактерной инфекции, табакокурение, гастропатии в анамнезе. Наличие одновременно двух-трех факторов ассоциировано с очень высокой вероятностью развития заболевания.

Профессор подчеркнул, что наличие хеликобактерной инфекции, применение препаратов группы НПВП и АСК являются независимыми факторами риска развития язвенной болезни. Наличие инфекции свидетельствует о хроническом активном гастрите, даже если он проходит бессимптомно. Соответственно, своевременное лечение хеликобактерной инфекции — это в том числе профилактика НПВП-гастропатии.

Кроме того, эрадикация хеликобактерной инфекции снижает риск развития язвы у лиц, которые недавно начали принимать НПВП. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), перед назначением НПВП необходимо обследовать пациента на наличие хеликобактерной инфекции и при ее обнаружении провести стандартное лечение.

Перед диагностикой НПВП-гастропатий важно исключить прием ИПП за две недели, а антибиотиков и препаратов висмута за месяц до теста. В противном случае отрицательные результаты исследования невозможно будет назвать достоверными.

Обсуждая вопросы эрадикации *H. pylori* путем назначения антибиотиков, докладчик напомнил, что применяемые схемы должны быть эффективны более чем у 90% пациентов. Наблюдающееся в последнее время увеличение частоты случаев резистентности этой бактерии к антибиотикам приводит к снижению эффективности терапии.

Указав на то, что в России 55% лекарственных назначений — это стандартная тройная терапия с применением амоксициллина и кларитромицина, 21% — тройная терапия, усиленная висмутом, 1% — стандартная квадротерапия, усиленная метронидазолом, профессор в качестве наиболее эффективного метода лечения выделил стандартную тройную терапию, усиленную висмутом: ее эффективность составляет

93% при 14-дневном применении. Стандартная тройная терапия, усиленная метронидазолом, эффективна в 92% случаев. Продолжает работать также стандартная терапия с тетрациклином и/или метронидазолом. Средняя эффективность эрадикационной терапии в России равна 70%.

По данным Европейского регистра *H. pylori* (протокол Hp-EuReg), основанным на исследовании 2000 штаммов, резистентность к кларитромицину составляет 24%. Можно продолжать применять кларитромицин, но при условии тройной терапии, а при двойной терапии ее следует усиливать висмутом. Согласно рекомендациям РГА, висмут имеет эффект синергии с антибиотиками, преодолевает резистентность к кларитромицину и левофлоксацину и позволяет применять эти препараты.

По собственным данным докладчика, опубликованным в 2010 г., эффективность 10-дневной тройной терапии в сочетании с кларитромицином составила 73%, а при усилении висмутом — 93%.

Особо отмечена важность проблемы комплаенса для успеха эрадикационной терапии, ведь если пациент не будет следовать назначенной схеме, эффекта от лечения не будет.

Сегодня компания Sun Pharma предлагает все необходимые компоненты в одной упаковке — «Пилобакт АМ». И это блестящая идея: купив одну упаковку, больной получает сразу все нужные препараты и подробные рекомендации по приему. Для комплексного лечения необходимо включить дополнительную дозу омепразола или висмута.

Важно комбинировать назначение соответствующего НПВП с ИПП, в том числе при наличии риска развития кислотозависимой патологии желудка. Внимание присутствующих было обращено на ЦОГ-2- селективные НПВП, которые являются предпочтительными с точки зрения профиля безопасности для ЖКТ.

Препараты должны подбираться с учетом лекарственных взаимодействий и безопасности длительной терапии, потому

что ИПП будут назначаться одновременно с НПВП или АСК. В этой клинической ситуации наиболее оправданно назначение пантопразола, поскольку препарат меньше влияет на цитохромы и в наименьшей степени, в сравнении с другими ИПП, активируется при высоких значениях pH, что позволяет избежать системного эффекта.

Кроме того, пантопризол имеет низкий риск лекарственных взаимодействий и обладает лучшим профилем безопасности при совместном назначении. Подчеркнув, что высоким качеством обладает препарат пантопразола Санпраз, докладчик указал на целесообразность его назначения.

Пантопризол является практически единственным ИПП с долгосрочным (15-летним) наблюдением безопасности применения, что позволяет рекомендовать его пациентам, принимающим НПВП.

Профессор Д. С. Бордин сформулировал основные выводы выступления:

- НПВП, независимо от способа применения, вызывают НПВП-гастропатию;
- в качестве профилактики заболевания необходимо проводить выявление и эрадикацию хеликобактерной инфекции до начала терапии НПВП;
- в период применения НПВП следует назначать гастропротекторы, среди ИПП наиболее предпочтителен пантопризол (в частности, Санпраз), благодаря клинически подтвержденной эффективности и безопасности длительного применения, а также наименьшему риску межлекарственного взаимодействия;
- для обеспечения эрадикационной терапии рекомендованные схемы должны назначаться длительностью 14 дней;
- в схему лечения должны добавляться препараты висмута;
- строгому выполнению больными всех предписаний способствует применение набора для эрадикации «Пилобакт АМ». ■

## Современные подходы к ведению пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта и синдромом раздраженного кишечника

Назаренко Людмила Ивановна — д. м. н., профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России.



В своем докладе Людмила Ивановна дала практические рекомендации по ведению пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта и синдромом раздраженного кишечника (СРК) с позиций Римских критериев IV пересмотра, напомнила классификацию, критерии и алгоритм диагностики функциональных расстройств билиарного тракта и обратила внимание на то, что диагностические критерии дисфункции сфинктера Одди (ДСО) были пересмотрены в 2016 г. Прежние рекомендации проведения папиллосфинктеротомии при III типе ДСО согласно Милуокской классификации (расширение холедоха, повышение уровней трансаминаз и панкреатических ферментов) не получили объективного обоснования и на практике сопровождалась более высоким риском развития панкреатита, прободения

и кровотечения. Поэтому этот тип ДСО из новых критериев удален, показано, что пациентам, у которых нет доказательств обструкции желчного протока, не следует проводить эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию с манометрией и сфинктеротомию — им рекомендовано симптоматическое лечение. При лечении ДСО билиарного типа с умеренными доказательствами билиарной обструкции до проведения сфинктеротомии надо рассмотреть другие диагностические возможности.

Говоря о панкреатическом типе ДСО, который клинически проявляется характерной для панкреатита эпигастральной болью, часто иррадиирующей в спину, и сопровождается значительным повышением активности сывороточных амилазы и липазы, докладчик отметила, что вследствие отсутствия

связи с традиционными причинами панкреатита (холелитиаз, злоупотребление алкоголем и др.) обычно устанавливается неопределенный диагноз идиопатического рецидивирующего панкреатита.

Механизм появления боли при этой патологии заключается в развитии спазма сфинктерных мышечных волокон и повышении давления в системе желчных и/или панкреатических протоков. Факторы, вызывающие длительный спазм сфинктера Одди, в точности не установлены. Возможно, к их числу относятся дуоденит, воспаление вокруг дуоденального сосочка или в самом сосочке (например, папиллит или фиброз).

В общей группе пациентов с таким диагнозом ДСО выявляется в 39–90% случаев. При диагностике большое значение придается не менее чем двукратному повышению уровня панкреатических ферментов в крови в течение двух последовательных приступов болей, а также расширению панкреатического протока более 5 мм.

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) рассматривается как стандартный метод лечения ДСО при неэффективности консервативной терапии. В контролируемых исследованиях при долговременном наблюдении доказана действенность этого метода при низкой частоте осложнений. Во время вмешательства целесообразно проводить диатермическое разделение билиарной и панкреатической порций сфинктера. Папиллосфинктеротомия — современный стандарт лечения при I типе дискинезии и II типе с высоким базальным давлением в сфинктере, эффективность вмешательства превышает 90%. При II типе с нормальным давлением в сфинктере и III типе ЭПСТ проводится только при отсутствии ответа на консервативное лечение и ее эффективность составляет 7–55%.

Баллонное расширение со стентированием позволяет сохранить замыкательную функцию сфинктера и добиться снижения давления в нем, однако отдаленные результаты не полностью удовлетворительные.

Докладчик подчеркнула, что в последние годы в литературе все чаще обсуждается феномен так называемого перекрестного синдрома, когда при обследовании диагностируются одновременно два и более функциональных заболевания, что требует взвешенного подхода к курации больного во избежание полипрагмазии.

Наиболее полно изучены частота и характер перекреста с СРК. У пациентов с СРК в сочетании с билиарной дисфункцией более выражен абдоминальный болевой синдром, выше частота и выраженность вегетативной дисфункции и тревожности, выше биохимические показатели, характеризующие холестаза, более значительно снижено качество жизни.

По данным Всемирной гастроэнтерологической организации, функциональная диспепсия отмечается у 42–87% пациентов с СРК, почти у половины (49%) больных выявляются нарушения моторики билиарного тракта. Общая распространенность СРК составляет 10–20% среди взрослого населения и подростков. СРК встречается преимущественно у молодых (20–45 лет) женщин.

Основной целью лечения пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта является восстановление нормального тока желчи и секрета поджелудочной железы, продукции желчи, двигательной функции желчного пузыря, тонуса сфинктерного аппарата, давления в двенадцатиперстной кишке.

Так как спазм гладкой мускулатуры представляет собой универсальный патологический эквивалент абдоминальной боли и функциональных нарушений ЖКТ, то приоритет имеют

препараты, снимающие его и восстанавливающие функциональное состояние (в первую очередь — моторные функции), — спазмолитики.

В зависимости от механизма действия спазмолитики подразделяются на две группы: миотропные и нейротропные. Для снятия спазма любого генеза и купирования боли, особенно при функциональных нарушениях, более востребованы спазмолитики миотропной группы, потому что они воздействуют на конечный этап формирования гиперкинезии независимо от ее причины и механизма. Докладчик особо выделила селективный миотропный спазмолитик мебеверина гидрохлорид, который действует только на гладкомышечные клетки ЖКТ и имеет двойной механизм: блокирует  $\text{Na}^+$ -каналы, снимая спазм, и блокирует  $\text{Ca}^{2+}$ -депо, дополняя антиспастический эффект и препятствуя атонии кишечника (ограничивая выход  $\text{K}^+$  из клетки).

В докладе были приведены данные открытого несравнительного исследования по оценке клинической эффективности 3-месячной монотерапии препаратом Ниаспам (мебеверин) у пациентов с СРК в разных клинических вариантах. Препарат назначали по 400 мг/сут. (1 капсула 2 раза в сутки) в течение месяца, далее больные получали поддерживающую терапию в дозе 200 мг/сут. в течение 2 месяцев. Отличный и хороший эффект лечения препаратом Ниаспам получен у 73,4% больных (отличный — у 26,7%, хороший — у 46,7%).

Столь высокий результат лечения препаратом Ниаспам объясняется в том числе технологией производства: действующее вещество гранулируется из горячего расплава с добавлением гидрофобного материала — воска. Такая технология позволяет «программировать» скорость и место высвобождения лекарственного вещества. Таким образом, действие препарата продолжается в течение 12 часов, что делает возможным его прием 2 раза в сутки.

Ниаспам активно метаболизируется при прохождении через печень, метаболиты быстро выводятся с мочой, а полная элиминация происходит в течение 24 часов после однократного приема. Препарат не накапливается в организме, и даже для пожилых пациентов не требуется коррекции его дозы. Он может применяться длительно, что особенно важно для пациентов с ДСО после перенесенной холецистэктомии.

Ниаспам селективно действует на тонкую и толстую кишку и на желчные пути и при этом не влияет на холинергическую систему, в отличие от нейротропных спазмолитиков. Препарат можно назначать больным с аденомой предстательной железы. Его рекомендуется использовать при функциональных расстройствах, синдроме перекреста, органических заболеваниях ЖКТ, которые протекают со спазмами гладкой мускулатуры.

В соответствии с Римским консенсусом (2016), функциональные гастроинтестинальные расстройства (расстройство моторики, висцеральную гиперчувствительность, изменение иммунной системы слизистой оболочки, изменение кишечной микрофлоры, а также изменения функции ЦНС) предложено объяснять нарушением взаимодействия ЦНС (головной мозг) и периферического звена нервной системы, обеспечивающей деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг — ЖКТ»), такая концепция возможно более полно отражает реальный патогенез нарушения висцеральной гиперчувствительности и моторики. Но новое определение функциональных заболеваний ЖКТ, по мнению докладчика, еще должно занять свое место в практической медицине. ■

*Материалы и фото предоставлены  
Ranbaxy, Russia a SUN PHARMA company*



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АЛТ	— аланинаминотрансфераза	НКР	— национальные клинические рекомендации
АСТ	— аспаратаминотрансфераза	НПВС/	
АТФ	— аденозинтрифосфат	НПВП	— нестероидные противовоспалительные средства/препараты
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ЦНС	— центральная нервная система
ИМТ	— индекс массы тела	ЦОГ	— циклооксигеназа
ИФА	— иммуноферментный анализ	FDA	— англ. Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма		
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	HCV	— вирус гепатита С
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	Ig	— иммуноглобулин
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	MELD	— англ. Model for End-stage Liver Disease (модель конечной стадии заболевания печени)
МСКТ	— мультиспиральная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томограмма		