

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 30 / 2020



MEDICAL ALPHABET Practical
Russian Professional Medical Journal Gastroenterology

Практическая (3) ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



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

www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com

Ремаксол для печени – время для жизни!



Инфузионный гепатотропный
препарат для стартовой терапии
дисфункций печени

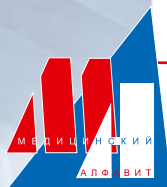
- Воздействует на основные механизмы развития повреждения печени:
 - митохондриальную дисфункцию
 - повреждение клеточных мембран
 - оксидативный стресс
- активирует клеточное дыхание, повышает энергообеспечение
- стимулирует синтез нуклеотидов и обменные процессы в клетках
- 400 мл внутривенно капельно 3-12 дней



 **Полисан**

Реклама. ЛСР-009341/09 от 13.02.2020

Универсальная защита печени



Серии журналов для специалистов №30 (444)
Серия «Практическая гастроэнтерология» (3)

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

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфмед»
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес: 129515, Москва, а/я 94
Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, оф. 804 А, Б
Главный редактор журнала
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан Абдуррашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы
журнала «Практическая гастроэнтерология»
Е.П. Гершман, medalfavit1@mail.ru, (495) 221-76-48

Руководитель отдела продвижения, распространения
и выставочной деятельности
Б.Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

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

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати,
теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций.
Рег. номер ПИ 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

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

Подписан в печать 30 октября 2020 года.

Содержание

- 5 Патогенетические связи повреждения печени, ожирения и COVID-19**
И. Г. Бакулин, Н. В. Бакулина, С. В. Тихонов, С. А. Винчук, В. Д. Декканова, Н. А. Прокофьева
- 11 Система поддержки врачебных решений по прогнозу метаболических рисков у больных с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни после холецистэктомии**
Н. А. Черкащенко, М. А. Ливзан, Т. С. Кролевец, Е. В. Чебаненко
- 18 Диссеминированный атипичный микобактериоз у ВИЧ-инфицированного пациента с преимущественным поражением органов пищеварения (клинический случай)**
А. Б. Кривошеев, М. С. Селякова, Л. А. Хван, С. А. Еремеева, И. В. Звездина
- 24 Эффективность мебеверина в купировании абдоминального болевого синдрома**
Н. В. Барышникова
- 30 Эффективность применения октреотида (Октрайда) для профилактики панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии**
Е. А. Крылова, Д. В. Алейник
- 37 Препарат для контрастно усиленного ультразвукового исследования: новое направление в ранней диагностике ангионевроосклероза у пациентов с СД второго типа на фоне неалкогольной жировой болезни печени**
А. В. Борсуков, О. А. Горбатенко, Д. Ю. Вендиктова, И. З. Пулатова
- 42 Заворот желудка (клинический случай)**
А. Б. Кривошеев, С. Л. Бухгейм, Л. А. Хван, В. К. Вardosanidze, Д. Н. Бобохидзе, В. Г. Черепанов, С. А. Еремеева
- 45 Оценка состава кишечной микрофлоры у больных с отягощенным аллергоанамнезом после хирургического вмешательства и ее влияние на риск развития антибиотик-ассоциированной диареи**
М. С. Турчина, Ж. Е. Анненкова, М. В. Букреева, Л. Ю. Королева, Ю. М. Морозов, Т. И. Оболенская
- 48 Эффективность и безопасность аутопробиотической терапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа**
В. И. Симаненков, Н. В. Бакулина, С. В. Тихонов, Е. И. Ермоленко, В. Д. Декканова, М. П. Котылева, Н. С. Лавренова, Л. С. Воропьева, М. Д. Коржева, А. Н. Суворов, А. Н. Цапиева
- 54 Подписка**

Contents

- 5 Pathogenetic links of liver damage, obesity and COVID-19**
I. G. Bakulin, N. V. Bakulina, S. V. Tikhonov, S. A. Vinchuk, V. D. Dekkanova, N. A. Prokofiev
- 11 Decision support system for predicting metabolic risks in patients with comorbid non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease after cholecystectomy**
N. A. Cherkashchenko, M. A. Livzan, T. S. Krolevets Tatyana, E. V. Chebanenko
- 18 Disseminated atypical mycobacteriosis in HIV-infected patient with predominant lesion of digestive system (clinical case)**
A. B. Krivosheev, M. S. Selyakova, L. A. Khvan, S. A. Yermeeva, I. V. Zvezdina
- 24 Efficacy of mebeverin in treatment of abdominal pain**
N. V. Baryshnikova
- 30 Efficacy of octreotide (Octrade) for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography**
E. A. Krylova, D. V. Aleinik
- 37 Drug for contrast-enhanced ultrasound examination: new dimension in early diagnosis of angioneuroclerosis in patients with type 2 diabetes on non-alcoholic fatty liver disease background**
A. V. Borsukov, O. A. Gorbatenko, D. Yu. Venidiktova, I. Z. Pulatova
- 42 Volvulus of stomach (clinical case)**
A. B. Krivosheev, S. L. Bukhgeym, L. A. Khvan, V. K. Vardosanidze, D. N. Bobokhidze, V. G. Cherepanov, S. A. Eremeeva
- 45 Evaluation of intestinal microflora composition in patients with burdened allergic diarrhea after surgery and its impact on risk of developing antibiotic-associated diarrhea**
M. S. Turchina, J. E. Annenkova, M. V. Bukreeva, L. Yu. Koroleva, Yu. M. Morozov, T. I. Obolenskaya
- 48 Efficacy and safety of autoprobiotic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus**
V. I. Simanenkov, N. V. Bakulina, S. V. Tikhonov, E. I. Ermolenko, V. D. Dekkanova, M. P. Kotyleva, N. S. Lavrenova, L. S. Voropaeva, M. D. Korzheva, A. N. Suvorov, A. N. Tsapieva
- 54 Subscription**



Редакционная коллегия

Главный редактор серии «Практическая гастроэнтерология»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

Editor-in-Chief

Minushkin O. N.
MD, DMSci, professor

Alekseenko S. A.
MD, DMSci, professor

Bordin D. S.
MD, DMSci, professor

Grigoryeva I. N.
MD, DMSci, professor

Eryomina E. Yu.
MD, DMSci, professor

Lazebnyk L. B.
MD, DMSci, professor

Levchenko S. V.
MD, PhD, assistant professor

Livzan M. F.
MD, DMSci, professor

Maksimov V. A.
MD, DMSci, professor

Oreshko L. S.
MD, DMSci, professor

Osipenko M. F.
MD, DMSci, professor

Saifutdinov R. G.
MD, DMSci, professor

Skvortsov V. V.
MD, DMSci, assistant professor

Tkachenko E. I.
MD, DMSci, professor

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

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

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

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

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

Патогенетические связи повреждения печени, ожирения и COVID-19

И. Г. Бакулин, д.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Н. В. Бакулина, д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

С. В. Тихонов, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

С. А. Винчук, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии

В. Д. Декканова, ст. лаборант кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

Н. А. Прокофьева, зав. терапевтическим отделением № 2 клиники им. Петра Великого

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

Pathogenetic links of liver damage, obesity and COVID-19

I. G. Bakulin, N. V. Bakulina, S. V. Tikhonov, S. A. Vinchuk, V. D. Dekkanova, N. A. Prokofiev

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

Резюме

Для изучения потенциальной взаимосвязи ожирения, поражения печени и характера течения COVID-19 был проведен ретроспективный анализ 73 историй болезни пациентов, проходивших лечение коронавирусной пневмонии на базе клиники СЗГМУ им. И. И. Мечникова. Средний ИМТ у участников исследования равнялся $30,8 \pm 5,8$ кг/м², окружность талии – $103,5 \pm 13,5$ см, абдоминальным ожирением страдали 77% пациентов, цитолитический синдром диагностировался у 71%. В проведенном исследовании не удалось установить связь между наличием ожирения и цитолитическим синдромом. Степень повышения уровня трансаминаз зависела от тяжести течения COVID-19 (уровень ферритина, СРБ и сатурация крови кислородом), но не от величины ИМТ, окружности талии, наличия СД второго типа.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, ожирение, абдоминальное ожирение, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, ферритин, С-реактивный белок.

Summary

A retrospective analysis of 73 case histories of COVID-19 patients were made to study the potential relationship between obesity, liver damage and COVID-19. The average BMI of the study participants was 30.8 ± 5.8 kg/m², waist circumference 103.5 ± 13.5 cm, 77% of patients had abdominal obesity, 71% of patients had cytolytic syndrome. There was not link between the presence of obesity and the level of transaminases. The degree of transaminases increase depended on the severity of COVID-19 (level of ferritin, CRP, and oxygen saturation of the blood) and wasn't connected with BMI, waist circumference, and the presence of type 2 diabetes.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, obesity, abdominal obesity, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, ferritin, C-reactive protein.

Введение

В 2019 году в г. Ухани (КНР) впервые зафиксирована вспышка тяжелой пневмонии неясного генеза с высокой контагиозностью и летальностью. 30 января 2020 года ВОЗ объявила эту вспышку чрезвычайно опасной ситуацией для общественного здоровья, имеющей международное значение. 11 февраля 2020 года новое заболевание получило официальное название «инфекция, вызванная новым коронавирусом COVID-19» (COrona VIRus Disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов присвоил возбудителю инфекции официальное название SARS-CoV-2 [1–3].

11 марта 2020 года была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 [2]. В Российской Федерации, по данным Росстата, опубликованным 7 августа, за период с апреля по июнь непосредственно от COVID-19 умерло 16388 человек,

смерть 3443 пациентов наступила от других заболеваний, декомпенсированных на фоне данной инфекции [4].

В популяции круглогодично присутствуют четыре сезонных коронавируса – HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1, вызывающих поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. Два типа коронавируса являются высокопатогенными, приводящими к летальным исходам – это новый SARS-CoV-2 и MERS-CoV – вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) [5].

Впервые коронавирус стал причиной развития эпидемии в 2002 году. Почти по всем странам мира прокатилась волна атипичной пневмонии, вызванная коронавирусом SARS-CoV. Эпидемия длилась в течение 2 лет, с 2002 по 2004 год. В 2012 году на Аравийском полуострове произошла еще одна вспышка инфекции,

причиной которой являлся MERS-CoV. В отличие от SARS-CoV, MERS-CoV продолжает циркулировать в популяции и вызывать новые случаи заболевания [5].

Основной путь взаимодействия SARS-CoV и SARS-CoV-2 с клетками человека опосредуется рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2), что было подтверждено исследованиями китайских ученых во время эпидемии атипичной пневмонии и в недавних работах по изучению COVID-19 [6]. MERS-CoV для входа в клетки хозяина использует дипептидилпептидазу-4 [7].

Факторами, ухудшающими течение коронавирусной инфекции, являются ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет [8–10]. Таким образом, именно ожирение и ассоциированные с ним заболевания, входящие в структуру мета-

болического синдрома, определяют характер течения данной инфекции. Пациенты с ожирением и НАЖБП имеют шестикратное повышение риска тяжелого и очень тяжелого течения COVID-19 [10].

Ожирение является крупнейшей неинфекционной пандемией XXI века. Согласно эпидемиологическим данным, частота встречаемости ожирения в мире с 1975 года увеличилась в три раза. На сегодняшний день от осложнений, связанных с ожирением, погибает больше людей, чем от аномально низкой массы тела. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, при сохранении тенденции распространения заболевания, через 10 лет 60% населения мира, то есть 3,3 миллиарда человек, будут иметь избыточный вес, а 1,1 миллиард – страдать ожирением. В Российской Федерации на 2016 год ожирение диагностировалось у 26,2%, избыточная масса тела – у 62,0% населения [12].

Ожирение – хроническое заболевание обмена веществ, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии и проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений, повышающее риск развития различных заболеваний, с высокой вероятностью рецидива после окончания лечения. Морбидное ожирение диагностируется при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м², вне зависимости от осложнений, или ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений, ассоциированных с ожирением [13].

Исходное состояние печени может играть ключевую роль в развитии новой коронавирусной инфекции и определять тяжесть ее течения.

Во время предыдущей эпидемии атипичной пневмонии у 60% пациентов наблюдались поражения печени различной степени тяжести. В условиях нынешней пандемии нарушения функции печени наблюдается у 14–53% пациентов с COVID-19, особенно у больных с тяжелым течением заболевания [14].

Для всех трех типов коронавируса печень может являться органом-мишенью. Фермент дипептидилпептидаза-4 (DPP-4), являвшийся ключевым для

проникновения в клетку MERS-CoV, в большом количестве экспрессируется в тканях печени. В литературе присутствует неоднозначная информация о репликации РНК коронавирусов в гепатоцитах. При изучении аутопсийного материала специалисты из Саудовской Аравии обнаружили соответствующие гистологические изменения ткани печени у пациентов с подтвержденным MERS-COV, но сами вирусные частицы обнаружены не были [15].

Высокая экспрессия рецепторов ACE2, ключевых рецепторов для проникновения в клетки SARS-CoV-2, отмечается на альвеолярных клетках легких второго типа (более 80%), в эндотелии сосудов малых и крупных артерий и вен, а также в базальном слое плоского эпителия, слизистой оболочки носа, полости рта и носоглотки [14, 16]. Также экспрессия ACE2 высока в желудочно-кишечном тракте – в гладких мышцах слизистой оболочки желудка, энтероцитах двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок [17, 18].

X. Chai *et al.* выявили своеобразное распределение рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту 2 в гепатобилиарной системе. Рецепторы в большей степени экспрессируются на эндотелии мелких кровеносных сосудов и минимально – на синусоидальном эндотелии. Наиболее активная экспрессия рецептора отмечается на холангиоцитах (59,7%), что сопоставимо с уровнем экспрессии в альвеолярных клетках легких второго типа, тогда как в гепатоцитах данный показатель равен 2,6% [19]. Иммуногистохимическое окрашивание не выявило рецепторов к ACE2 на клетках Купфера, Т- и В-лимфоцитах. [15, 19, 20]. G. Jinyang *et al.* обнаружили в тканях печени вирусные нуклеиновые кислоты SARS, а в цитоплазме гепатоцитов – типичные для коронавирусов шиповидные структуры [10]. Высокий уровень экспрессии рецептора ACE2 на холангиоцитах и обнаружение нуклеиновых кислот вируса непосредственно в гепатоцитах указывают на то, что печень является потенциальной мишенью для SARS-CoV-2, при этом проникновение вируса может осуществляться через холангициты внутрипеченочных желчных протоков.

С целью изучения потенциальной взаимосвязи ожирения, поражения печени и характера течения COVID-19 ретроспективно были проанализированы истории болезни пациентов, проходивших лечение коронавирусной пневмонии на базе клиники СЗГМУ им. И. И. Мечникова в мае-июне 2020 года.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 73 пациента: 37 (51,4%) женщин и 36 (48,6%) мужчин с подтвержденной при проведении компьютерной томографии (КТ) пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Всем пациентам выполнялся стандартный набор физикальных, инструментальных и лабораторных исследований на момент поступления в стационар: физикальное обследование, включая антропометрию и пульсоксиметрию; КТ для определения процента поражения легочной ткани; электрокардиография; лабораторное обследование – клинический, биохимический анализы крови, анализ мочи, коагулограмма; ПЦР на SARS-CoV-2.

Исследование имело ретроспективный дизайн. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 10.

Результаты

Антропометрические данные участников исследования представлены в *таблице 1*.

Средний ИМТ у участников исследования равнялся $30,8 \pm 5,8$ кг/м² (от 21,70 до 48,06 кг/м²), окружность талии составляла $103,5 \pm 13,5$ см. Абдоминальным ожирением страдали 77% пациентов.

Наиболее частыми хроническими заболеваниями у пациентов являлись гипертоническая болезнь у 65 (90,0%), ишемическая болезнь сердца у 37 (51,0%), СД 2 типа у 14 (19,4%) пациентов.

На момент поступления в стационар, по данным КТ грудной клетки, пациенты ранжировались следующим образом:

- КТ 1 (вовлечение до 25% паренхимы легких) диагностировалось у 11 (15,2%) пациентов;

Таблица 1

Антропометрические параметры пациентов с COVID-19

Показатель	Среднее значение	Минимальное зафиксированное значение	Максимальное зафиксированное значение
Возраст, лет	55,2 ± 18,8	28	82
Рост, м	1,680 ± 0,099	1,33	1,85
Вес, кг	87,2 ± 16,2	50	130
Окружность талии, см	103,5 ± 13,5	65	132
Индекс массы тела (ИМТ)			
ИМТ	Частота встречаемости		Процент
25–30 кг/м ²	25 человек		34,7
Более 30 кг/м ²	36 человек		51,3
Ожирение			
I степени	22 человека		30,5
II степени	8 человек		11,1
III степени	7 человек		9,7

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований у пациентов с COVID-19

Лабораторный показатель	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Единицы измерения
СРБ	76,2 ± 55,1	0,91	203,00	мг/л
Глюкоза	6,19 ± 1,5	3,5	11,6	ммоль/л
АЛТ	76,2 ± 58,8	15,0	311,0	ед/л
АСТ	60,7 ± 48,6	6,0	276,0	ед/л
Ферритин	992,1 ± 978,0	25,2	4992,3	нг/мл
Лейкоциты	7,1 ± 2,6	3,0	15,0	×10 ⁹ /л
Нейтрофилы	5,7 ± 6,7	1,5	59,2	×10 ⁹ /л
Лимфоциты	1,61 ± 1,5	0,4	13,0	×10 ⁹ /л
Тромбоциты	256,0 ± 103,6	104	719	×10 ⁹ /л
Гемоглобин	135,5 ± 25,4	67	191	г/л
Д-димер	1,24 ± 2,08	0,06	11,04	нг/мл

Таблица 3

Значения АЛТ и АСТ у пациентов нормальной, избыточной массой тела и ожирением

ИМТ, кг/м ²	АЛТ, ммоль/л	АСТ, ммоль/л
Менее 24,9	84,1 ± 41,4	73,5 ± 45,6
25,0–29,9	85,20 ± 69,05	60,20 ± 53,08
30,0–34,9	64,3 ± 42,3	54,3 ± 33,8
35,0–39,9	78,5 ± 66,3	61,9 ± 42,8
Выше 40,0	61,7 ± 21,2	65,2 ± 17,9

- КТ 2 (вовлечение 25–50% паренхимы легких) диагностировалось у 33 (45,8%) пациентов;
- КТ 3 (вовлечение 50–75% паренхимы легких) диагностировалось у 20 (27,7%) пациентов;
- КТ 4 (вовлечение паренхимы легкого от 75%) диагностировалось у 6 (8,3%) пациентов.

Сатурация крови кислородом (SpO₂) находилась на уровне от 85 до 98% и в среднем составляла 93,0 ± 3,2%.

Данные стандартного лабораторного обследования участников исследования представлены в *таблице 2*.

Цитолитический синдром диагностировался у 54 (71%) пациентов на момент поступления в клинику.

При сравнении групп пациентов с цитололизом и без цитололиза при помощи критерия Манна–Уитни было выявлено, что больные с явлениями цитололиза моложе: средний возраст пациентов с цитололизом – 56,3 ± 13,2 года, пациентов без цитололиза – 64,2 ± 17,2 года ($p = 0,003$), у пациентов с цитололизом отмечаются достоверно более высокие уровни СРБ ($p = 0,030$). По другим показателям, включая антропометрические данные и распространенность инфильтрации в легких группы между собой не отличались.

Участники исследования, страдающие и не страдающие ожирением, не отличались по оцениваемым в исследовании лабораторным и инструментальным данным. Абдоминальное ожирение закономерно чаще выявлялось у мужчин, у пациентов с гипертонической болезнью, а также у пациентов с повышенным гематокритом. Значения АЛТ и АСТ у пациентов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением представлены в *таблице 3*.

При оценке коэффициента ранговой корреляции Спирмена уровень аминотрансфераз имел отрицательную корреляцию связь с возрастом пациента (коэффициент ранговой корреляции для АЛТ = –0,3; АСТ = –0,26) и наличием СД 2 типа (коэффициент ранговой корреляции для АЛТ = –0,28; АСТ = –0,25). Таким образом, более выраженное повышение трансаминаз было характерно для пациентов младших возрастных групп и пациентов, не страдающих сахарным диабетом.

Положительная корреляция наблюдалась между уровнем ферритина и концентрацией АЛТ (0,34) и АСТ (0,36). Уровень АСТ имел отрицательную корреляционную связь с SPO₂ (–0,37). Низкие значения SpO₂ были ассоциированы с повышением плазменной концентрации АСТ. Концентрация АЛТ у мужчин была достоверно выше, чем у женщин, что может объясняться более частым присутствием абдоминального ожирения.

СРБ имел достоверную положительную корреляционную связь со степенью изменений в легких (0,37), по данным КТ, уровнем лейкоцитов (0,32), уровнем нейтрофилов (0,49), Д-димером (0,29) и глюкозой плазмы крови (0,27), а также отрицательную корреляционную связь с SpO₂ (–0,25) и концентрацией лимфоцитов (–0,28).

Степень ожирения отрицательно коррелировала с концентрацией лейкоцитов (–0,23) и нейтрофилов (–0,29).

Обсуждение результатов

Летальность от коронавирусной инфекции, составляющая 2–6%, выше у пациентов с ожирением и ассоциированными метаболическими заболеваниями, в частности НАЖБП [14].

При НАЖБП происходит жировая дистрофия гепатоцитов с накоплением в них капель жира, нередко развиваются воспалительная инфильтрация, фокальный некроз печеночных клеток с последующим замещением их соединительной тканью. Жировая дистрофия тесно коррелирует с инсулинорезистентностью, сопровождается снижением способности инсулина подавлять продукцию глюкозы и липопротеинов очень низкой плотности гепатоцитами [21], что вызывает гипергликемию и гипертриглицеридемию. Прогрессирование болезни коррелирует с выраженностью метаболических отклонений, которые, в свою очередь, обуславливают развитие функциональных и структурных сосудистых нарушений – эндотелиальной дисфункции, увеличения толщины комплекса интима-медиа, каль-

цификации и атеросклеротических бляшек. В большинстве исследований показано, что биохимические маркеры атеросклероза, системного воспаления, гиперкоагуляции выше у пациентов с НАЖБП независимо от ИМТ [22].

Основная гипотеза, послужившая причиной проведения данного ретроспективного анализа, заключалась в том, что ключевую роль в тяжелом течении COVID-19 у пациентов с ожирением играет печень, в частности наличие и выраженность НАЖБП. Кроме того, у пациентов с НАЖБП потенциально чаще развивается острое повреждение печени SARS-CoV-2, учитывая имеющуюся дефектность данного органа.

В исследовании китайских коллег, в котором сравнивались пациенты с COVID-19, имеющие и не имеющие ожирение, было продемонстрировано, что пациенты с ожирением имеют более высокие уровни аминотрансфераз, глюкозы, ЛПНП, более низкое количество лимфоцитов и тяжелее переносят заболевание [10]. У пациентов с ожирением и НАЖБП по-

вышен синтез провоспалительных факторов в печени и висцеральном жире, в частности увеличены плазменные концентрации интерлейкина 6 (ИЛ-6), основного участника цитокинового шторма. Таким образом, НАЖБП можно рассматривать как фактор риска более тяжелого течения COVID-19 [10].

В процессе исследования аутопсийного материала пациентов, скончавшихся от коронавирусной пневмонии тяжелого течения, патоморфологами СЗГМУ им. И. И. Мечникова определялись выраженное жировое перерождение и полнокровие печени.

На *рисунках 1 и 2* представлена гистологическая картина мускатной печени пациента 72 лет, скончавшегося от респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности на фоне тотальной вирусной пневмонии (КТ III–IV степени). Сопутствующими заболеваниями пациента являлись абдоминальное ожирение, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий, цереброваскулярная болезнь, церебральный атеросклероз. На представленных снимках ткань печени однородная, светло-коричневая, полнокровная, с сохраненной архитектоникой и очагами дискомплексации печеночных балок. Часть портальных трактов незначительно расширена за счет отека, местами со слабой лимфоплазмочитарной инфильтрацией и фиброзом. В большей части гепатоцитов – крупнокапельная и мелкокапельная жировая дистрофия и баллонная дистрофия. Отмечается неравномерное полнокровие синусов.

На *рисунках 3 и 4* представлена гистологическая картина печени пациента 34 лет, скончавшегося от острой дыхательной недостаточности, на фоне тяжелой двусторонней полисегментарной пневмонии (КТ4), вызванной SARS-CoV-2. Основным фоновым заболеванием пациента являлось морбидное ожирение (ИМТ выше 40 кг/м²).

При морфологическом исследовании ткань печени выглядит пестрой из-за чередования мелких очагов красного, темно-бордового и желтого цвета, вены печени не рас-

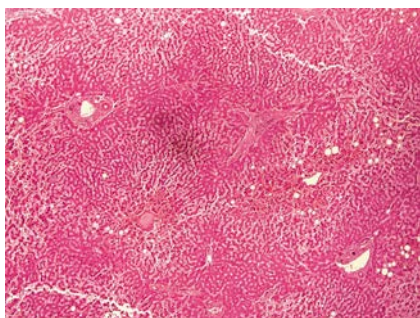


Рисунок 1. «Мускатная печень» пациента 70 лет, скончавшегося на фоне крайне тяжелого течения COVID-19. Ув. 10х.

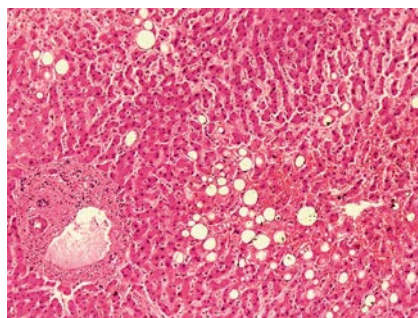


Рисунок 2. «Мускатная печень» пациента 70 лет, скончавшегося на фоне крайне тяжелого течения COVID-19 с заметным полнокровием синусов, крупно- и мелкокапельной жировой дистрофией. Ув. 20х.

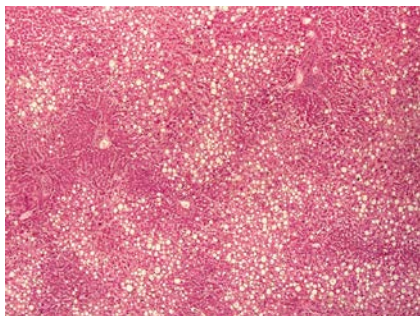


Рисунок 3. Стеатоз (мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов) на фоне венозного полнокровия ткани печени пациента 32 лет с морбидным ожирением, скончавшегося на фоне крайне тяжелого течения COVID-19. Ув. 10х.

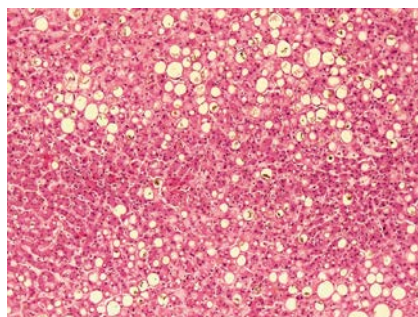


Рисунок 4. Жировая дистрофия печени с холестаазом и кровоизлияниями в синусоидальных капиллярах пациента 32 лет с морбидным ожирением, скончавшегося на фоне крайне тяжелого течения COVID-19. Ув. 20х.

ширены, полнокровны, желчные протоки расширены. Отмечается резкое нарушение архитектоники за счет выраженной крупно- и мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов в сочетании с холестаазом. Центральные вены и капилляризированные синусоиды полнокровны, отмечается расширение пространств Диссе.

По данным зарубежных патоморфологов, при анализе аутопсийного материала пациентов с COVID-19, как правило, обнаруживалась увеличенная в размерах печень с гладкой поверхностью, на разрезе – глинистого вида.

При гистологическом изучении выявлялись типичные для вирусного поражения печени признаки: увеличение количества митозов, апоптозные тельца, баллонизации гепатоцитов, увеличение числа двухъядерных гепатоцитов и жировая дистрофия. В инфицированных гепатоцитах определялся выраженный отек митохондрий, расширение цистерн эндоплазматического ретикулума, уменьшение количества гранул гликогена, при иммуногистохимическом исследовании – небольшое количество CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов [10, 23].

В проведенном нами исследовании было выявлено, что пациенты с COVID-19 и цитолитическим синдромом моложе и имеют более высокие уровни СРБ. При этом отличия по ИМТ и окружности талии от группы пациентов без цитолитического синдрома отсутствовали. Группы пациентов, страдающих и не страдающих ожирением, в частности его абдоминальной формой, не отличались между собой. Уровни АЛТ и АСТ имели отрицательную корреляционную связь с возрастом пациентов и наличием СД 2 типа. Таким образом, повышение трансаминаз у участников исследования не было ассоциировано с ожирением и чаще выявлялось у молодых пациентов без сахарного диабета. Данные факты явились неожиданными для нас, учитывая первоначальную гипотезу и результаты предшествующих исследований.

В исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем трансаминаз

и ферритином (острофазовый белок, являющийся маркером тяжелого течения COVID-19), более высокие плазменные концентрации АЛТ и АСТ отмечались у пациентов с низкими значениями SPO₂.

Таким образом, в исследовании нам не удалось установить связь между наличием ожирения и цитолитическим синдромом. Степень повышения трансаминаз зависела от тяжести течения COVID-19, маркерами которой являются уровень ферритина, СРБ и сатурация крови кислородом.

Не исключается, что предполагаемую связь между ожирением и повреждением печени не удалось выявить по причине малого размера выборки и ее особенностей. Так, в исследовании были включены пациенты, госпитализированные в стационар по поводу пневмонии средней степени тяжести, вызванной SARS-CoV-2. Большинство из этих пациентов имело ожирение и ассоциированные с ожирением заболевания, а также повышение трансаминаз. Включение в анализ пациентов, переносящих коронавирусную инфекцию легкого течения, а также пациентов с тяжелым и очень тяжелым течением, повлияло бы на конечные результаты исследования.

В международной научной литературе данные о влиянии сопутствующих патологий на развитие цитолитического синдрома у пациентов с COVID-19 неоднозначны [14, 24]. L. Pan *et al.* из китайской провинции Хубэй не увидели четкой связи между тяжестью течения COVID-19 и повышением уровня трансаминаз. Несмотря на то что у пациентов из группы тяжелого течения COVID-19 уровни трансаминаз были выше, они не выходили за пределы референсных значений [24].

При этом большинство авторов все же указывают на более выраженное повышение уровня трансаминаз у пациентов с более тяжелым течением COVID-19 [14, 25]. Пациенты в субклинической стадии заболевания не имели цитолитического синдрома в отличие от пациентов с выраженной клинической картиной, у которых диагноз ставился на более поздних стадиях [26].

Метаанализ 52 исследований, посвященных патологии гепатобилиарной системы при COVID-19, выявил четкую корреляцию между тяжестью течения инфекции и декомпенсацией функций печени. Распространенность цитолитического синдрома у пациентов с более тяжелым течением инфекции составила 38% (повышение АЛТ), 48% (повышение АСТ) против 30% (повышение АЛТ) и 21% (повышение АСТ) у пациентов с более легкой степенью тяжести. Различные гепатотоксические реакции определялись у каждого пятого пациента с COVID-19 [27].

Повышение активности трансаминаз является частой ситуацией у пациентов с COVID-19. Возможные причины повреждения печени и развития цитолитического синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией:

1. прямой повреждающий эффект вируса. Учитывая более высокую экспрессию рецепторов ACE 2 в холагангиоцитах, печень является потенциальной мишенью для SARS-CoV-2;
2. повреждение печени лекарственными препаратами. Повышение активности печеночных ферментов отмечается у пациентов, получавших терапию лопинавиром или ритонавиром [28]. Нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол нередко вызывают лекарственные поражения печени. Антибактериальные препараты (макролиды, фторхинолоны) также относятся к потенциально гепатотоксическим препаратам. Стоит отметить, что при тяжелой бактериальной пневмонии пациенты нередко принимают большее количество жаропонижающих средств, однако подобный цитолитический синдром не развивается;
3. гипоксическое повреждение печени вследствие дыхательной недостаточности;
4. повреждение печени в рамках микрососудистого тромбоза, возникающего вследствие повышения прокоагулянтной активности плазмы;
5. повреждение печени в рамках генерализованной воспалительной реакции с повышением СРБ, провоспалительных цитокинов, цитокинового шторма;

6. лабораторная манифестация хронического заболевания печени (НАЖБП) на фоне воздействия вышеописанных факторов.

В настоящее время идет активный поиск фармакоагентов, которые могли бы оказать протективное действие на структурное и функциональное состояние печени, а также быть эффективными при поражениях печени у инфицированных новой коронавирусной инфекцией. Потенциально к таким лекарственным средствам можно отнести лекарственный препарат Ремаксол®.

В состав Ремаксола® входят янтарная кислота, метионин, инозин, никотинамид, N-метилглукзамин. Благодаря поликомпонентному составу Ремаксол® оказывает дезинтоксикационное, антиоксидантное, цитопротективное, энергокорректирующее действие, восстанавливает белково-синтетическую функцию печени [29]. В клинических исследованиях была доказана эффективность Ремаксола® при различных нарушениях функции печени вследствие ее острого или хронического повреждения (токсические, алкогольные, лекарственные гепатиты). Согласно инструкции препарат применяется внутривенно капельно в суточной дозе от 400 до 800 мл в течение 3–12 дней [30].

Полифункциональность Ремаксола® обеспечивается сбалансированным полиионным раствором, компоненты которого обладают взаимопотенцирующим влиянием. Ремаксол® можно считать препаратом выбора при повреждениях печени у пациентов с COVID-19, учитывая потенциальное воздействие сразу на несколько патогенетических механизмов развития данного патологического процесса.

Заключение

Ожирение является значимым фактором риска тяжелого течения и развития летального исхода при COVID-19. В проведенном нами исследовании избыточный вес имели 86%, ожирение –

более половины пациентов с коронавирусной пневмонией. Цитолитический синдром определялся у 71% пациентов. При этом достоверной связи между ИМТ, окружностью талии и выраженностью цитолитического синдрома выявлено не было.

Механизмы развития и факторы риска цитолитического синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а также исходы данного патологического процесса остаются не до конца и не всегда понятными. Мнения о прогрессировании поражения печени COVID-19 до хронической патологии нередко носят противоречивый характер. В приведенном нами исследовании было выявлено, что повышение активности трансаминаз было ассоциировано с тяжестью течения COVID-19, что может служить как диагностическим, так и прогностическим инструментом.

Поражения печени при новой коронавирусной инфекции требуют дальнейшего исследования и анализа, так же, как и изучение эффективности и безопасности препаратов, обладающих гепатопротективным потенциалом.

Список литературы

1. URL: <https://www.who.int>. Сайт Всемирной организации здравоохранения. Заявление по итогам второго совещания Комитета по чрезвычайной ситуации в соответствии с Международными медико-санитарными правилами в связи со вспышкой заболевания, вызванного новым коронавирусом 2019 г. (nCoV) от 30.01.2020. Обращение от 01.10.2020.
2. URL: <https://www.who.int>. Сайт Всемирной организации здравоохранения. Вступительное слово генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. Обращение от 01.10.2020.
3. Начало эпидемии COVID-19. Багненко С. Ф., Беляков Н. А., Рассохин В. В. и др. СПб., Балтийский мед. образовательный центр, 2020. 360 с.
4. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/>. htm. Обращение от 01.09.2020.
5. URL: <https://minzdrav.gov.ru>. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). Обращение от 01.10.2020.
6. Li W., Moore M. J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003. N 426 (6965). P. 450–454.
7. Boonacker E., Van Noorden C. J. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPPIV. *Eur J Cell Biol*. 2003. N 82 (2). P. 53–73.
8. Zheng K. I., Gao F., Wang X. B. et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*. 2020. N 108. P. 54–64.

9. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*. 2020. N S0168–8278 (20). P. 30377–9.
10. Jinyang G., Bing H., Jian W. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020. N 158. P. 1518–1519.
11. Сайганов С. А., Мазуров В. И., Бакулин И. Г. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2020. № 2 (12). С. 27–48.
12. URL: <https://www.who.org/global-guidelines/obesity>. Обращение от 01.09.2020.
13. Дедов И. И. Морбидное ожирение. Москва., МИА, 2014. 608 с.
14. Zhang C., Shi L., Wang F. S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. N 5 (5). P. 428–430.
15. Alsaad K. O., Hajjeer A. H., Al Balwi M. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection – clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology*. 2018. N 72. P. 516–524.
16. Zhao S., Lin Q., Ran J. et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis*. 2020. N 92. P. 214–217.
17. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004. N 203 (2). P. 631–637.
18. Драпкина О. М., Маев И. В., Бакулин И. Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». *Профилактическая медицина*. 2020. № 32 (23). С. 120–152.
19. Chai X., Hu L., Zhang Y. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv*. 2020. N 1. P. 101–10.
20. Zhou C. Evaluating new evidence in the early dynamics of the novel coronavirus COVID-19 outbreak in Wuhan, China with real time domestic traffic and potential asymptomatic transmissions. *medRxiv*. 2020. N 32. P. 13–22.
21. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014. N 2. P. 901–910.
22. Targher G., Day C. P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010. N 363. P. 1341–1350.
23. Wang Y., Liu S., Liu H. et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *Journal of Hepatology*. 2020. N 3. P. 41–52.
24. Pan L. M., Yang P. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei. *Am J Gastroenterol*. 2020. N 115 (5). P. 766–773.
25. Gurala D., Moussawi H., Philipose J. et al. Acute Liver Failure in a COVID-19 Patient Without any Preexisting Liver Disease. *Cureus*. 2020. N 12 (8). P. 10045.
26. Shi H., Han X., Jiang N. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020. N 20 (4). P. 425–434.
27. Mohammad Z. Liver Function in Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv*. 2020.
28. Fan Z., Chen L., Li J. et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *medRxiv*. 2020.
29. Мазина Н. А., Мазин П. В., Суханов Д. С. Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015. № 60. С. 3–9.
30. URL: <https://www.rlsnet.ru>. Официальная инструкция к препарату Ремаксол®. Обращение от 01.10.2020.

Для цитирования: Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Тихонов С. В., Винчук С. А., Декканова В. Д., Прокофьева Н. А. Патогенетические связи повреждения печени, ожирения и COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020; (30): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-5-10>.

For citation: Bakulin I. G., Bakulina N. V., Tikhonov S. V., Vinchuk S. A., Dekkanova V. D., Prokofiev N. A. Pathogenetic links of liver damage, obesity and COVID-19. *Medical alphabet*. 2020; (30): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-5-10>.



Система поддержки врачебных решений по прогнозу метаболических рисков у больных с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни после холецистэктомии

Н. А. Черкащенко, врач-гастроэнтеролог, терапевт зав. терапевтическим отделением¹
М. А. Ливзан, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор²
Т. С. Кролевец, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии²
Е. В. Чебаненко, эксперт управления по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности²

¹ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России, г. Омск

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Decision support system for predicting metabolic risks in patients with comorbid non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease after cholecystectomy

N. A. Cherkashchenko, M. A. Livzan, T. S. Krolevets Tatyana, E. V. Chebanenko

West Siberian Medical Centre of the FMBA of Russia, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Резюме

В открытое сравнительное исследование мы включили 183 пациента с НАЖБП. Цель исследования. Для улучшения прогнозирования метаболических рисков у лиц с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ после холецистэктомии и создания системы поддержки врачебных решений. Материалы и методы. Основная группа представлена пациентами с НАЖБП и ЖКБ (n = 88), из которых 53 пациента перенесли холецистэктомию (ХЭ), группа сравнения – пациентами с НАЖБП без ЖКБ (n = 95). Проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование, в том числе оценка стадии фиброза печени с помощью эластометрии и оценка уровня гормонов – лептина, его растворимого рецептора, адипонектина и инсулина. Результаты. Выявлено, что коморбидное течение ЖКБ и НАЖБП клинически характеризуется симптомами диспепсии и общесоматическими жалобами. У пациентов с ЖКБ и перенесенной холецистэктомией установлена статистически значимая ассоциация с развитием сахарного диабета второго типа ($r_s = 0,164$; $p \leq 0,01$) и высокая распространенность ишемической болезни сердца (25,00% против 9,47% у пациентов группы сравнения; $p \leq 0,01$), отмечаются более высокие показатели ХС ЛПНП и ГП ($r_s = 0,228$, $p \leq 0,01$ и $r_s = 0,298$, $p \leq 0,01$). У пациентов, страдающих НАЖБП и ЖКБ, выявлены феномен инсулино- и лептинорезистентности, высокий уровень адипонектина. Гиперлептинемия отмечена среди больных НАЖБП с ЖКБ после холецистэктомии (H = 5,812, $p \leq 0,05$, $r_s = 0,313$, $p \leq 0,05$). Перенесенная ХЭ у пациентов, страдающих ЖКБ и НАЖБП, ассоциирована с формированием прогрессирующих стадий фиброза печени ($r_s = 0,366$; $p \leq 0,01$). Выводы. Мы разработали систему поддержки принятия врачебных решений о возможности холецистэктомии у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ, рассчитывая индивидуальный метаболический риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшение течения НАЖБП.

Ключевые слова: метаболические риски, неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия.

Summary

183 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) were included into the case control study. Objective. Development a medical decision support system to improve the prediction of metabolic risks in persons with comorbid NAFLD and gallstone disease (GD) after cholecystectomy. Materials and methods. The main group was represented by patients with NAFLD and GD (n = 88), of which 53 patients underwent cholecystectomy. The comparison group was represented by patients with NAFLD without GD (n = 95). A standard laboratory and instrumental examinations were performed, including elastometry to assess of the stage of liver fibrosis and assessment of the level of hormones leptin, its soluble receptor, adiponectin and insulin. Results. Patients suffering from GD and NAFLD had a symptom of dyspepsia and general weakness. High prevalence of type 2 diabetes ($r_s = 0,164$; $p \leq 0,01$) and coronary heart disease (25.00% versus 9.47% in the comparison group; $p \leq 0,01$), high level of LDL and GGT ($r_s = 0,228$, $p \leq 0,01$ and $r_s = 0,298$, $p \leq 0,01$) were found in patients with GD after cholecystectomy. The phenomenon of insulin and leptin resistance, high levels of adiponectin were detected in patients suffering from NAFLD and GD. Hyperleptinemia was observed in NAFLD patients with GD after cholecystectomy (H = 5.812, $p \leq 0,05$, $r_s = 0,313$, $p \leq 0,05$). Cholecystectomy in patients suffering from GD and NAFLD was associated with the formation of progressive stages of liver fibrosis ($r_s = 0,366$; $p \leq 0,01$). Conclusion. We have developed a decision support system to assess of the possibility of cholecystectomy in patients with NAFLD and GD according to the level metabolic risk of cardiovascular diseases and NAFLD progression.

Key words: metabolic risks, non-alcoholic fatty liver disease, gallstone disease, cholecystectomy.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится одним из наиболее распространенных хронических заболеваний печени прямо пропорционально увеличению числа лиц, имеющих факторы риска – ожирение, гиперлипидемию и сахарный диабет второго типа [1]. НАЖБП охватывает целый спектр изменений в печеночной ткани от стеатоза до стеатогепатита (НАСГ) с фиброзом/циррозом или без него и гепатоцеллюлярной карциномой [2]. На сегодняшний день следует признать, что рассмотрение НАЖБП как самостоятельного заболевания ущемлено.

К НАЖБП следует относиться как к мультидисциплинарной проблеме. Неслучайно смертность пациентов НАЖБП обусловлена увеличением риска кардиоваскулярных событий [3]. Определяющим фактором данного неблагоприятного исхода при этом является фиброз печени [4].

До сих пор не установлены возможные механизмы, интерпретирующие ассоциации между НАЖБП и другими метаболически активными заболеваниями. Данные литературы говорят о том, что инсулинорезистентность, дислипидемия, активация медиаторов воспаления и фиброгенеза вследствие ожирения и гормональной активности

висцеральной жировой ткани, изменение качественного и (или) количественного состава кишечной микробиоты имеют отношение к развитию и прогрессированию напрямую несвязанных с НАЖБП заболеваний [5–9], в том числе и желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Остается неясным, является ли НАЖБП предшественником ЖКБ или ЖКБ указывает на наличие признаков метаболического синдрома, который ускоряет прогрессирование НАЖБП. Вместе с тем метаанализ 12 наблюдательных исследований с включением 76629 пациентов продемонстрировал, что у пациентов с НАЖБП риск возникновения ЖКБ больше в 1,5 раза [10]. Активно обсуждаются и полученные в последние десятилетия данные о том, что основной хирургический метод лечения ЖКБ – холецистэктомия (ХЭ) имеет неблагоприятные последствия для пациентов в виде увеличения их сердечно-сосудистого риска [11].

Мы рассмотрели клинические особенности и метаболические риски коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ.

Цель исследования

Разработать систему поддержки врачебных решений для улучшения прогнозирования метаболических рисков у лиц с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ после холецистэктомии.

Задачи исследования

1. Выявить метаболические риски коморбидного течения неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни в сравнении с пациентами без желчнокаменной болезни.
2. Определить возможные механизмы формирования метаболических рисков у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью различной стадии.
3. На основании выявленных метаболических рисков разработать систему поддержки принятия решений по прогнозу метаболических рисков после холецистэктомии у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ путем применения математического аппарата нечеткой логики (fuzzy logic) и построения нечетких правил (fuzzy rule), описывающих связь рисков и течения заболевания.

Материалы и методы

Для достижения цели и поставленных задач мы провели открытое сравнительное исследование пациентов с установленным диагнозом НАЖБП в возрасте старше 18 лет. Подозрение на чрезмерное и (или) опасное употребление спиртных напитков, по результатам опросников AUDIT и CAGE, подозрение, по результатам обследования, на лекарственный гепатит, аутоиммунный, гемохроматоз или болезнь Вильсона–Коновалова, цирроз печени, онкологические заболевания, сопутствующие заболевания при недостижении целевых уровней основных показателей, характеризующих их течение и риски (такие как артериальная гипертензия [АГ], ишемическая болезнь сердца [ИБС], сахарный диабет второго типа и др.) рассматривались нами как критерии исключения. Всего скринингу было подвер-

гнуто 250 пациентов с НАЖБП, однако исследовательская когорта после коррекции, по результатам обследования, составила 183 человека – 127 (69,39%) мужчин и 56 (30,6%) женщин, средний возраст которых 48,9 года.

На этапе скрининга нами было проведено клиническое и лабораторное обследование пациентов, стандартное для лиц с заболеваниями гастроэнтерологического профиля. Для оценки выраженности жалоб мы применяли балльную систему: 0 – отсутствие симптомов, 1 – слабая выраженность симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – выраженность симптома значительной степени. Дополнительно определялись сывороточные уровни инсулина, лептина, растворимого рецептора к лептину и адипонектина. Из инструментальных методов диагностики пациентам выполнены ультразвуковое абдоминальное исследование и эластометрия печени.

Для определения диагностически ценных клинических признаков коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ результаты обследования изучались в группах: в основную вошли пациенты, страдающие НАЖБП и ЖКБ ($n = 88$), из которых 53 пациента перенесли холецистэктомию (ХЭ); в группу сравнения – пациенты, страдающие НАЖБП без ЖКБ ($n = 95$).

Обработка результатов исследования и графический анализ данных проводились при помощи программ пакета Microsoft 2010, а также языка программирования Python и специализированных библиотек анализа данных (NumPy, Pandas). Реализованы методы описательной статистики: несвязанные группы рассматривались при помощи критерия Краскала–Уоллиса (Kruskal–Wallis H-test) и Манна–Уитни (Mann–Withney U-test). Для номинативных показателей был применен точный двусторонний критерий Фишера (Fisher exact p), критерий сопряженности χ^2 Пирсона. Нулевая гипотеза отвергалась при значениях $p \leq 0,01$.

Мы использовали математический аппарат нечеткой логики (fuzzy logic) и построения нечетких правил (fuzzy rule), описывающих связь рисков и течения заболевания, чтобы разработать систему поддержки принятия решений по тактике ведения и лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью различной стадии.

Результаты

В отношении пола и возраста мы отметили, что исследуемая когорта была представлена лицами трудоспособного возраста (от 40 до 60 лет), а в группе лиц, страдающих НАЖБП и ЖКБ, достоверно больше было пациентов женского пола (36 пациенток [40,9%] и 20 [21,1%] в группе сравнения, $\chi^2 = 8,48$; $p \leq 0,01$). Были обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи возраста пациентов, длительности течения НАЖБП с наличием ЖКБ и ХЭ ($r_s = 0,135$, $p \leq 0,01$ и $r_s = 0,168$, $p \leq 0,01$ соответственно).

По результатам опроса пациентов с оценкой наличия и выраженности жалоб нами было выявлено, что у 120 (66%) пациентов жалобы, указывающие на патологию билиарной системы, отсутствовали, что может быть обусловлено отсутствием болевых рецепторов в ткани печени, а появление жалоб может указывать либо на функциональные нарушения билиарного тракта, либо на увеличение размеров печени. Подробная структура жалоб представлена на *рисунке 1*.

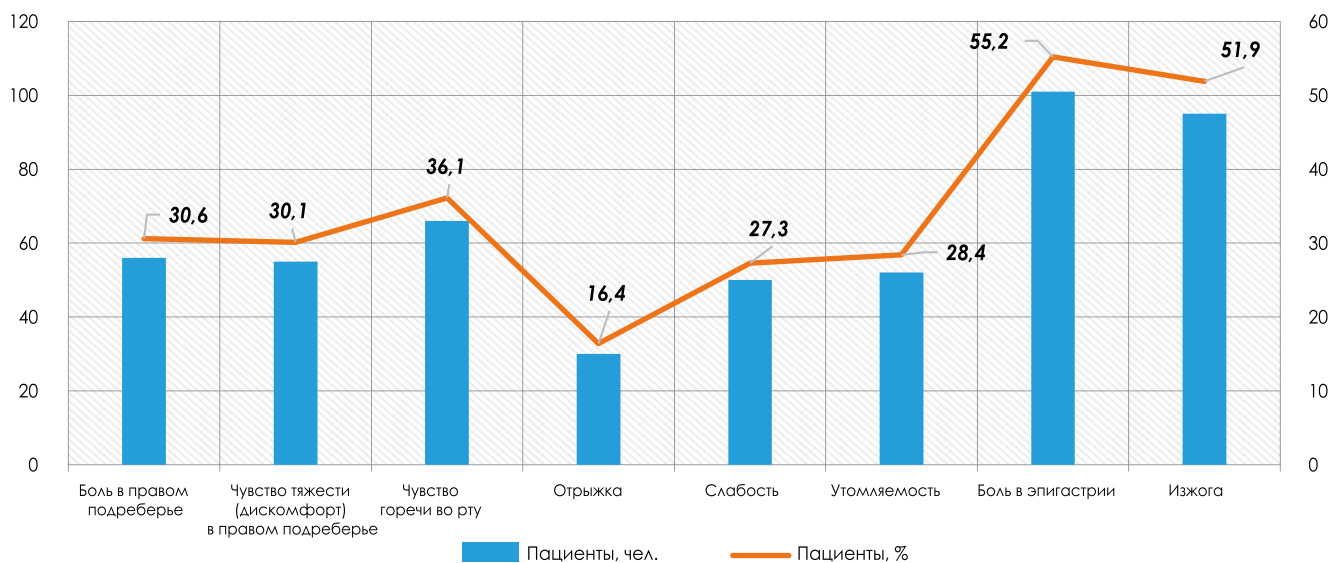


Рисунок 1. Жалобы пациентов, страдающих НАЖБП (n = 183).

Такие общие симптомы, как слабость, быстрая утомляемость при привычной физической нагрузке, достоверно чаще встречались у пациентов основной группы, чем среди лиц, страдающих НАЖБП без ЖКБ ($\chi^2 = 11,34$, $r_s = 0,234$; $p \leq 0,01$). Достоверно чаще пациенты основной группы предъявляли жалобы на ощущение горечи во рту ($\chi^2 = 11,66$, $r_s = 0,147$; $p \leq 0,01$), при этом сила положительной взаимосвязи возрастала у пациентов после ХЭ ($r_s = 0,231$; $p \leq 0,01$).

Анализ сопутствующей патологии (рис. 2) продемонстрировал статистически значимо большую распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) среди лиц, страдающих НАЖБП и ЖКБ (25,00 против 9,47% у пациентов группы сравнения ($r_s = 0,207$, $p \leq 0,01$ для ЖКБ и $r_s = 0,258$, $p \leq 0,01$ для ХЭ)). Вместе с тем сочетание НАЖБП и ЖКБ ассоциировано с развитием СД второго типа ($r_s = 0,164$; $p \leq 0,01$), тогда как отсутствие ЖКБ – с наличием нарушенной гликемии натощак или нарушенной толерантности к глюкозе ($r_s = -0,212$; $p \leq 0,01$).

Сравнительный статистический анализ лекарственного анамнеза пациентов выявил достоверно более частый прием

амлодипина пациентами с сопутствующей ЖКБ (13 [14,77%] в сравнении с 5 [5,26%] без ЖКБ, $\chi^2 = 4,66$; $p \leq 0,01$). Лицам основной группы чаще назначались статины, при этом у лиц с удаленным желчным пузырем этот показатель достиг максимальных значений (42,51%, в группе сравнения 27,37%, $\chi^2 = 6,45$; $p \leq 0,01$). Подобная картина наблюдалась и в отношении диуретиков (у лиц основной группы с сохраненным желчным пузырем – 5,71%, в подгруппе после ХЭ – 30,19%). Статистически достоверных различий в назначении препаратов других групп выявлено не было.

Пациенты с НАЖБП страдали ожирением или имели избыточную массу тела. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) – $33,20 \pm 4,49$ кг/м². Соотношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) в исследуемой когорте лиц соответствовало абдоминальному характеру распределения жировой ткани независимо от пола пациентов (среднее значение ОТ/ОБ = $1,02 \pm 0,07$). При анализе этого показателя было установлено, что пациенты группы сравнения имеют более высокие значения в сравнении с пациентами с сопутствующей ЖКБ ($U = 1,96$, $p \leq 0,01$; $r_s = -0,164$, $p \leq 0,01$).

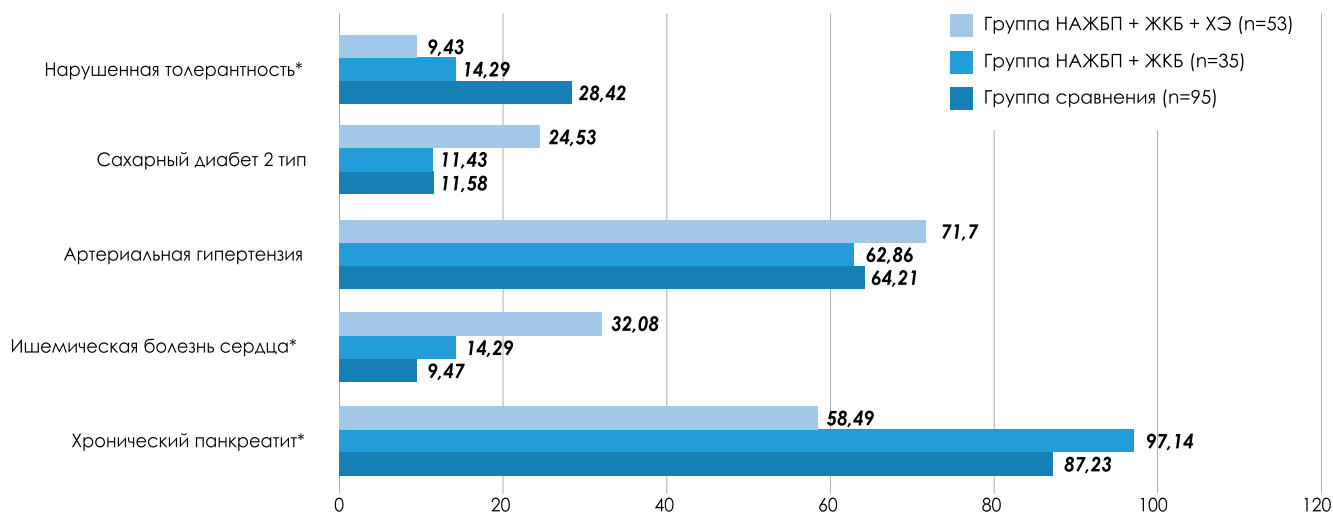


Рисунок 2. Распространенность сопутствующей патологии в группах сравнения (значения указаны в процентах, * – различия статистически значимы; $p \leq 0,01$).

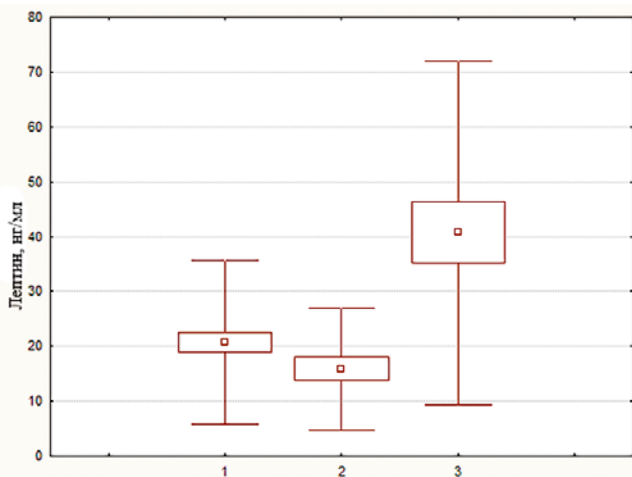


Рисунок 3. Значения уровня лептина в группах сравнения (группа 1 – группа сравнения; группа 2 – пациенты с НАЖБП и ЖКБ с сохраненным желчным пузырем; группа 3 – пациенты с НАЖБП, ЖКБ, перенесшие холецистэктомию).

При осмотре органов брюшной полости боль в правом подреберье у пациентов без ЖКБ выявлена достоверно чаще: 73 пациента (76,84%), $\chi^2 = 6,65$; $p \leq 0,01$, что может быть обусловлено скорее гепатомегалией, чем билиарными симптомами. В свою очередь, у пациентов с ЖКБ с высокой степенью достоверности отмечен симптом болезненности при пальпации поджелудочной железы по Гроту ($\chi^2 = 4,38$; $p \leq 0,01$).

В общем анализе крови нами не было выявлено отклонений и (или) достоверно значимых различий между группами. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), по результатам биохимического анализа, был выявлен у 89 (53%) пациентов, при этом повышение АЛТ – у 55 (30,05%) пациентов, повышение АСТ – у 35 (19,13%) пациентов, повышение ГГТ – у 42 (22,95%), повышение ЩФ – у 36 (19,67%). По результатам сравнительного и корреляционного анализов повышение ГГТ ассоциировано с ЖКБ и ХЭ ($r_s = 0,242$, $p \leq 0,01$ и $r_s = 0,298$, $p \leq 0,01$ соответственно), также, как и высокие значения ЛПНП ($r_s = 0,228$; $p \leq 0,01$).

Нами были установлены более высокие значения лептина (медиана в группе сравнения 16,49 нг/мл и 19,73 нг/мл в основной группе) и растворимых рецепторов к лептину (медиана в группе сравнения 7,26 нг/мл и 13,43 нг/мл в основной группе). Обращает на себя внимание, что уровень растворимых рецепторов к лептину почти двукратно превышал аналогичный показатель у лиц группы сравнения. Можно предположить наличие феномена лептинорезистентности у пациентов с НАЖБП и ЖКБ подобно инсулинорезистентности, также характерной для данной когорты (медиана НОМА-IR составила 4,54). Напротив, адипонектин имел более низкие значения в группе коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ (медиана в группе сравнения 16,05 мкг/мл и 14,38 мкг/мл в основной группе). Обращает на себя внимание значительный прирост уровня лептина в группе пациентов после ХЭ, равно как и уровня рецепторов к лептину, что наглядно продемонстрировано на рисунках 3 и 4. По результатам корреляционного анализа лептина был положительно взаимосвязан с ХЭ ($r_s = 0,336$; $p \leq 0,01$).

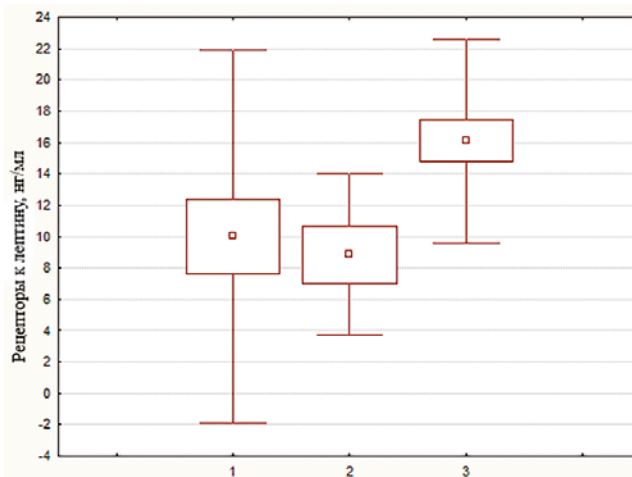


Рисунок 4. Значения уровня растворимых рецепторов к лептину в группах сравнения (группа 1 – группа сравнения; группа 2 – пациенты с НАЖБП и ЖКБ с сохраненным желчным пузырем; группа 3 – пациенты с НАЖБП, ЖКБ, перенесшие холецистэктомию).

По данным УЗИ, повышение эхогенности печени зафиксировано у 130 (71,43%) пациентов. У 159 (86,89%) пациентов при описании структуры поджелудочной железы были выявлены диффузные изменения поджелудочной железы, а также повышенная эхогенность у 92 (50,27%) и зернистость – у 5 (2,73%). Была выявлена отрицательная корреляционная связь ЖКБ и ХЭ с диаметром портальной вены ($r_s = -0,345$; $p \leq 0,01$).

Данные эластометрии нам демонстрируют превалирующее большинство пациентов с I и II стадией фиброза печени (71 (38,79%) пациент и 40 (21,86%) пациентов соответственно). У 61 (33,3%) пациента фиброз не был выявлен. Результаты распределения пациентов, в зависимости от стадии фиброза, в группах сравнения представлены на рисунке 5. Установлено, что II и III стадии фиброза чаще диагностировались у лиц основной группы, достигая максимума в группе пациентов, перенесших ХЭ. Таким образом, нами была установлена статистически достоверная значимая взаимосвязь ХЭ с прогрессированием фиброза печени при НАЖБП ($\chi^2 = 0,366$; $p \leq 0,01$).

По результатам нашего исследования мы разработали систему поддержки принятия решения о проведении ХЭ у пациентов, страдающих НАЖБП и ЖКБ, на основе нечетких множеств (табл. 1). В данной системе применяются три входные переменные (уровень лептина, его растворимого рецептора, холестерина липопротеидов низкой плотности), продемонстрировавшие прогностически неблагоприятное увеличение послеоперационного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно сочетанному изменению данных показателей программа выдает результат о благоприятном метаболическом статусе в отношении проведения ХЭ или «нет» для каждого конкретного пациента. Становится очевидным, что неблагоприятный исход при проведении ХЭ ввиду высокого метаболического риска ожидаем у пациентов с гиперлептинемией, лептинорезистентностью и гиперхолестеринемией, а снижение метаболического риска будет возможно при коррекции липидного профиля, что необходимо учитывать при курации пациентов.

Обсуждение

Собственные и литературные данные говорят о наличии общих факторов риска формирования НАЖБП и ЖКБ, что определяет их коморбидность, а именно: избытка массы тела и ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета второго типа, гипер- и дислипидемии.

Пусковым моментом в развитии заболевания становится такой образ жизни, когда уровень физической активности низкий по сравнению с поступающей при употреблении высококалорийных продуктов питания энергией. В этих условиях увеличивается объем белой жировой ткани и содержание триглицеридов в адипоцитах с последующим развитием каскада взаимосвязанных нарушений обмена, приводящих к гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, а в последующем и накоплению триглицеридов в печени и липотоксичности [1, 12, 13]. Данная метаболически неблагоприятная ситуация провоцирует ухудшение качества желчи и повышение риска ЖКБ. Выявлена зависимость, при которой увеличение массы тела на 1 кг повышает секрецию холестерина на 20 мг в сутки [1]. К тому же формируется вторичная билиарная дисфункция, так как установлены взаимосвязи между уровнем холецистокинина, а следовательно, объемом желчного пузыря и выраженностью ожирения, индексом массы тела, нарушением чувствительности тканей к глюкозе [14, 15].

Последние данные подтверждают роль гормонов жировой ткани (лептин, адипонектин, висфатин, резистин и др.) в ассоциации сердечно-метаболических осложнений у пациентов с НАЖБП. Известно, что адипонектин обладает противовоспалительным и антиатерогенным действием. У пациентов с НАЖБП обнаружено снижение концентрации циркулирующего адипонектина независимо от других метаболических факторов [16]. Регуляция уровня адипонектина опосредуется фетуином-А, секретруемым печенью белком, который тесно связан с ожирением печени, нарушением толерантности к глюкозе и развитием резистентности к инсулину. Гиперлептинемия также ассоциирована с высоким риском развития

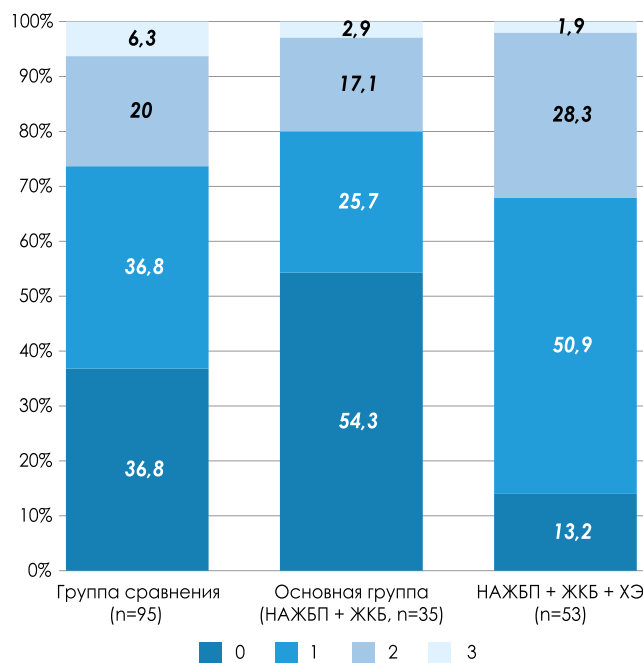


Рисунок 5. Стадии фиброза (0–III) в группах сравнения (значения указаны в процентах).

сердечно-сосудистых заболеваний [17] как в результате атерогенных эффектов данного гормона, так и влияния на свертываемость крови, вызывая гиперагрегацию тромбоцитов. У пациентов с НАЖБП обнаружен феномен гиперлептинемии и лептинорезистентности, что согласуется с результатами настоящего исследования [18, 19]. Лептин регулирует глюконеогенез в печени и чувствительность к инсулину. Соответственно дефекты действия лептина, которые имеют место в состоянии лептинорезистентности, приводят к нарушению работы печени, а именно к гипергликемии, гиперинсулинемии и гиперлипидемии [20]. Вместе с тем есть данные о том, что лептин влияет на секрецию холестерина желчи и, как следствие, на образование холестериновых камней в желчном пузыре у людей [21]. А в экспериментальных исследованиях на мышах продемонстрировано

Таблица 1
Схематичное изображение системы принятия врачебных решений

Уровень лептина	Функция	Уровень растворимых рецепторов к лептину	Функция	Уровень холестерина ЛПНП	Вывод / значение метаболического риска
Норма	ИЛИ	Ниже нормы	ИЛИ	Норма	Низкий
Норма	ИЛИ	Выше нормы	ИЛИ	Норма	Высокий
Ниже нормы	ИЛИ	Норма	ИЛИ	Норма	Низкий
Выше нормы	ИЛИ	Норма	ИЛИ	Норма	Высокий
Норма	ИЛИ	Ниже нормы	ИЛИ	Ниже нормы	Низкий
Норма	ИЛИ	Выше нормы	ИЛИ	Ниже нормы	Высокий
Ниже нормы	ИЛИ	ИЛИ	ИЛИ	Ниже нормы	Низкий
Выше нормы	ИЛИ	Норма	ИЛИ	Ниже нормы	Высокий
Норма	ИЛИ	Ниже нормы	ИЛИ	Выше нормы	Высокий
Норма	ИЛИ	Выше нормы	ИЛИ	Выше нормы	Высокий
Ниже нормы	ИЛИ	Норма	ИЛИ	Выше нормы	Высокий
Выше нормы	ИЛИ	Норма	ИЛИ	Выше нормы	Высокий
Норма	ИЛИ	Норма	ИЛИ	Норма	Низкий

влияние лептина на моторику желудочно-кишечного тракта через холецистокинин, который, как известно, оказывает расслабляющий эффект на сфинктер Одди и увеличивает ток желчи [22]. Таким образом, гиперлептинемия и лептинорезистентность могут рассматриваться в качестве механизма коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ, по результатам нашего исследования. В свою очередь, уровень адипонектина положительно коррелирует с чувствительностью периферических тканей к инсулину и отрицательно – с инсулинорезистентностью. В последние годы низкий уровень адипонектина рассматривается многими исследователями как один из предикторов развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования демонстрируют ассоциацию уровня адипонектина с компонентами метаболического синдрома, а также его протективную роль в отношении развития стеатоза, стеатогепатита и их прогрессирования [23]. У наших пациентов с НАЖБП и ЖКБ, перенесших ХЭ, мы увидели низкий уровень адипонектина и высокий уровень лептина, что коррелировало с неблагоприятным сердечно-сосудистым риском.

Касательно тактики ведения пациентов с ЖКБ мы знаем, что при бессимптомном течении наиболее целесообразно придерживаться наблюдения пациента без активного лечения [24]. Основным методом хирургического лечения остается ХЭ. В многочисленных работах показано, что риск неблагоприятного исхода ХЭ низкий и опасность рецидива симптоматики при таком способе лечения наименьшая. За последние годы накоплены многочисленные данные о нежелательных последствиях ХЭ как в раннем, так и отдаленном послеоперационном периоде.

Согласно позиции Всемирной гастроэнтерологической ассоциации, общий риск летальности вследствие ХЭ варьирует в пределах 0,14–0,15 % в зависимости от возраста и физического состояния пациентов. Появились данные об увеличении прогрессирования метаболического синдрома и, в частности, НАЖБП, после ХЭ. По результатам III национального исследования здоровья и питания населения США (1988–1994) с включением 12 тысяч пациентов без вирусного гепатита, не злоупотребляющих алкоголем, НАЖБП выявлялась в два раза чаще у лиц с ЖКБ (у 34,4%), чем у больных без наличия камней в желчном пузыре (17,9%). При этом после ХЭ патология печени обнаруживалась в 48,4 % случаев [25]. Рассматривается роль фактора роста фибробластов 19 (FGF19), вырабатываемых в желчном пузыре холангиоцитами, который в постхолецистэктомическом периоде резко снижается. Учитывая метаболические эффекты FGF19 (гипогликемический, гиполлипидемический, купирование инсулинорезистентности, контроль выработки желчных кислот, являющихся естественным лигандом фарнезоидного ядерного рецептора), можно предположить влияние ХЭ на метаболический статус пациента [26]. Также предполагается гипервозбуждение периферических и гормонально-активных рецепторов энтерогепатической циркуляции, в частности фарнезоид-Х-рецептора (FXR), в результате потери резервуарной

функции желчного пузыря после холецистэктомии, который участвует в регулировании расхода энергии, липидного обмена и гомеостаза глюкозы [27]. Изменение ритма поступления ЖК и их качества без адекватной их секреции и концентрации к тому же приводит и к изменению качества кишечной микробиоты, которая играет самостоятельную патогенетическую роль при НАЖБП [28]. В литературе также активно обсуждается высокая частота кардиоваскулярных катастроф у пациентов, перенесших ХЭ по поводу ЖКБ [29]. В нашем случае при коморбидном течении НАЖБП и ЖКБ пациенты после ХЭ имели статистически значимую высокую частоту различных форм ишемической болезни сердца, а также высокую распространенность прогрессирующих стадий фиброза печени.

Выводы

1. Коморбидное течение НАЖБП и ЖКБ ассоциировано с увеличением риска формирования сердечно-сосудистой патологии и прогрессирования фиброза печени в сравнении с изолированной НАЖБП.
2. Холецистэктомию у лиц с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ следует рассматривать как фактор, отягощающий метаболические риски у пациента.
3. Лептинорезистентность, подавление синтеза адипонектина, увеличение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и стадии фиброза наряду с инсулинорезистентностью – ключевые механизмы формирования и увеличения метаболических рисков у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ.
4. Уровни лептина, его растворимого рецептора и холестерина липопротеидов низкой плотности вошли в разработанную систему поддержки принятия врачебных решений об уровне метаболического риска в постхолецистэктомическом периоде у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ.

Работа подготовлена в рамках гранта президента России для государственной поддержки ведущих научных школ (внутренний № НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075–15–2020–036 от 17 марта 2020 года) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности»

Список литературы

1. EASL–EASD–EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. // Journal of Hepatology. 2016. V. 64, N6. P. 1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российской ассоциации по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 2. С. 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>
3. Targher G, Byrne CD, Lonardo A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. // J Hepatol. 2016. V. 65. P. 589–600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
4. Parambir S, Dulail, Sidharth Singh, Janki Patel [et al.]. Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic Review and Meta-analysis. // Hepatology. 2017. V. 65, N. 5. P. 1557–1565. DOI: 10.1002/hep.29085.
5. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. // J Clin Translat Hepatol. 2017. N5. P. 384–93. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00013.

6. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 155, № 7. С. 43–51. eLIBRARY ID: 38200880.
7. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Черкащенко Н.А. Лептинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 58–63. DOI: 10.21518/2079-701X2015-13-58-63.
8. Da Zhou, Jian-Gao Fan. Microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. // World J Gastroenterol. 2019. V. 25, N 17. P. 2019–2028. DOI: 10.3748/wjg.v25.i17.2019.
9. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. Т. 170, № 10. С. 57–65. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65.
10. Veeravich Jaruvongvanich, Anawin Sanguankeo & Sikarin Upala. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. // Digestive Diseases and Sciences. 2016. N 61. P. 2389–2396. DOI: 10.1007/s10620-016-4125-2.
11. Lailai Fan, Baihui Chen, Zhijuan Dai. The relation between gallstone disease and cardiovascular disease. // S Cien Tifi C Repor TS. 2017. N 7. P. 15104. DOI: 10.1038/s41598-017-15430-5.
12. Nascimbeni F.; Ballestri S.; Machado M. V.; Mantovani A.; Cortez-Pinto H.; Targher G.; Lonardo A. Clinical relevance of liver histopathology and different histological classifications of NASH in adults. Expert. Rev. // Gastroenterol. Hepatol. 2018. N 12. P. 351–367. DOI: 10.1080/17474124.2018.1415756.
13. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Иммунологические параллели в течении метаболического синдрома, ассоциированного с желчнокаменной болезнью. // Фундаментальные исследования. 2013. № 7. С. 51–54.
14. Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. // Expert Rev Gastroenterol. Hepatol. 2019. V. 13, N 2. P. 157–171.
15. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении. // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 1. С. 128–133.
16. Ix J.H.; Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: The roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. // J. Am. Soc. Nephrol. 2010. N 21. P. 406–412.
17. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Палаткина Л.О. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы. // АГ. 2011. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/adipokiny-i-serdechno-sosudistyie-zabolevaniya-patogeneticheskie-paralleli-i-terapevticheskie-perspektivy> [дата обращения: 20.03.2019].
18. Saxena Neeraj K. Anania Adipocytokines and hepatic fibrosis / Neeraj K. Saxena, Frank A. Anania. // Trends in Endocrinology and Metabolism. 2015. Vol. 26, N 3. P. 153–161.
19. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. / Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 8 (108). С. 27–33.
20. Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, de Paoli AM, Premkumar A, Kleiner DE, Gorden P. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. // Hepatology. 2005. N 41. P. 753–760.
21. Méndez-Sánchez N., Ponciano-Rodríguez G. Effects of leptin on biliary lipids: potential consequences for gallstone formation and therapy in obesity. // Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 2005. V. 5, N 2. P. 203–208.
22. Sarac S., Atamer A., Atamer Y. [et al.] Leptin levels and lipoprotein profiles in patients with cholelithiasis. // Journal of International Medical Research. 2015. V. 43, N 3. P. 385–392. DOI: 10.1177/0300060514561134.
23. Milner K., van der Poorten D., Xu A., Bugianesi E., Kench J., Lam K., Chisholm D., George J. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. // Hepatology. 2009. N 49 (6). P. 1926–1934.
24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 3. С. 64–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>
25. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholelithiasis in the US population. // Am J Gastroenterol. 2013, Jun. V. 108, N 6. P. 952–958.
26. Kwak MS, Kim D, Chung GE, et al. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. // World J Gastroenterol. 2015. N 21. P. 6287–6295.
27. Nervi F, Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? // Am J Gastroenterol. 2013. V. 108, N 6. P. 959–961.
28. Chen Y, Yu Tian SW. Cholecystectomy as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiology to biochemical mechanisms. // Laboratory Investigation. 2018. N 98. P. 7–14.
29. Fairfield CJ, Wigmore SJ, Harrison EM. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease. // Sci Rep. 2019. V. 9, N 1. P. 5830.

Для цитирования: Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Чебаненко Е.В. Система поддержки врачебных решений по прогнозу метаболических рисков у больных с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни после холецистэктомии. Медицинский алфавит. 2020; (30): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-11-17>.

For citation: Cherkashchenko N.A., Livzan M.A., Krolevets T.S., Chebanenko E.V. Decision support system for predicting metabolic risks in patients with comorbid non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease after cholecystectomy. Medical alphabet. 2020; (30): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-11-17>.



СОЮЗ «БЕЛГОРОДСКАЯ ТОРГОВО-ПРОМЫШЛЕННАЯ ПАЛАТА»

БЕЛЭКСПОЦЕНТР

Приглашаем принять участие в ФОРУМЕ ЗДОРОВЬЯ И КРАСОТЫ
и XXIII межрегиональной специализированной выставке

«Медицина. Фармация» 11–13 ноября 2020 г.

Выставка проводится под патронажем ТПП РФ

- Медицинская техника, оборудование, инструменты
- Инновационные медицинские технологии
- Офтальмологическое оборудование и оптические приборы
- Лабораторная медицина (тест-системы, лабораторное оборудование, лабораторная диагностика, лабораторная мебель)
- Расходные материалы, шовные материалы
- Медицинские услуги (центры, клиники, страхование)
- Современные информационные технологии в медицине и фармацевтике
- Проектирование, комплексное оснащение оборудованием больниц, врачебных кабинетов, лечебных заведений, санаториев
- Медицинская мебель
- Медицинские учреждения, НИИ, учебные заведения
- Санаторно-курортное лечение
- Центры реабилитации, спортивная медицина
- Предметы и приборы для домашней медицины
- Средства нетрадиционной медицины
- Предметы ухода за больными
- Средства дезинфекции, дезинсекции, дератизации
- Оборудование для контроля и защиты окружающей среды, очистки воздуха, воды
- Лекарственные средства
- Изделия медицинского назначения
- Иммунобиологические препараты
- Гомеопатические средства
- Витамины и минерально-витаминные комплексы
- Биологически активные и пищевые добавки, натурпродукты
- Средства гигиены
- Парофармацевтическая продукция
- Фитопродукты, фиточаи, бальзамы, настойки, мази, фитотерапия, ароматерапия
- Диетическое питание
- Лечебная косметика
- Медицинская одежда, лечебный трикотаж, ортопедические изделия
- Оборудование для производства лекарственных средств. Упаковка для лекарств
- Детское питание, товары для детей и новорожденных

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

г. Белгород, ул. Победы, 147 А, ВКК «Белэкспоцентр»

Более подробную информацию можно получить по телефону:

(4722) 58–29–65, 58–29–66, 58–29–41

E-mail: belexpo@mail.ru, <http://www.belexpocentr.ru>



А. Б. Кривошеев

Диссеминированный атипичный микобактериоз у ВИЧ-инфицированного пациента с преимущественным поражением органов пищеварения (клинический случай)



М. С. Селякова

А. Б. Кривошеев, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии¹
М. С. Селякова, ассистент кафедры патологической анатомии¹, врач-ординатор патологоанатомического отделения²
Л. А. Хван, врач высшей категории, зав. отделением гастроэнтерологии²
С. А. Еремеева, врач высшей категории, врач-ординатор отделения гастроэнтерологии²
И. В. Звездина, врач отделения ультразвуковой диагностики стационара²



Л. А. Хван

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск
²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск

Disseminated atypical mycobacteriosis in HIV-infected patient with predominant lesion of digestive system (clinical case)

A. B. Krivosheev, M. S. Selyakova, L. A. Khvan, S. A. Yermeeva, I. V. Zvezdina
 Novosibirsk State Medical University, City Clinical Hospital No. 1; Novosibirsk, Russia



С. А. Еремеева

Резюме

Статья посвящена описанию редко диагностируемой вторичной оппортунистической инфекции у ВИЧ-инфицированного больного – атипичного микобактериоза. Особенностью являлось преимущественное поражение органов пищеварения. Анализируются клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, прогноз заболевания. Диагноз был верифицирован только при секционном и гистологическом исследованиях.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, атипичный микобактериоз, морфологическое исследование, поражение органов пищеварения.

Summary

The article is devoted to the description of a rarely diagnosed secondary opportunistic infection in an HIV-infected patient – atypical mycobacteriosis. A feature was the predominant lesion of the digestive system. Clinical, laboratory and instrumental research methods and prognosis are analyzed. The diagnosis was verified only by sectional and histological examinations.

Key words: HIV infection, atypical mycobacteriosis, morphological examination, digestive damage.



И. В. Звездина

XXI век характеризуется открытием новых инфекционных заболеваний, что стало закономерным явлением. В частности, были диагностированы и описаны атипичная пневмония (2002), птичий грипп (2003), геморрагическая лихорадка Денге (2010), ближневосточный респираторный синдром MERS (2012), лихорадка Эбола (2014) и наконец COVID-19, вызванный вирусом SARS-CoV-2 (2019) [1, 2, 3]. В этом отношении особое место занимает ВИЧ-инфекция. Первая информация о ней появилась 3 июля 1981 года, когда в газете *The New York Times* была опубликована статья Rare cancer in 41 homosexuals. Outbreak occurs among men in New York and California – 8 died inside 2 years («Редкий рак у 41 гомосексуалиста. Вспышка происходит среди мужчин в Нью-Йорке и Калифорнии – 8 умерли в течение 2 лет»). По данным Федерального научно-методическо-

го центра по профилактике и борьбе со СПИДом ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в Российской Федерации, по предварительным данным на 03 февраля 2016 года, достигло 10063 878 человек [4]. ВИЧ-инфекция – это стадийно развивающееся и прогрессирующее заболевание с поражением различных систем и органов, вызванных прямым действием ВИЧ, оппортунистической и облигатной вторичной инфекцией, опухолевыми и аутоиммунными процессами [5, 6, 7, 8]. Среди последних особо выделяют атипичный микобактериоз. Микобактериозы – это заболевания, вызываемые потенциально (или условно) патогенными, нетуберкулезными микобактериями, которых насчитывается до 60 разновидностей. Среди них основную часть (до 90 %) составляют *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium*

intracellular, объединенные в группу *Mycobacterium avium complex* (MAC). Указанные микроорганизмы являются сапрофитами, имеющими эндемичное распространение среди водоплавающих птиц и широко распространенными в окружающей среде – в воде и почве [9, 10, 11, 12]. У неинфицированных ВИЧ людей атипичные микобактериозы встречаются исключительно редко. Однако при наличии иммунодефицита, который может формироваться на фоне длительно протекающих хронических заболеваний (бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и др.) или приема иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикостероиды, цитостатики), нередко могут обнаруживаться нетуберкулезные микобактерии [13, 14].

Нетуберкулезные (атипичные) микобактериозы относятся к истинным оппортунистическим инфекциям при заболевании ВИЧ-инфекцией. Атипичный микобактериоз рассматривается как одно из поздних осложнений данного заболевания [15, 16, 17].

По современной клинической систематизации выделяют: 1) легочную форму атипичного микобактериоза, клиническая картина которой идентична туберкулезу легких [18, 19, 20, 21]; 2) внелегочный вариант атипичного микобактериоза, при котором преимущественно поражаются периферические лимфатические узлы, возникают лимфоаденит, пневмонит, перикардит, остеомиелит, абсцессы кожи и мягких тканей, генитальные язвы, инфекция ЦНС [22] и 3) диссеминированную MAC-инфекцию, которая развивается, как правило, уже после установления диагноза СПИДа, вслед за другими оппортунистическими инфекциями или опухолями. Наиболее значимым показателем, свидетельствующим о риске развития MAC-инфекции, является уровень CD4-лимфоцитов. У большинства больных заболевание развивается при уровне CD4-клеток менее $0,05 \times 10^9/\text{л}$ [23].

В отечественной литературе появились публикации о диссеми-

нированных формах атипичных микобактериозов на фоне ВИЧ-инфекции с летальным исходом [24, 25]. Вместе с тем в Российской Федерации официальная статистическая регистрация распространенности микобактериозов не ведется по причине сложности диагностики и учета. Поэтому данная патология шифруется по МКБ-10 как ВИЧ-инфекция – В-20.0 [26, 27]. Кроме того, не принята единая современная классификация, нет данных о видовой структуре микобактериозов, которые вызываются потенциально условно патогенными нетуберкулезными микобактериями [22, 28, 29]. Главной проблемой является отсутствие нормативных документов, регламентирующих основные этапы проведения лабораторной диагностики данной группы заболеваний [10, 24]. В данной статье мы приводим случай посмертной диагностики диссеминированной формы нетуберкулезного микобактериоза с преимущественным поражением органов пищеварения, по результатам патоморфологического исследования.

Пациент М., 47 лет, 29 марта 2019 года в 11:53 бригадой скорой СМП доставлен в хирургической приемный покой с подозрением на обострение хронического панкреатита. Дообследован на уровне приемного отделения и по решению консилиума в составе терапевта, хирурга и реаниматолога в связи с отсутствием острой хирургической патологии госпитализирован для продолжения лечения в гастроэнтерологическое отделение с *диагнозом* «острый эрозивный геморрагический гастрит; свершившееся желудочно-кишечное кровотечение; хроническая анемия, субкомпенсированная; лихорадка неясного генеза; В-20.0?» При поступлении в гастроэнтерологическое отделение 29.03.2019 в 16:30 состояние тяжелое, что обусловлено интоксикационным и анемическим синдромами.

Из анамнеза. Заболел остро. В конце 20-х чисел ноября 2018 года повысилась температура до $37,9^\circ\text{C}$, появились респираторные симптомы.

Лечился самостоятельно, без эффекта. 04.12.2018 обратился к участковому терапевту. Выставлен диагноз «острый бронхит средней степени тяжести, затяжное течение». Хроническая железодефицитная анемия сложного генеза (ОАК: лейкоциты – $5,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 103 г/л, триглицериды – $342 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы палочкоядерные – 10%, сегментоядерные – 70%, лимфоциты – 15%, моноциты – 5%). Назначено лечение: цефиксим (Супракс) 400 мг раз в сутки 10 дней; ацетилцистеин (АЦЦ-600) раз в сутки; препарат железа Сорбифер-дурулес раз в сутки; теплое питье; грудной сбор № 4. На повторный прием не явился. В последние 1,5–2,0 месяца стали беспокоить боли в левом подреберье и поясничном отделе позвоночника. Сохранялась субфебрильная температура с периодическими подъемами до $38,0\text{--}39,0^\circ\text{C}$ и ознобами. На этом фоне стали беспокоить слабость, которая прогрессивно нарастала, головокружения, одышка, тошнота. За время болезни похудел на 24 кг. Отмечает диарею до 3–4 раз в сутки, которая сохраняется на момент госпитализации.

Данные физикального обследования. Телосложение правильное. Пациент истощен, ИМТ – $17,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, кожный покров бледный, сыпи нет. Температура тела $38,8^\circ\text{C}$. Передвигается с трудом из-за болей в поясничном отделе позвоночника. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологические тоны и шумы не выслушиваются, тахикардия – ЧСС – 102 раза в минуту, пульс – 102 уд. в минуту, дефицита пульса нет. АД – 110/70 мм рт. ст. Периферических отеков нет. Грудная клетка правильной формы, экскурсия легких симметрична. Перкуторно по всем полям легочной звук. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. ЧДД – 25 раз в минуту. Живот мягкий, не напряжен, при пальпации умеренная болезненность в левом подреберье. Симптомы раздражения брюшины отрицательны. Печень эластичной консистенции, выступает из-под реберной дуги на 2 см, нижний край

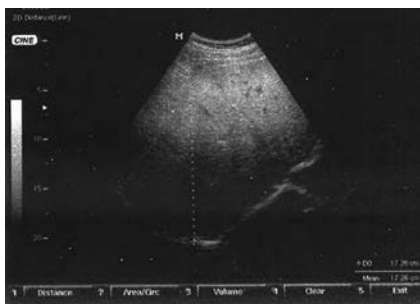


Рисунок 1. Ультрасонография органов брюшной полости: гепатомегалия, размер правой доли – 17,26 см.



Рисунок 2. Ультрасонография органов брюшной полости: спленомегалия, S = 67,2 см².



Рисунок 3. Ультрасонография органов брюшной полости: лимфоаденопатия парааортальных лимфоузлов размерами от 1,2 до 2,8 см.

закруглен. Размеры по Курлову: 15 × 10 × 9 см. Пальпируется нижний полюс селезенки.

Результаты обследования

29.03.2019.

Общий анализ крови: эритроциты – $2,6 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $6,0 \times 10^9/л$, триглицериды – $291 \times 10^9/л$, гемоглобин – 58,0 г/л, гематокрит – 21,8%, нейтрофилы палочкоядерные – 6%, сегментоядерные – 78%, лимфоциты – 14,0%, моноциты – 1,0%, эозинофилы – 1,0%.

Общий анализ мочи: прозрачная, светло-желтого цвета, pH – 5,0, плотность – 1018, белок – 0,3 г/л, лейкоциты – 2–3 и эпителиальные клетки – 1–2 в поле зрения.

Биохимия крови: АЛАТ – 0,67 мкмоль/л, АсАТ – 3,93 мкмоль/л, об-

щий билирубин – 6,8 мкмоль/л, общий белок – 47,4 г/л (норма до 66,0 г/л), мочевина – 8,4 г/л (норма до 7,2 г/л), С-реактивный белок – 146,2 г/л (норма до 5,0 г/л), железо сыворотки крови – 2,7 мкмоль/л (норма до 16,1 мкмоль/л), гаммаглобулинотранспептидаза – 28,2 мкмоль/л, креатинин – 75,0 ммоль/л, сахар крови – 5,3 ммоль/л.

Серологические исследования: антитела к ВИЧ (экспресс-тест) – положительные. RW – отрицательно, скрининговые маркеры вирусов гепатитов В и С – отрицательные.

Инструментальные методы исследования. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 100 раз в минуту, тахикардия, диффузные изменения миокарда.

При ультрасонографии органов брюшной полости обнаружено: гепатомегалия (рис. 1), размер правой доли – 17,26 см (норма до 10,9 см); спленомегалия (рис. 2), S = 67,2 см² (норма до 48,0 см²) и лимфоаденопатия парааортальных лимфатических узлов размером до 2,8 см (рис. 3).

Рентген грудной клетки: данных за инфильтративную патологию нет.

ЭГДФС: пищевод без особенностей. В желудке следов крови нет. Слизистая бледная, в теле точечные эрозии с гемосидерином. В теле желудка в с/3 по большой кривизне сдавление извне. Слизистая умеренно гиперемирована. Двенадцатиперстная кишка без особенностей. Патологии Фатерова соска нет. Заключение: эрозивно-геморрагический гастрит. Сдавление желудка извне. При экстренной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства (время – 14:15) на нативных томограммах зарегистрировано: базальные отделы легких без очаговых и инфильтративных изменений (рис. 4); определяются множественные увеличенные лимфатические узлы всех групп брюшной полости и забрюшинного пространства размерами от 10 до 30 мм; печень увеличена (ККР правой доли – 221 мм, левой – 90 мм), с четкими и ровными контурами, внутривенные желчные протоки не расширены; очаговых

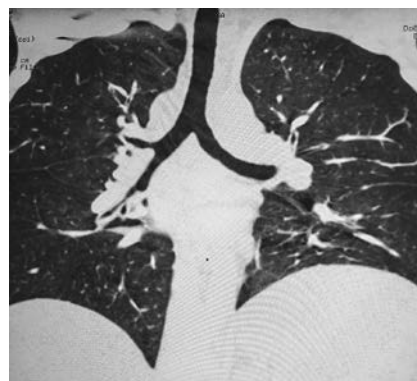


Рисунок 4. КТ органов грудной клетки: базальные отделы легких без очаговых и инфильтративных изменений.

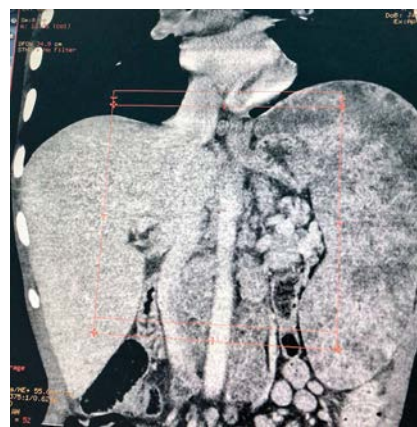


Рисунок 5. КТ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия; лимфоаденопатия брюшной полости и забрюшинного пространства.

образований в печени не обнаружено; селезенка выражено увеличена – 140 × 72 × 221 мм, СИ = 2056, однородная по плотности (рис. 5). Заключение: гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия брюшной полости и забрюшинного пространства.

Назначена терапия: омепразол 20 мг в сутки, Сорбифер-дурулес раз в сутки, альмагель три раза в сутки, панкреатина две таблетки три раза в сутки, фолиевая кислота одна таблетка три раза в день, инфузии солевых растворов, инфузии одногруппной эритроцитарной массы, витамины В₁, В₆, В₁₂.

Результаты исследований в динамике наблюдения после 29.03.2019.

Дважды посев крови на гемокультуру – стерилен. Микроскопическое исследование в динамике мокроты на туберкулез – отрицательно (02 и 09.04.2019). ВИЧ-инфекция – иммуноблот положительный (результат получен 09.04.2019).

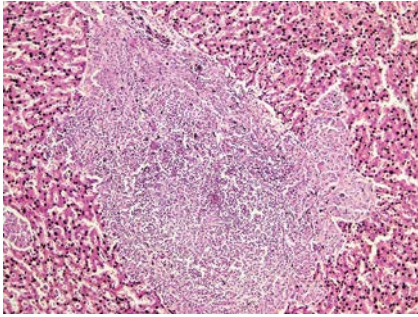


Рисунок 6. Гистологическое исследование: печень. Некоторое нарушение балочного строения, гидропическая дистрофия гепатоцитов, макрофагальные гранулемы с нейтрофилами и единичными гигантскими многоядерными клетками, вокруг которых формируется соединительнотканная капсула. Окраска гематоксилиом и эозинофилом, ув. 200 ×.

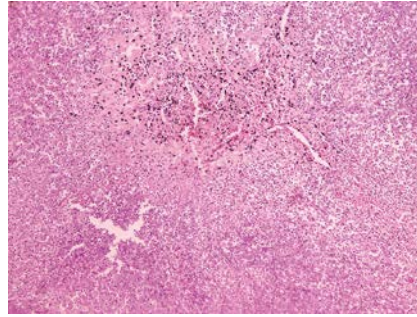


Рисунок 7. Гистологическое исследование: печень. Обширный очаг казеозного некроза, окруженный валом из макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. В сохранившейся печеночной ткани определяются кровоизлияния. Окраска гематоксилиом и эозинофилом, ув. 200 ×.

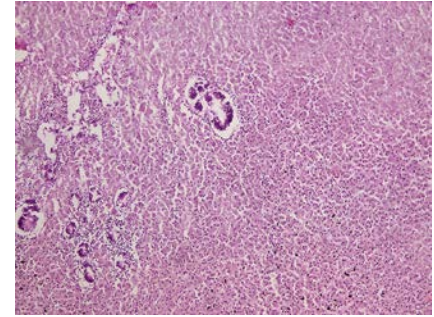


Рисунок 8. Гистологическое исследование: тонкая кишка. В слизистой оболочке обширные участки некроза, по периферии диффузная инфильтрация макрофагами со светлой пенистой цитоплазмой, лимфоцитами, нейтрофилами. Окраска гематоксилиом и эозинофилом, ув. 200 ×.

ЭКГ (в динамике): синусовая тахикардия от 100 до 115 в минуту. ОАМ (на 10.04.2019) – появились эритроцитурия, лейкоцитунурия и микроальбуминурия.

ОАК (на 20.04.2019) – сохраняется анемия, эритроциты – $2,49 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 63,0 г/л, гемокрит – 22,8%, нарастает лимфопения – 6,0%. Консультирован гематологом (04.04.2019). Заключение: железодефицитная анемия сложной этиологии тяжелой степени, субкомпенсация; спленомегалия; лимфоаденопатия брюшной полости. Рекомендованы консультация инфекциониста и антиретровирусная терапия.

Консультация фтизиатра (10.04.2019): данных за туберкулез легких нет. В-20.0. Рекомендовано: анализ мокроты на БК в динамике, КТ грудной клетки в динамике через 3 месяца, наблюдение и лечение в СПИД-центре.

Консультация хирурга в динамике (15.04.2019): данных за острую хирургическую патологию нет.

Консультация инфекциониста (19.04.2019): ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, фаза прогрессирования на фоне отсутствия антиретровирусной терапии. Лимфопролиферативное заболевание? Прогноз неблагоприятный.

Состояние пациента прогрессивно ухудшалось. В 17:00 19.04.2019 переведен в реанимационное отделение. Тяжесть состояния обусловлена выраженной иммуносупрессией, токсикоанемическим синдромом, характером и тяжестью сопутствующей

соматической патологии. Состояние оставалось тяжелым, нестабильным, и 22.04.2019 в 06:31 на фоне проведения сердечно-легочной реанимации констатирована биологическая смерть (по ЭКГ – асистолия).

Диагноз на секцию: ВИЧ-инфекция, 4В, стадия вторичных заболеваний в фазе прогрессирования на фоне отсутствия антиретровирусной терапии. Осложнения: отек мозга; отек легких; эрозивно-геморрагический гастрит тяжелой степени, осложнившийся на догоспитальном этапе желудочно-кишечным кровотечением. Анемия средней степени тяжести, субкомпенсированная. Инфаркт селезенки на фоне подострого тромбоза селезеночной артерии. Лимфоаденопатия лимфоузлов брюшной и грудной полости.

Результаты патологоанатомического исследования. Наибольшее внимания заслуживают результаты исследования пищеварительной и кроветворной систем. Печень красно-коричневого цвета, поверхность гладкая, блестящая, консистенция плотно-эластическая, размеры – $25,0 \times 18,0 \times 9,0$ см, масса – 1820 г. На разрезе сосуды полнокровны, паренхима красно-коричневая, диффузно в ткани печени определяется множество мелких бело-желтых очагов диаметром до 0,2 см. Масса селезенки – 915 г. Вещество темно-вишневого цвета, сосуды полнокровны, также в ткани селезенки определяются диффузно расположенные множественные бело-желтые очаги с неровными контурами, местами

сливающиеся между собой, в диаметре до 0,7 см, на разрезе мягкие, крошащиеся. Поджелудочная железа плотная, местами склерозирована, на разрезе дольчатое строение частично сохранено, масса – 85 г. Тонкая кишка умеренно вздутая, серая, с бледной отечной слизистой оболочкой без структурных дефектов. Строение слизистой оболочки толстой кишки соответствует отделам. Легкие: макроскопических признаков пневмонии нет.

По результатам *гистологического исследования* наиболее значимые морфологические изменения выявлены в органах пищеварения. Печень: центрлобулярное полнокровие и центрлобулярные кровоизлияния. В ткани печени определяется большое количество разнокалиберных макрофагальных гранул с нейтрофилами и единичными гигантскими многоядерными клетками (рис. 6). Также в печени обнаружен очаг казеозного некроза (рис. 7). В слизистой тонкой кишки обнаружена выраженная диффузная инфильтрация макрофагами со светлой пенистой цитоплазмой, лимфоцитами, встречаются очаги некроза (рис. 8). Селезенка: обширные поля некроза, кровоизлияния с рыхло расположенными эритроцитами. Определяется большое количество гранул с некрозами, окруженными макрофагами со светлой пенистой цитоплазмой и большим количеством нейтрофилов. Ткань лимфатического узла практически не определяется, в срезах массивные

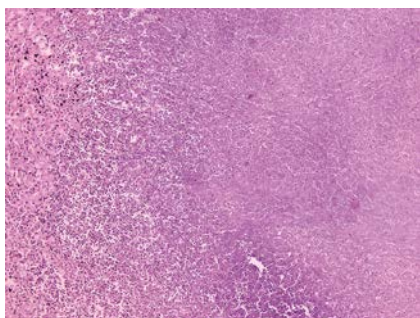


Рисунок 9. Гистологическое исследование: ткань лимфатического узла. Структура лимфоузла практически не определяется, в срезах массивные некрозы, по периферии ограниченные валом их крупных макрофагов с обильной цитоплазмой, лимфоцитов и нейтрофилов. Окраска гематоксилином и эозинофилом, ув. 200 ×.

некрозы, множественные гранулемы, состоящие из крупных макрофагов со светлой цитоплазмой, лимфоцитов и нейтрофилов, в центре отдельных гранул – некроз (рис. 9).

Таким образом, на основании сопоставления клинических данных и результатов патологоанатомического исследования выявлена генерализованная форма атипичного микобактериоза

Патологоанатомический диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования (иммуноблот положительный от 09.04.2019). Атипичный микобактериоз, генерализованная форма с поражением печени, селезенки, тонкой кишки, внутригрудных, забрюшинных, мезентериальных лимфатических узлов.

Представленное наблюдение, а именно клинические данные и комплекс результатов лабораторных, инструментальных, морфологических исследований, позволяет обсудить ряд вопросов по проблеме диагностики атипичного микобактериоза у ВИЧ-инфицированных больных.

Атипичный микобактериоз является редко диагностируемой оппортунистической инфекцией у ВИЧ-инфицированных пациентов в Российской Федерации [16], поэтому истинная частота распространенности атипичного микобактериоза неизвестна [30]. Напротив, в зарубежной литературе отмечается высокая частота регистрации атипичного микобактериоза у лиц с ВИЧ-инфекцией – до 18,2% [31, 32]. Считается, что диагноз атипичного микобактериоза на основании только клинических

данных или лучевых методов диагностики невозможен. Однако при диагностике атипичного микобактериоза у ВИЧ-инфицированного пациента необходимо обращать внимание на необычную совокупность симптомов, которые могут возникать практически одновременно и (или) последовательно, но с неопределенной последовательностью.

Обычно полная клиническая картина формируется на финальной стадии СПИДа с глубочайшей иммуносупрессией и проявляется следующим симптомокомплексом: общая интоксикация – субфебрильная лихорадка, недомогание, резкое похудание, выраженная слабость; со стороны желудочно-кишечного тракта – диарея, боли в животе, рвота; лабораторные показатели – тяжелая анемия, тромбоцитопения и лейкопения [16].

При анализе клинической картины атипичного микобактериоза необходимо обращать внимание на некоторые специфические симптомы данного заболевания, которые возникают у молодых пациентов. Одним из них является анемия. Ее развитие у ВИЧ-инфицированных пациентов с атипичным микобактериозом связывают с селективной супрессией клеток – предшественников эритропоэза в красном костном мозге [33]. Другими симптомами являются резкое похудание и диарея. Последняя – один из ранних и самый частый признак (до 90%) манифестации болезни [16]. С учетом фактора инфекции наиболее вероятен легочный вариант, при котором клиническая картина идентична туберкулезу легких [18]. Однако в нашем наблюдении со стороны органов дыхания патологических изменений не выявлено, что в ряде случаев наблюдалось другими авторами [30, 34].

Анализируя клиническое наблюдение, следует отметить, что у пациента с ВИЧ-инфекцией сформировался весь спектр клинических симптомов – субфебрильная температура, анемия, болевой синдром, диарея, резкое похудание. Обращало внимание их быстрое прогрессирование и последовательность появления, что характерно для финальной стадии

заболевания. Нетуберкулезные или атипичные микобактериозы относятся к истинным оппортунистическим инфекциям и являются поздними осложнениями ВИЧ-инфекции. Прогноз жизни при диссеминированной форме атипичного микобактериоза неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни больных после установления диагноза составляет 100–140 дней [36]. Летальный исход у наблюдаемого пациента наступил через 5 месяцев с момента появления первого симптома (лихорадка). У абсолютного числа ВИЧ-инфицированных пациентов фатальный исход наступает в результате прогрессирования СПИД-ассоциированных состояний. По данным А. А. Яковлева и соавт. [35], ведущим заболеванием, определившим наступление фатального исхода, в 42,3% случаев являлись микобактериальные инфекции. Наблюдаемый пациент в этом отношении не был исключением.

Надеемся, что наше сообщение привлечет внимание не только гастроэнтерологов, но и врачей других специальностей. Дело в том, что пациенты с ВИЧ-инфекцией могут оказаться в поле зрения специалистов любого профиля. Вариабельность клинической картины должна всех настораживать на серьезный прогноз.


Список литературы

1. Борисевич И. В., Сыромятникова С. И. Геморрагическая лихорадка Эбола. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015; 1: 51–58.
2. Сыромятникова С. И., Пирожков А. П. Геморрагическая лихорадка Марбург. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015; 1: 45–50.
3. Мамедов М. К., Дадашева А. Э. К 50-летию идентификации геморрагической лихорадки Ласа. Биомедицина. 2019; 17 (1): 40–45.
4. Палатова Н. М., Егорова О. Ю. ВИЧ-инфекция. Клинические проявления и формы. Сестринский уход. Профилактика профессиональных заражений. СПб.: М.: Краснодар: Издательство Лань. 2019.
5. Рытик П. Г., Коломиец А. Г., Коломиец Н. Д. СПИД. Синдром приобретенного иммунного дефицита. Минск: Беларусь. 1988.
6. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации. Под ред. В. В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016.
7. Рэфтэри Э. Т., Лим Э. Дифференциальный диагноз. Пер. с англ. М.: Медпресс-информ. 2008.
8. Зилберналь С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Атлас. Пер. с англ. М.: Практическая медицина. 2015.
9. Зюзя Ю. Р., Пархоменко Ю. Г., Зимица В. Н., Альварес Фигероа М. В. Морфологическая верификация ВИЧ-ассоциированного микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями *Myc. avium* complex. Клиническая и экспериментальная морфология. 2015; 3: 11–21.

10. Борисова О. В., Мордык А. В. Эпидемиология, клинические проявления, диагностика и лечение микобактериозов (обзор литературы). Медицинский альянс. 2019; 2: 35–45.
11. Sniadack D. H., Ostroff S. M., Karlix M. A. et al. A nosocomial pseudooutbreak of *Mycobacterium xenopi* due to a contaminated potable water supply: lessons in prevention. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1993; 4 (11): 636–641.
12. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A., et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2007; 175 (4): 367–416.
13. Зюзя Ю. Р., Кузина М. Г., Пархоменко Ю. Г. Морфологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными бактериями. Клиническая и экспериментальная морфология. 2017; 4: 4–14.
14. Владимиров Е. Б., Шмелев Е. И., Зайцева А. С. и др. Нетуберкулезный микобактериоз легких – возможности диагностики в практике пульмонолога. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (11): 26–31.
15. Фоменкова Н. В., Леонова О. Н., Виноградова Т. Н., Оттен Т. Ф. Атипичный микобактериоз – оппортунистическое заболевание у больных с ВИЧ-инфекцией. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2011; 3: 52–57.
16. Михайлова Н. Р., Калинина Т. Н., Лосин Е. И. и др. Редкие оппортунистические заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов: атипичный микобактериоз. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2015; 3 (178): 212–217.
17. Bucharz K., Baker R. K., Palella F. J. Jr. et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients. 1994–2007: a cohort study. *AIDS.* 2010; 24 (10): 1549–1559.
18. Кирова О. В. Кавернозная форма нетуберкулезного микобактериоза у пациента с ВИЧ-инфекцией. Клиническое наблюдение. Медицинская визуализация. 2011; 2: 73–78.
19. Скороход А. А., Шевель В. В., Козак А. Р. и др. Сложный случай диагностики микобактериоза легких с применением инвазивных методов (клиническое наблюдение). *Медицинский альянс.* 2016; 2: 40–44.
20. Мастерова И. Ю., Гаврилов П. В., Жемкова Г. А. и др. Лучевая диагностика полостной формы нетуберкулезного микобактериоза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией (клинический случай). *Медицинский альянс.* 2018; 1: 74–78.
21. Zhuravlev V., Offen T., Melnicova N. et al. Nontuberculous mycobacterial disease of the lungs in north-west region of Russia. *European Respiratory Journal.* 2014; 44 (58): 2540.
22. Оттен Т. Ф., Фоменкова Н. В., Майская М. Ю. и др. Генерализованный микобактериоз у пациента с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа. *Туберкулез и болезни легких.* 2015; 8: 57–62.
23. Покровский В. В., Беяева В. В., Ермак Т. Н., Юрин О. Г. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР – Медиа. 2003.
24. Бердников Р. Б., Гринберг Л. М., Евсеев А. Ю. Летальный исход генерализованного микобактериоза у больного с терминальной стадией ВИЧ-инфекции. *Туберкулез и болезни легких.* 2016; 94 (4): 57–62.
25. Михайловский А. М., Чуркин С. А., Пашкова Н. А., Лепеха Л. Н. Первый случай посмертной диагностики генерализованного нетуберкулезного микобактериоза у больной на поздней стадии ВИЧ-инфекции в Оренбургской области. *Вестник современной клинической медицины.* 2016; 9 (5): 88–93.
26. Эргешов А. Э., Шмелев Е. И., Ковалевская М. Н. и др. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров. *Туберкулез и болезни легких.* 2016; 9: 39–43.
27. Эргешов А. Э., Шмелев Е. И., Ковалевская М. Н., Ларионова Е. Е., Черноусова Л. Н. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование). *Пульмонология.* 2016; 26 (3): 303–308.
28. Майская М. Ю., Оттен Т. Ф., Ариэль Б. М. Формы легочного и генерализованного микобактериоза при ВИЧ-инфекции в морфологическом освещении. *Туберкулез и социально-значимые заболевания.* 2014; 1–2: 21–25.
29. Чучалин А. Г. *Респираторная медицина.* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007.
30. Фоменкова Н. В., Леонова О. Н., Виноградова Т. Н., Оттен Т. Ф. Атипичный микобактериоз – оппортунистическое заболевание у больных ВИЧ-инфекцией. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2011; 3: 52–57.
31. Sheu L. C., Tran T. M., Jarlsberg L. G. et al. Non-tuberculous mycobacterial infections at San Francisco General Hospital. *Clin. Respir. J.* 2014; 10: 436–442.
32. Chayakulkeeree M., Naksunguan T. J. Epidemiology and clinical characteristic of mycobacterial infections in human immunodeficiency virus-infected patients in Siriraj Hospital. *Med. Assoc. Thai.* 2015; 98 (3): 238–244.
33. Gascon P., Sathe S. S., Rameshwar P. Impaired erythropoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome with disseminated *Mycobacterium avium* complex. *Am. J. Med.* 1993; 94 (1): 41–48.
34. Пантелеев А. М., Драчева М. С., Никулина О. В., Соколова О. С., Зюнова А. В. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией. *Журнал фтизиатрии.* 2016; 8 (3): 40–45.
35. Яковлев А. А., Мусатов В. Б., Савченко М. А. Причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2015; 7 (1): 84–89.
36. Рахманова А. Г., Яковлев А. А., Дмитриева М. И., Виноградова Т. Н., Козлов А. А. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. по материалам клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина. г. Санкт-Петербург. *Казанский медицинский журнал.* 2012; 93 (2): 522–526.


Для цитирования: Кривошеев А. В., Селякова М. С., Хван Л. А., Еремеева С. А., Звездина И. В. Диссеминированный атипичный микобактериоз у ВИЧ-инфицированного пациента с преимущественным поражением органов пищеварения (клинический случай). *Медицинский алфавит.* 2020; (30): 18–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-18-23>.

For citation: Krivosheev A. V., Selyakova M. S., Khvan L. A., Yermeeva S. A., Zvezdina I. V. Disseminated atypical mycobacteriosis in HIV-infected patient with predominant lesion of digestive system (clinical case). *Medical alphabet.* 2020; (30): 18–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-18-23>.



МОСКОВСКАЯ ШКОЛА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

ОСЕННИЙ СЕЗОН



12–13 НОЯБРЯ 2020

Онлайн-формат
<http://mgastroschool.ru/>

Московская школа гастроэнтеролога — постоянный образовательный проект для практикующих специалистов, направленный на повышение квалификации врачей, качества оказываемой медицинской помощи и достижение ключевых целей национального проекта «Здравоохранение». Мероприятие подано на аккредитацию в Координационный совет НМО.

Научные организаторы конференции: ФГБОУ ВО МГМСУ ИМ. А. И. Евдокимова Минздрава России, ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ и Ассоциация врачей общей практики Московской области

Необходима предварительная регистрация на трансляцию.

Эффективность мебеверина в купировании абдоминального болевого синдрома

Н. В. Барышникова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета¹, н.с.²

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

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Efficacy of mebeverin in treatment of abdominal pain

N. V. Baryshnikova

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

Резюме

Представлены данные оригинального исследования оценки эффективности и безопасности мебеверина в купировании абдоминального болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки (СРК). Материалы и методы. Под наблюдением находилось 40 пациентов с диагнозом СРК согласно Римским критериям IV пересмотра. Пациенты, в зависимости от получаемой терапии, были разделены на две группы: 20 пациентов первой группы получали рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты и принимали мебеверин перорально в дозе 135 мг три раза в день за 20 минут до еды в течение месяца; 20 пациентов второй группы получали только рекомендации по модификации образа жизни и соблюдению гипокалорийной диеты. Всем пациентам до и после лечения проводилась оценка жалоб с помощью опросника для оценки гастроэнтерологических жалоб GRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), визуально-аналоговой шкалы оценки интенсивности боли (0–10 баллов), опросника для оценки качества жизни SF-36 и оценка нежелательных явлений, а также до начала лечения выполнялась фиброколоноскопия с целью исключения органической патологии толстой кишки. Результаты. После лечения у пациентов первой группы имело место более быстрое и значимое купирование жалоб по сравнению со второй группой, достоверное улучшение качества жизни по шкалам физического и психического функционирования, а также наблюдалось практически полное исчезновение боли по визуально-аналоговой шкале (7,1 из 10 баллов до лечения и 0,4 – после). Выводы. Препарат мебеверина в дозировке 135 мг три раза в день способствует значимому улучшению самочувствия, оптимизирует качество жизни данной категории больных, является эффективным и безопасным, что позволяет рекомендовать его использование в качестве спазмолитика первой линии в комплексной терапии СРК, а также при различных вариантах висцеральной абдоминальной боли.

Ключевые слова: абдоминальный болевой синдром, висцеральная боль, синдром раздраженной кишки, мебеверин.

Summary

An original study evaluating the effectiveness and safety of mebeverin in treatment of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome (IBS) are presented. Materials and methods: 40 patients diagnosed with IBS, according to the Rome Criteria IV, were monitored. Patients depending on the type of therapy were divided into two groups: 20 patients of the first group had recommendations for lifestyle modification, a hypocaloric diet and took mebeverin per os at a dose of 135 mg three times a day 20 minutes before meals for a month; 20 patients of the second group received only recommendations for lifestyle modification and a hypocaloric diet. All patients were evaluated before and after treatment using the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GRS), Visual-Analog Pain Intensity Rating Scale (0–10 points), SF-36 Quality of Life Assessment Question, adverse events assessment. Colonoscopy was performed before treatment to exclude organic pathology of the colon. Results. After treatment patients in the first group had a faster and more significant relief of complaints compared to the second group, a significant improvement in the quality of life on the scales of physical and mental functioning, as well as almost complete disappearance of pain on a visual-analog scale (7.1 out of 10 points before treatment and 0.4 points after). Conclusions. Mebeverin in a dosage of 135 mg three times a day during a month contributes to a significant improvement in well-being, optimizes the quality of life of this category of patients, is effective and safe, which allows us to recommend its use as a first-line spasmolytic drug in the complex therapy of IBS, as well as in various variants of visceral abdominal pain.

Key words: abdominal pain, visceral pain, irritable bowel syndrome, mebeverin.

Введение

Абдоминальный болевой синдром – самая частая причина обращения пациентов к терапевту и гастроэнтерологу. Алгоритм действия для выбора тактики лечения пациентов с абдоминальным болевым синдромом в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации включает несколько этапов [1, 2]:

- 1) исключение острой, в том числе хирургической, патологии;
- 2) исключение органической патологии;
- 3) подтверждение функциональной патологии.

Исключение острой, в том числе хирургической, патологии включает оценку перитонеальных симптомов, исключение острой кишечной непроходимости, исключение осложнений язвенной болезни (прободение, кровотечение), исключение сосудистой патологии, исключение инфаркта миокарда. При проведении дифференциальной диагностики причины абдоминальной боли для женщин важным является выполнение теста на беременность и исключение органической патологии органов малого таза.

Исключение органической патологии подразумевает проведение осмотра и лабораторно-инструментальных обследований, направлен-

ных на исключение органической причины формирования боли в животе, а также выявление симптомов тревоги, таких как ночной характер боли, пробуждающий от сна, дебют симптомов в возрасте старше 50 лет, прогрессирующий характер болей, наличие в семейном анамнезе онкологических или других органических заболеваний (например, язвенного колита, болезни Крона, глютеновой энтеропатии и др.), лихорадка, немотивированная потеря массы тела, дисфагия, особенно прогрессирующая, одинофагия, признаки желудочно-кишечного кровотечения, рвота кровью, включая мелену, прожилки крови в стуле, отклонения,

выявленные при обследовании больного – пальпируемый абдоминальный или эпигастральный инфильтрат, лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, изменения лабораторных показателей: анемия, лейкоцитоз, изменения в анализах мочи, изменения биохимических показателей, положительная реакция на скрытую кровь и др., изменения при инструментальных обследованиях – язва желудка, конкременты в желчном пузыре и др.

Подтверждение функциональной патологии основывается на выявлении критериев функциональной абдоминальной боли, когда продолжительность основных симптомов должна составлять не менее 3 месяцев на протяжении последнего года с периодически ослаблением или усилением их; должно быть доказано отсутствие органической патологии или выраженного морфологического субстрата (функциональная боль – диагноз исключения); также обращает на себя внимание множественный характер жалоб при общем удовлетворительном состоянии без заметного прогрессирования; участие психосоциальных факторов и нарушений нейрогуморальной регуляции в формировании симптомов, часто наличие психоневротических изменений (тревоги, страха, депрессии, ипохондрии); возникновение симптомов в утренние и дневные часы и уменьшение или нивелирование во время отдыха, сна.

По механизму возникновения выделяют четыре типа абдоминальной боли – висцеральную, соматическую (париетальную), иррадирующую и психогенную [1]. Висцеральная боль – наиболее частая причина абдоминальной боли, она связана с растяжением, натяжением, повышением давления, спазмом органов желудочно-кишечного тракта, обычно носит тупой, спастический характер, может сопровождаться вегетативными нарушениями. Соматическая боль связана с вовлечением в патологический процесс брюшины, острая, четко локализована, сопровождается напряжением мышц передней брюшной стенки. Иррадирующая боль представляет собой болевые ощущения в зонах повышенной кожной чувствительности при интенсивном висцеральном импульсе. Психогенная боль связана с поражением центральных контролирующих механизмов или нарушением синтеза биологически активных субстанций в отсутствие соматических причин возникновения боли [1]. При выборе лечебной тактики крайне важным является разграничение понятий висцеральной и соматической боли (табл. 1).

При соответствии абдоминальной боли характеристикам соматической боли необходимы экстренная хирургическая консультация и решение вопроса об оперативном лечении. При выявлении признаков висцеральной боли, которая встречается намного чаще, показано назначение комплексного лечения для купирования несколь-

ких механизмов боли: этиологическое и патогенетическое лечение основного заболевания, нормализация моторных расстройств, снижение висцеральной гиперчувствительности, коррекция механизмов восприятия боли.

Поскольку мышечный спазм – один из ключевых механизмов формирования висцеральной абдоминальной боли, использование спазмолитиков является патогенетически обоснованным. Препараты данной группы подходят для купирования висцеральной абдоминальной боли как органического, так и функционального генеза, способствуют восстановлению пассажа кишечного содержимого, улучшают кровоснабжение стенки органов желудочно-кишечного тракта [1]. Важным является то, что назначение спазмолитиков не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы формирования болевой чувствительности и не затрудняет распознавание острой хирургической патологии, что обеспечивает возможность назначения спазмолитиков с момента первичного обращения пациента за медицинской помощью и в последующем на всех этапах диагностики абдоминальной боли, а в дальнейшем осуществляется согласно стандартам и клиническим рекомендациям ведения больных с различной гастроэнтерологической патологией.

Основные спазмолитики, используемые в гастроэнтерологической практике: М-холиноблокаторы – атропин, метацин, платифиллин, гиосцина бутилбромид; блокаторы Na-каналов –

Таблица 1
Дифференциально-диагностические признаки висцеральной и соматической боли [3]

Признаки	Висцеральный тип боли	Соматический тип боли (париетальная боль)
Характер	Давящая, тупая, спастическая (схваткообразная)	Острая, интенсивная, усиливающаяся при кашле, движении
Локализация	Разлитая, неопределенная	Точечная в месте раздражения
Длительность	От минут до месяцев	Постоянная
Ритмичность (связь с приемом пищи, временем суток, актом дефекации)	Характерна (ритм правильный или неправильный)	Отсутствует
Иррадиация	Возникает при интенсивном характере, соответствует пораженному органу	Присутствует в большинстве случаев
Болезненность при пальпации	В месте локализации боли	В месте локализации больного органа
Лекарственная терапия	Эффективны препараты, нормализующие моторику пораженного органа	Неэффективна и противопоказана
Клинические примеры	Неосложненная язвенная болезнь, желчная колика, дисфункция сфинктера Одди, метеоризм при различных заболеваниях	Перфоративные, пенетрирующие язвы, перитонит, опухоли с раздражением париетальной брюшины и т.д.

Таблица 2
Группы препаратов для купирования абдоминальной боли у больных СРК [4]

Группы препаратов	Примеры
Гладкомышечные миорелаксанты	Дицикломин (10–20 мг 4 раза в день) Отилония бромид (40–80 мг 2–3 раза в день) Мебеверин (135 мг 3 раза в день)
Масло мяты перечной	Кишечнорастворимые капсулы 250–750 мг 2–3 раза в день
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин (10–50 мг на ночь)
Селективные блокаторы обратного захвата серотонина: начать с низких доз, затем повышать дозу по необходимости	Сертралин (25–100 мг на ночь)
Активаторы хлорных каналов	Любипростон 8 мг 2 раза в сутки
Агонисты гуанилатциклазы С	Линаклотид 290 мг раз в сутки
Антагонисты 5-HT ₃ -серотониновых рецепторов	Алосетрон 0,5–1,0 мг 2 раза в сутки Метоклопрамид

мебеверин; блокаторы кальциевых каналов – пинаверия бромид, отилония бромид; блокаторы фосфодиэстеразы – дротаверин, папаверин; агонисты мю-, дельта- и каппа-рецепторов – тримебутин. При выборе спазмолитика следует руководствоваться параметрами его эффективности, то есть быстротой наступления эффекта, а также безопасностью, которая определяется селективностью действия препарата.

Классический пример пациента с абдоминальной болью – это пациент с синдромом раздраженной кишки (СРК). Для данной категории пациентов с целью купирования абдоминальной боли рекомендованы следующие группы препаратов согласно Римским критериям IV пересмотра (табл. 2) [4].

Обращает на себя внимание, что из спазмолитических препаратов, доступных на территории Российской Федерации, в рекомендациях фигурирует только мебеверин. Этот селек-

тивный кишечный спазмолитик уже более 50 лет применяется в терапии патологии гастроэнтерологических заболеваний, сопряженных с развитием абдоминальной боли, в частности в лечении патологии кишечника и желчевыводящих путей. По механизму действия он является блокатором натриевых каналов в мембране миоцитов, что приводит к нарушению тока ионов натрия в клетку. Более того, ионы кальция также не проникают через мембрану, в результате мышечные волокна перестают сокращаться – достигается мощный спазмолитический эффект. Основные эффекты мебеверина представлены на рисунке 1.

К позитивным свойствам мебеверина относится то, что он, расслабляя гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта при спазме, не влияет на нормальную перистальтику кишечника, то есть не оказывает избы-

точного спазмолитического действия, не способствуя развитию такого тяжелого побочного действия, как атония кишки. Кроме того, селективность действия данного препарата обеспечивает низкий процент побочных эффектов, таких как, например, сухость во рту, нарушение зрения, тахикардию, задержку мочи, запоры и слабость. Возможен длительный прием мебеверина: эффективность и безопасность доказана по данным рандомизированного исследования при приеме в течение 12 месяцев [5]. Преимуществом препарата мебеверина 135 мг является также возможность быстрого применения, поскольку в этой дозировке он является безрецептурным препаратом.

Нами было проведено исследование по оценке эффективности и безопасности использования препарата Мебеверин С3 в купировании абдоминального болевого синдрома у больных СРК.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 40 пациентов с диагнозом СРК, подтвержденным Римскими критериями IV пересмотра: рецидивирующая абдоминальная боль, беспокоящая как минимум один день в неделю в течение последних 3 месяцев, ассоциированная с двумя или более из следующих критериев [4]:

- 1) связана с дефекацией;
- 2) ассоциирована с изменением частоты стула;
- 3) ассоциирована с изменением формы стула;



Рисунок 1. Основные эффекты мебеверина.

Жалобы должны присутствовать и быть стабильными в течение последних 3 месяцев и должны начаться как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза [4].

Все пациенты в зависимости от получаемой терапии были разделены на две группы. Первая группа (20 пациентов) – больные получали рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты и дополнительно принимали мебеверин (Мебеверин СЗ) перорально в дозе 135 мг три раза в день за 20 минут до еды в течение месяца. Вторая группа (20 пациентов) – больные получали только рекомендации по модификации образа жизни и соблюдению гипокалорийной диеты.

Всем пациентам до и после лечения проводилось комплексное обследование.

1. Оценка характера жалоб и их динамики с помощью опросника для оценки гастроэнтерологических жалоб, включая диспепсию и абдоминальный болевой синдром (шкала GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Опросник состоит из 15 пунктов, которые преобразуются в пять шкал:

- а) абдоминальная боль (1-й, 4-й вопросы);
- б) рефлюкс-синдром (2-й, 3-й, 5-й вопросы);
- в) диарейный синдром (11-й, 12-й, 14-й вопросы);
- г) диспептический синдром (6-й, 7-й, 8-й, 9-й вопросы);
- д) синдром запоров (10, 13, 15 вопросы).

Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни [6].

2. Оценка интенсивности абдоминальной боли с помощью опросника для оценки боли по визуальной шкале интенсивности боли с градацией от 0 (отсутствие боли) до 10 баллов (максимально интенсивная боль), измерение проводилось в сантиметрах с округлением до 0,1 см (общая длина шкалы – 10,0 см) (рис. 2).

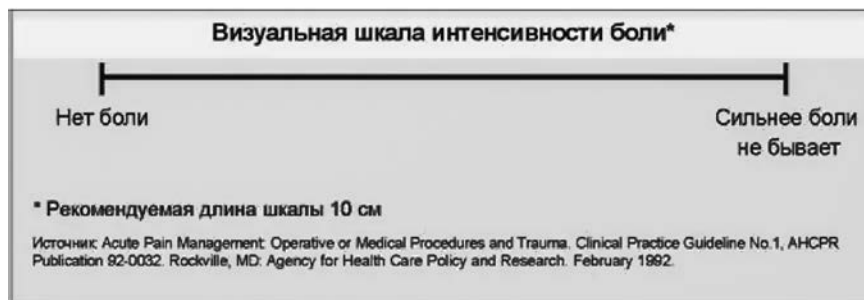


Рисунок 2. Визуальная шкала интенсивности боли [11].

3. Оценка качества жизни по опроснику SF-36, который прошел в России процесс валидации, культурной и языковой адаптации [7, 8, 9, 10]. Исследователями Межнародного центра исследования КЖ создана его русскоязычная версия (1998). Опросник SF-36 включает 36 вопросов, которые формируют восемь шкал: физическое функционирование; ролевое физическое функционирование; боль; общее здоровье; ролевое эмоциональное функционирование; жизнеспособность; психологическое здоровье и социальное функционирование. Все шкалы опросника объединены в два суммарных измерения – физический компонент здоровья (1–4-я шкалы) и психический (5–8-я шкалы). Ответы оцениваются в баллах от 1 до 6 в зависимости от категории вопроса.

- а) Физическое функционирование (Physical Functioning, PF): низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.
- б) Ролевое физическое функционирование (Role-Physical Functioning, RP): низкие показатели указывают на то, что повседневная деятельность пациента значительно ограничена его физическим состоянием.
- в) Шкала (интенсивность) боли (Bodily Pain, BP): при низких показателях боль значительно ограничивает активность пациента.
- г) Общее состояние здоровья (General Health, GH): чем ниже баллы по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

е) Жизненная активность (Vitality, VT): низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

ф) Социальное функционирование (Social Functioning, SF): при низких баллах значительно ограничены социальные контакты, в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния снижен уровень общения.

г) Ролевое эмоциональное функционирование (Role-Emotional Functioning, RE): низкие показатели интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

h) Психическое здоровье (Mental Health, MH): низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

- 4. Оценка нежелательных явлений.
- 5. Фиброколоноскопия (ФКС) до лечения с целью исключения органической патологии толстой кишки.

Результаты опросников оценивались в баллах и обрабатывались в программе Statistica для Windows.

Результаты

До лечения у пациентов в клинической картине преобладал абдоминальный болевой синдром со средним баллом по визуальной шкале интенсивности боли $7,1 \pm 1,5$ см в первой группе и $6,9 \pm 2,1$ см – во второй. При проведении ФКС органических изменений в толстой кишке, кото-

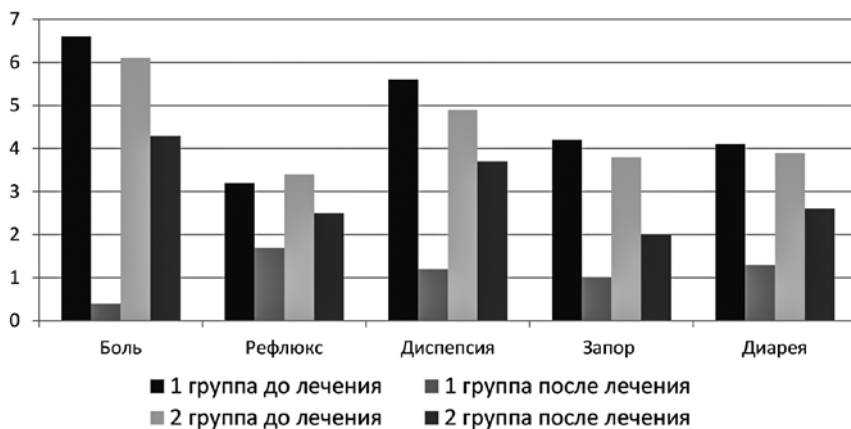


Рисунок 3. Сравнительные результаты опросника GRSR в первой (прием препарата Мебеверин С3 135 мг три раза в день) и второй группах пациентов до и после лечения.

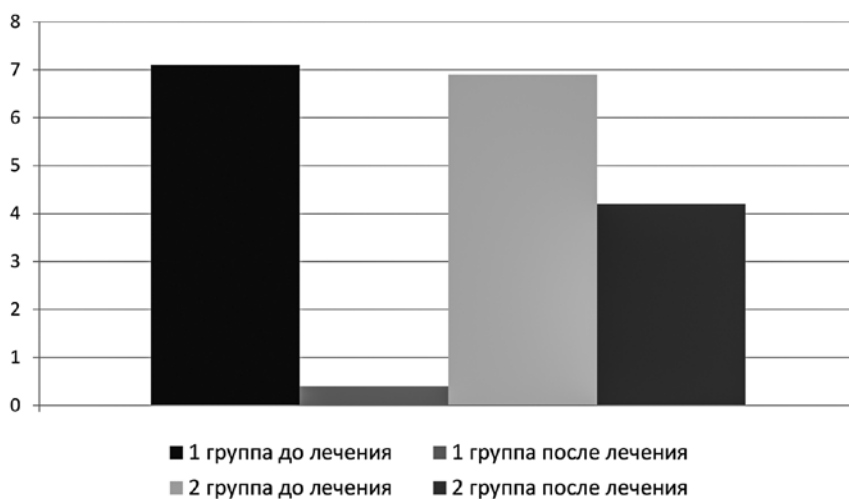


Рисунок 4. Сравнительная оценка интенсивности боли по визуальной шкале в первой (прием препарата Мебеверин С3 135 мг три раза в день) и второй группах пациентов до и после лечения.

Таблица 3
Динамика показателей качества жизни (SF-36) в первой (прием препарата Мебеверин С3 135 мг три раза в день) и второй группах пациентов до и после лечения

Показатель	Первая группа		Вторая группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
PF	87,0 ± 3,4	95,0 ± 1,6*	77,0 ± 4,9	78,0 ± 5,1
RP	56,0 ± 8,1	86,0 ± 5,7*	48,0 ± 9,1	50,0 ± 5,4
BP	58,0 ± 4,4	70,0 ± 3,7*	54,0 ± 5,3	58,0 ± 4,3
GH	47,0 ± 3,1	63,0 ± 3,3*	49,0 ± 3,2	53,0 ± 3,2
VT	55,0 ± 4,8	64,0 ± 3,3*	49,0 ± 4,5	52,0 ± 2,7
SF	69,0 ± 5,7	84,0 ± 2,9*	59,0 ± 5,9	64,0 ± 3,1
RE	54,0 ± 7,9	80,0 ± 7,1*	57,0 ± 9,1	59,0 ± 4,8
MH	59,0 ± 3,8	68,0 ± 3,3*	57,0 ± 4,3	62,0 ± 3,6

Примечание: достоверность различий: * – между первой и второй группами; $p < 0,05$.

рые могут быть причиной развития абдоминального болевого синдрома, выявлено не было.

После лечения у пациентов первой группы имело место более бы-

строе и значимое купирование жалоб по сравнению со второй группой (рис. 3), а также наблюдалось практически полное исчезновение боли по визуальной шкале (рис. 4).

Показатели качества жизни как по шкалам физического, так и психического функционирования достоверно улучшались у пациентов, принимающих Мебеверин С3 (табл. 3).

При оценке нежелательных явлений у пациентов как первой, так и второй групп нежелательных реакций и серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Заключение

Применение Мебеверина С3 в дозировке 135 мг три раза в день в течение месяца обеспечивает не только практически полное купирование абдоминального болевого синдрома и симптомов кишечной диспепсии, но и значимое улучшение самочувствия и повышение качества жизни у пациентов с СРК. Селективный спазмолитик – препарат Мебеверин С3 показал высокую эффективность и безопасность, что позволяет рекомендовать его использование в комплексной терапии СРК, а также у пациентов с различными вариантами висцеральной абдоминальной боли.

Список литературы

- Ивашкин В.Т. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. РЖГК. 2015. № 4. С. 71–80.
- Белоусова Е.А. Абдоминальная боль в практике терапевта. // Врач. 2002. № 2. С. 16–20.
- Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии. Лечащий врач. № 05–06/01.
- Brian E. Lacy, Fermín Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, Robin Spiller. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393–1407.
- Boisson J, Coudert Ph, Dupuis J, Laverdant Ch, Toulet J. Tolerance de la mebeverine a long terme. Act Ther 1987; 16: 289–92.
- Опросник GRSR (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ) [электронный ресурс]. URL: <https://medlec.org/lek-194496.html> (дата обращения 07.08.2020).
- Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Петрова Н.Н. и др. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью. // Сердечная недостаточность. 2000; 1 (4): 1–7.
- Новик А.А., Ионова Т.И., Кайдан П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб: ЭЛБИ, 1999; 140 с.
- Ware J. The status of health assessment 1994. / Public Health. 1995; 16: 327–54. DOI: 10.1146/annurev.pu.16.050195.001551.
- Ware J., Sherbourne C. The Mos SF-36 item short form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. // Med. Care. 1992; 30: 473–83.
- Medic.Studio: изучение и диагностика [электронный ресурс]. URL: <https://medic.studio/palliativnaya-meditsina/izuchenie-diagnostika-65793.html> (дата обращения 07.08.2020).



МЕБЕВЕРИН-С3

www.mebeverin-sz.ru



БОЛИТ ЖИВОТ?



ЕСТЬ НОВЫЙ МЕБЕВЕРИН-С3



ПРИ БОЛИ И СПАЗМАХ в животе!

135 мг 30, 50 таблеток

Без рецепта!

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

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

* Из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Мебеверин-С3

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

**Северная
ЗВЕЗДА**
www.ns03.ru

Эффективность применения октреотида (Октрайда) для профилактики панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии

Е. А. Крылова, д.м.н., с.н.с., врач-эндоскопист¹
Д. В. Алейник, врач-анестезиолог²

¹ООО «Он клиник Днепр», г. Днепр, Украина

²КНП «Клиническая больница скорой медицинской помощи» ДГС, г. Днепр, Украина

Efficacy of octreotide (Octrade) for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

E. A. Krylova, D. V. Aleinik

On Clinic Dnipro, Clinical Emergency Hospital; Dnipro, Ukraine

Резюме

В статье приведены результаты изучения эффективности применения ингибитора секреции панкреатических ферментов октреотида (Октрайда) для профилактики панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Показано, что введение Октрайда в дозе 0,3 мг в 500 мл 0,9%-го NaCl путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 7 часов и затем 0,1 мг Октрайда подкожно через 6 и 12 часов после окончания внутривенного вливания значительно снижало частоту панкреатита после ЭРХПГ (4,0 и 22,2%; $p < 0,05$) и гиперамилаземии (8,0 и 25,9%; $p < 0,05$). Сделан вывод об эффективности Октрайда в профилактике развития панкреатита и гиперамилаземии после ЭРХПГ.

Ключевые слова: эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, осложнения, пост-ЭРХПГ панкреатит, профилактика.

Summary

The article presents the results of a study of the effectiveness of the use of an inhibitor of pancreatic enzyme secretion of octreotide (Octrade) for the prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). It was shown that the administration of Octrade at a dose of 0.3 mg in 500 ml of 0.9% NaCl by continuous intravenous infusion for 7 hours and then 0.1 mg of Octrade subcutaneously at 6 and 12 hours after the end of intravenous infusion significantly reduced the frequency of pancreatitis (4.0% and 22.2%; $p < 0.05$) and hyperamylasemia (8.0% and 25.9%; $p < 0.05$) after ERCP. It is concluded that Octrade is effective in preventing the development of pancreatitis and hyperamylasemia after ERCP.

Key words: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, complications, post-ERCP pancreatitis, prevention.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) была разработана в качестве диагностического метода в конце 1960-х и начале 1970-х годов. Первая сфинктеротомия желчевыводящих путей была выполнена в 1974 году, и с тех пор использование ЭРХПГ в качестве инструмента для терапевтических вмешательств на органах панкреатобилиарной системы быстро эволюционирует [2, 8, 13, 37]. Метод используют при патологии Фатерова соска, наличии камней в протоках желчевыводящей системы и поджелудочной железы (ПЖ), при нарушениях проходимости желчевыводящих путей и протоков ПЖ [2, 3, 8, 13].

ЭРХПГ считалась «золотым стандартом» для диагностики заболеваний желчевыводящих путей и ПЖ [2, 13]. Согласно современным консенсусам ЭРХПГ больше не считают диагностическим исследованием для хронического панкреатита, и при патологии би-

лиарных протоков этот метод перерос из диагностического в преимущественно терапевтическое вмешательство [2, 3, 6, 13, 37]. Применение ЭРХПГ уменьшилось в последнее десятилетие из-за широкого распространения новых неинвазивных методов визуализации, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), компьютерная томография (КТ) и эндоскопическая ультрасонография (ЭУЗ) [3, 13, 37].

Ограничение применения ЭРХПГ связано с высоким риском возможных осложнений. Панкреатит после ЭРХПГ (ПЭП) остается наиболее частым побочным эффектом этого исследования с потенциалом значительной заболеваемости и смертности, может привести к значительным затратам для системы здравоохранения [42, 52]. ПЭП встречается в 3–15% случаев ЭРХПГ, причем примерно у 5% этих пациентов развивается тяжелое тече-

ние заболевания [3, 6, 13]. В случаях высокого риска осложнений риск ПЭП может достигать 25% [20]. По данным других исследователей, среди случаев высокого риска ПЭП может возникнуть как осложнение с частотой от 15–20% до 40% [2, 18, 22]. Другие осложнения ЭРХПГ, включая постсфинктеротомное кровоизлияние, перфорацию и развитие холангита или холецистита, сравнительно редки [6, 22].

Поэтому ЭРХПГ рекомендуют выполнять в основном в тех случаях, когда существует высокая вероятность того, что потребуется терапевтическое вмешательство. В каждом конкретном случае должны быть тщательно оценены преимущества применения ЭРХПГ и вероятность успешного терапевтического вмешательства против риска осложнений [37, 40]. Кроме того, для успешного выполнения и снижения риска осложнений требуются опытный эндоскопист и хорошо обученный

персонал, наличие всех необходимых материалов для того, чтобы максимизировать шансы на успешное вмешательство [20].

Выделяют множество факторов, влияющих на успех ЭРХПГ и развитие ПЭП [2, 6, 18, 20, 32, 37, 40, 52]. Основными факторами риска для ПЭП являются женский пол, острый панкреатит в анамнезе, ранее перенесенный ПЭП, дисфункция сфинктера Одди, внутривнутрипротоковое папиллярное слизистое новообразование, сложная канюляция, эндоскопическая сфинктеротомия, химическое или гидростатическое повреждение панкреатического протока (табл. 1) [2, 6, 18, 32, 37, 40, 42, 49]. Наличие нескольких факторов может иметь кумулятивный эффект [2, 20, 40]. Выделяют группы высокого риска развития ПЭП (при наличии трех и более факторов риска) [2, 20, 22, 28, 32, 40, 52].

Патофизиологически считается, что ПЭП является результатом повышенного давления, которое развивается в главном протоке ПЖ из-за воспаления периампулярного отдела, вызванного травмой ЭРХПГ [37, 52, 58]. Повышенное давление в главном протоке ПЖ приводит к повреждению ацинарных клеток, развивается провоспалительный каскад с системным высвобождением цитокинов. Многократные повторные контрастирования главного панкреатического протока за счет осмолярности и ионической природы контраста приводят к контрастированию паренхимы ПЖ, что также может привести к ПЭП или гиперамилаземии.

Таким образом, большинство описанных выше факторов риска являются такими, которые приводят к усилению воспаления в ампуле и головке ПЖ. Тщательный анализ этих факторов риска позволяет врачам, выполняющим терапевтические вмешательства при ЭРХПГ, принимать верное решение с учетом конкретных рисков каждого случая [20, 22, 42, 52].

Общепринятые определения ПЭП содержатся в критериях консенсуса, которые были разработаны Cotton *et al.* в 1991 году [16], и пересмотре Атлантической классификации 2012 года [9]. Критерии консенсуса включают наличие панкреатита (боль, характерную

Связанные с пациентом	Связанные с процедурой	Связанные с оператором
ПЭП в анамнезе	Сложная канюляция более 10 минут	Недостаточный опыт эндоскописта
Женский пол	Многократные канюляции и повторные контрастирования панкреатического протока	Участие стажера
Дисфункция сфинктера Одди	Сфинктеротомия	
Возраст менее 50 лет	Эндоскопическая папиллярная дилатация неповрежденного сфинктера	
Нормальный уровень билирубина в сыворотке крови	Манометрия сфинктера Одди	
Рецидивирующий панкреатит		

Таблица 2
Тяжесть ПЭП

Фактор	Легкая	Средняя	Тяжелый
Длительность госпитализации	< 3	4–10	> 10
Другие	–	–	Геморрагический панкреатит Некроз поджелудочной железы или наличие псевдокисты Необходимость вмешательства (чрескожный дренаж или операция)

для острого панкреатита и сопровождаемую не менее чем трехкратным повышением уровня сывороточной амилазы, которая развилась *de novo* через 24 часа после ЭРХПГ) и необходимость новой или дальнейшей госпитализации в течение как минимум 2 суток. В Атлантической классификации указаны боль в животе, которая характерна для острого панкреатита, повышение уровня амилазы или липазы более чем в три раза выше верхней границы нормы и признаки воспаления ПЖ, обнаруженные при визуализации брюшной полости [9]. Однако нормальная КТ не исключает наличие ПЭП. При обоих определениях для постановки диагноза необходимы 2 из 3 критериев. Атлантическая классификация, как правило, считается более чувствительной; тем не менее она предполагает проведение КТ, что не обязательно требуется для диагностики во многих клинических ситуациях [37, 40].

Хотя использование 2 из 3 критериев достаточно для диагностики острого панкреатита у большинства пациентов, критерии не всегда точны для пациентов, перенесших ЭРХПГ. Боль при панкреатите, как правило, эпигастральная, постоянная, иррадирует в спину и длится часами или дня-

ми. Эпизодическая и мимолетная боль не связана с панкреатитом. Она может быть связана с полученным во время процедуры большим объемом воздуха, что приводит к растяжению кишечника и болезненному спазму. В дополнение к боли, бессимптомное повышение уровня амилазы и (или) липазы часто возникает после ЭРХПГ без клинических последствий. Неверным определением наличия ПЭП у пациентов с болью в животе и умеренным, кратковременным повышением сывороточной амилазы и (или) липазы можно объяснить широкую вариабельность частоты ПЭП [7, 51].

Степень тяжести ПЭП в основном зависит от продолжительности госпитализации (табл. 2) [37, 40]. Поскольку лечение ПЭП аналогично лечению других причин острого панкреатита, для ПЭП применяются те же прогностические показатели, что и для других причин острого панкреатита. Для определения тяжести панкреатита используются несколько систем оценки, в том числе шкала BISAP, критерии Рансона, индекса тяжести КТ по шкале Бальтазара, критерии Глазго [18, 40, 59].

Для профилактики ПЭП предложены множество методов и фармакологических агентов, которые разделены

на три группы: 1) оценка факторов, связанных с пациентом (тщательный отбор пациентов, преимущественно нуждающихся в терапевтическом вмешательстве на протоках органов панкреатобилиарной системы); 2) совершенствование методов проведения вмешательства (использование проводника для канюляции протоков, постановка стента в панкреатический проток для профилактики ПЭП и др.); 3) фармакопрофилактика [1, 2, 6, 18, 31, 37, 40, 42, 51, 54].

Несмотря на успехи, проблема профилактики ПЭП остается сложной, требующей дальнейшего изучения, поиска новых методов профилактики осложнений ЭРХПГ.

На протяжении последних лет проводятся исследования различных агентов для профилактики ПЭП [5, 6, 7, 18, 19, 28, 31, 37, 46, 54] и многие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) были направлены на выявление эффективных средств профилактики этого осложнения ЭРХПГ. Проводится поиск идеального фармакологического агента, который должен быть короткого действия, хорошо переноситься, иметь низкий профиль побочных эффектов и, что наиболее важно, иметь высокую эффективность в снижении частоты ПЭП.

Проводились исследования по изучению фармакологической профилактики ПЭП с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (свечи индометацин, диклофенак) [19, 21, 37, 46], ингибиторов протеаз (габексат мезилат, улинастин и нафамостат мезилат) [11, 25, 33, 38, 45], соматостатина и октреотида [5, 49, 50, 56], нитроглицерина [11, 25, 38], аллопуринола [35, 57], N-ацетилцистеина [27, 36, 41, 55], раствора Рингера – лактата [14, 37, 47], статинов [17, 24, 32, 34].

Разработаны и изданы руководства по профилактике ПЭП Европейским (ESGE, 2014), Американским (ASGE, 2017) обществами желудочно-кишечной эндоскопии [6, 18, 48], в соответствии с которыми НПВП (свечи индометацин, диклофенак ректально) являются единственными препаратами, которые эффективны в профилактике ПЭП. Ректальные НПВП и установка стента в панкреатический проток

(в группе высокого риска) в настоящее время рекомендуются для профилактики ПЭП.

ESGE рекомендует всем пациентам без противопоказаний проводить ректальное введение 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно перед или после ЭРХПГ. В дополнение к этому, в случае высокого риска развития ПЭП, настоятельно рекомендуется установка панкреатического стента 5-Fr. Сублингвально применяемый глицерилтринитрат или 250 мкг соматостатина при болюсном введении могут рассматриваться как вариант в случаях высокого риска ПЭП, если НПВП противопоказаны, и если стентирование протока ПЖ для профилактики ПЭП невозможно или не удается [18].

ASGE для фармпрофилактики ПЭП, кроме НПВП, рекомендует внутривенное введение раствора Рингера-лактата [6].

Пусковой патофизиологический механизм ПЭП остается до конца не выясненным, однако в эксперименте на животных было показано, что стимуляция экзокринной панкреатической секреции ведет к дальнейшему ухудшению течения панкреатита [58], поэтому многие исследователи изучали эффективность применения ингибиторов секреции панкреатических ферментов (соматостатина и его синтетических аналогов) для профилактики ПЭП.

Соматостатин – пептид, ингибирующий высвобождение гормона роста, был обнаружен в гипоталамусе крыс [12, 29]. Он представляет собой пептидный гормон, который оказывает ингибирующее действие в регуляции множества физиологических функций, включая секрецию гормонов гипофиза, ПЖ и желудочно-кишечного тракта [5, 26, 29]. Соматостатин действует в различных системах органов как нейрогормон, нейротрансмиттер или как местный фактор, работающий через аутокринные или паракринные механизмы. Соматостатин обнаружен в большом количестве в пищеварительном тракте, в том числе и в ПЖ, в которой он действует на экзокринную функцию, снижая секрецию пищеварительных ферментов, и опосредованно ингибирует продукцию и секрецию холецистокинина [5, 26, 30, 37]. В нобелевской лекции

R. Guillemin (1978) суммировал ряд потенциальных проблем, связанных с клиническим применением соматостатина – ввиду его способности ингибировать такое разнообразие физиологических процессов он предсказал, что соматостатин может иметь терапевтическое значение в клинических условиях с участием гиперфункции систем органов, упомянутых выше [23, 29]. Тем не менее множественные одновременные эффекты фармакологических концентраций соматостатина в различных органах, необходимость внутривенного введения, его короткий период полувыведения из кровотока и гиперсекреция гормонов после инфузии значительно снижают первоначальный энтузиазм по поводу его клинического применения.

Одним из первых биологически стабильных аналогов соматостатина был октреотид, который был впервые синтезирован в 1979 году химиком Вилфридом Бауэром: он имеет гораздо более длительное время полужизни в кровотоке человека, чем соматостатин [10, 29]. Октреотид имеет подобный соматостатину спектр действия, но выгодно отличается от него значительно большей продолжительностью действия и не уступает по данному критерию другому синтетическому аналогу зарубежного производства сандостатину, также широко используемому в клинической практике [1, 8, 29, 42].

Октреотид воздействует на секреторные клетки кишечника, что приводит к угнетению синтеза холецистокинина, секретина и вазоинтестинального пептида (основных стимуляторов секреции пищеварительных ферментов и бикарбонатов в ПЖ); угнетению секреции мотилина (ведет к снижению двигательной активности желудочно-кишечного тракта) [5, 8, 12, 13, 37, 40, 50]. При взаимодействии октреотида с клетками желудка снижается желудочная секреция (секреция гастрина, пепсина и соляной кислоты).

Кроме того, соматостатин и октреотид регулируют цитокиновый каскад и оказывают цитопротекторное воздействие на клетки ПЖ [1, 4, 6, 11, 29, 40]; оказывают прямое действие на гладкую мускулатуру мезентериальных сосудов, что ведет к заметному уменьшению

мезентериального кровотока; стимулируют высвобождение кальцитонина, подавляющего выход кальция из костей, ионы которого играют важную роль в процессе активации внешне-секреторной функции ПЖ [1].

Лечебное воздействие октреотида при болезнях ПЖ связывают с его возможностью снижать давление в протоковой системе железы за счет непосредственного влияния на функциональную активность органа и за счет уменьшения желудочной секреции (подавление секреции гастрина) [5, 8, 12, 13, 37, 40, 50].

Многими исследователями изучалась эффективность применения октреотида для предупреждения развития панкреатита после ЭРХПГ, однако получены противоречивые результаты [4, 5, 8, 15, 22, 39, 50, 53, 54].

Так, если в метаанализе Anriulli *et al.* (2000) показано, что соматостатин снижает риск ПЭП с коэффициентом преимущества 0,38 по сравнению с группой контроля [5], то в обновленном метаанализе Andriulli *et al.* (2007), который включал девять исследований, сообщалось, что не выявлено значительного влияния октреотида на развитие ПЭП (7,3% в контроле, 5,3% основной группы; ОШ = 0,73; 95% ДИ: 0,540–1,006), независимо от продолжительности инфузии (менее 6 или 12 и более часов) [4]. Метаанализ (семь РКИ, включавших 3130 пациентов), проведенный Rudin *et al.* (2007), показал противоречивые результаты: они обнаружили значительное снижение частоты ПЭП только при длительной инфузии соматостатина (12 и более часов) [44].

В нашем исследовании применяли препарат Октрайд (октреотид) (раствор для инъекций, ампулы по 50 и 100 мкг) производства Sun Pharmaceutical Industries (Индия). Октрайд – синтетический октапептид, который является производным природного гормона соматостатина. Он обладает сходными фармакологическими свойствами, при этом продолжительность его действия значительно больше.

Цель исследования: оценить эффективность применения Октрайда для предотвращения развития ПЭП и гиперамилаземии.

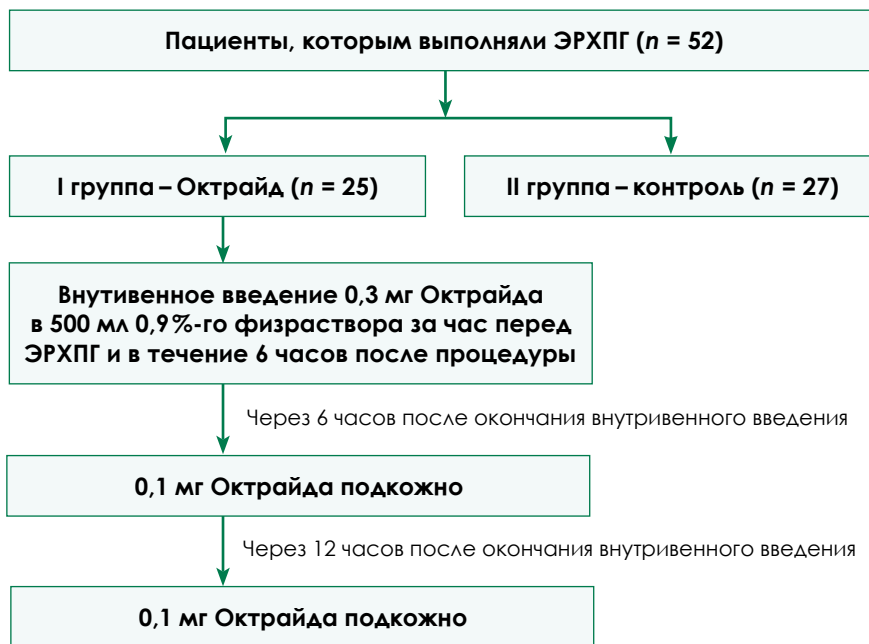


Рисунок. Дизайн исследования.

Материалы и методы

В условиях ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» 52 пациентам проводилась диагностическая и лечебная ЭРХПГ. Критериями включения были возраст старше 18 лет, нормальные уровни сывороточной амилазы до ЭРХПГ, отсутствие тяжелой билиарной инфекции, аллергии на контраст, противопоказаний к применению Октрайда. Все процедуры ЭРХПГ были выполнены эндоскопистами с опытом выполнения этого вмешательства не менее 5 лет. Пациенты составили две группы: первая – пациенты, получавшие Октрайд ($n = 25$); вторая, контрольная, – 27 больных, не получавших Октрайд. По возрасту и полу не было достоверных различий в группах, возраст больных был в среднем ($46,4 \pm 3,3$) и ($49,3 \pm 2,7$) соответственно, мужчин было 68,4%, женщин – 31,6%.

В первой группе Октрайд 0,3 мг в 500 мл 0,9%-го физиологического раствора вводили путем непрерывной внутривенной инфузии за час до начала ЭРХПГ и в течение 6 часов после исследования, затем 0,1 мг Октрайда вводили подкожно через 6 и 12 часов после окончания внутривенного введения. Больные второй группы Октрайд не получали (см. рис.).

Фиксировали детали эндоскопического исследования, продолжительность исследования, количество повторных

канюляций билиарных и панкреатических протоков. До и после ЭРХПГ проводились лабораторные тесты: общий анализ крови, рутинные тесты определения функции печени. Уровень амилазы сыворотки крови определяли до ЭРХПГ и через 3, 12, 24 часа после ЭРХПГ. После процедуры все пациенты находились под наблюдением в стационарном отделении. Клинические симптомы, включая боль в животе, болезненность, тошноту и рвоту, желудочно-кишечные кровотечения и потребность в лечении, регистрировались в течение 24 часов после ЭРХПГ. Для пациентов, у которых развился ПЭП, лечение было аналогично острому панкреатиту.

Гиперамилаземия определялась как повышение уровня амилазы сыворотки крови в три и более раза выше нормы в разное время после ЭРХПГ (через 3, 12 и 24 часа) без клинических симптомов. ПЭП определяли при наличии повышения уровня амилазы в три раза выше верхней границы нормы, панкреатической боли (боль в эпигастрии, в левом подреберье с иррадиацией в спину) в течение 24 часов, данных УЗИ и необходимости стационарного лечения пациентов.

Частота случаев ПЭП и гиперамилаземии сравнивалась между группами. Все побочные эффекты отмечались в ходе исследования. Вероятность разногласий в группах оце-

Таблица 3
Основные данные пациентов, полученные при ЭРХПГ

Показатель	I группа, n = 25	II группа, n = 27
Продолжительность проведения ЭРХПГ, мин. (M ± m)	39,7 ± 10,8	45,8 ± 14,5
Время канюляции, мин. (M ± m)	6,1 ± 5,6	6,7 ± 5,4
Сфинктеротомия, n (%)	6 (24,0)	6 (22,2)
Воспаление БДС, n (%)	4 (16,0)	6 (22,2)
Камни панкреатического протока, n (%)	1 (4,0)	1 (3,7)
Камни общего желчного протока, n (%)	4 (16,0)	6 (22,2)

Таблица 4
Частота выявления гиперамилаземии и ПЭП в двух группах

Показатель	I группа, n = 25 (%)	II группа, n = 27 (%)	p	Всего, n = 52 (%)
Гиперамилаземия	2 (8,0)	7 (25,9)	p < 0,05	9 (17,3%)
ПЭП	1 (4,0)	6 (22,2)	p < 0,05	7 (13,5%)

Таблица 5
Частота выявления клинических симптомов осложнений после ЭРХПГ в двух группах

Показатель	I группа, n = 25 (%)	II группа, n = 27 (%)	p
Вздутие живота	4 (16,0)	6 (22,2)	p > 0,05
Тошнота	2 (8,0)	5 (18,5)	p > 0,05
Повышение температуры	1 (4,0)	4 (14,8)	p > 0,05

нивалась статистическим анализом с использованием критерия Фишера, коэффициент $p < 0,05$ показывал вероятность разногласий.

Результаты

Исследуемый препарат хорошо переносился больными, все исследованные получили полный курс. В ходе проведения исследования не было выявлено серьезных побочных реакций и явлений. Для оценки переносимости препарата проводилось лабораторное исследование крови, мочи. Данные объективного обследования, полученные в динамике, свидетельствовали об отсутствии значимых изменений исследуемых показателей. За время исследования не отмечалось обострения хронических заболеваний.

Группы были однородны по большинству показателей, таких как возраст, пол, масса тела, вид контраста, показания для ЭРХПГ и т.д. В таблице 3 представлены основные данные пациентов двух групп, полученные во время выполнения ЭРХПГ.

Не было достоверных различий по группам во времени канюляции протоков, количеству введенного контраста, частоте сфинктеротомий и повторных канюляций билиарных

и панкреатических протоков. Большинство процедур ЭРХПГ были диагностическими (40; 76,9%), у 12 пациентов исследование было терапевтическим (23,1%).

В таблице 4 представлены случаи гиперамилаземии и ПЭП в обеих группах после ЭРХПГ. Повышение уровня амилазы крови расценивалось как прогностический фактор ПЭП только в ассоциации с наличием панкреатической боли.

Все случаи ПЭП составили 13,5%: 4,0% (1/25) в группе больных, получавших Октрайд, и 22,2% (6/27) в группе контроля ($p < 0,05$). Все случаи гиперамилаземии составили 17,3%: 8,0% (2/25) в группе Октрайда и 25,9% (7/27) в группе контроля ($p < 0,05$).

У части у больных отмечались тошнота, вздутие живота, повышение температуры. В таблице 5 представлена частота выявления этих нарушений, достоверных различий по группам не выявлено.

Транзиторная амилаземия сопровождалась в первые сутки умеренной болью в подложечной области, которая исчезала самостоятельно.

Большинство случаев ПЭП были средней степени тяжести. При возникновении панкреатита с болевым

синдромом, повышением активности амилазы проводили активную консервативную терапию. У одного пациента контрольной группы было тяжелое течение панкреатита, что потребовало хирургического вмешательства.

По нашим наблюдениям, в группе Октрайда тяжелых канюляций не было, не обнаружено достоверных различий по времени проведения ЭРХПГ, визуализации панкреатических, билиарных протоков и др. (табл. 3). Результаты нашего исследования также показали, что длительная внутривенная инфузия Октрайда не вызывала спазм сфинктера Одди.

Обсуждение

Колебания частоты ПЭП, по данным разных авторов, объясняются применением различных критериев определения обострения панкреатита [6, 7, 9, 18]. Согласно международному консенсусу [9, 16] в нашем исследовании диагноз ПЭП был определен как повышение амилазы сыворотки крови в три раза выше верхней границы нормы в сочетании с наличием приступообразной боли в течение 24 часов после эндоскопической процедуры, что требовало лечения в стационаре.

В нашем исследовании все случаи ПЭП составили 13,5%, что согласуется с данными других авторов [3, 6, 13, 20]. Большинство случаев ПЭП было средней тяжести, только в 3,7% в группе больных, не получавших Октрайд, развился тяжелый панкреатит, который нуждался в хирургическом лечении. На основании результатов нашего исследования, введение Октрайда в дозе 0,3 мг в 500 мл 0,9%-го NaCl путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 7 часов и затем 0,1 мг Октрайда подкожно через 6 и 12 часов после окончания внутривенного вливания значительно снижало частоту ПЭП (4,0 и 22,2%; $p < 0,05$) и гиперамилаземии (8,0 и 25,9%; $p < 0,05$).

Эти результаты согласуются с данными рандомизированного плацебо-контролируемого мультицентрового исследования Zhao-Shen Li *et al.* (2007), в котором изучалась эффективность октреотида в профилактике ПЭП и гиперамилаземии после ЭРХПГ [30]. Исследование проводилось в 12 отделениях гастроинтестинальной эндоскопии в Ки-

тае. Пациенты были рандомизированы на две группы: группу октреотида ($n = 414$) и контрольную группу ($n = 418$). Октреотид (0,3 мг) растворяли в 500 мл 0,9%-го физиологического раствора и вводили путем непрерывной внутривенной инфузии, начиная с 1 часа до эндоскопического исследования и продолжая в течение 6 часов после процедуры; затем 0,1 мг октреотида вводили подкожно через 6 и 12 часов после прекращения внутривенного введения. Контрольной группе вводили плацебо внутривенно. Общая заболеваемость острым панкреатитом составила 3,85%; это включало 2,42% (10/414) в группе октреотида и 5,26% (22/418) случаев в контрольной группе ($p = 0,046$). Общая частота возникновения гиперамилаземии составила 14,90; 12,32% (51/414) в группе октреотида и 17,46% (73/418) в контрольной группе ($p = 0,041$). Побочных эффектов не обнаружено.

В другом многоцентровом РКИ (Testoni *et al.*, 2001), в котором 114 пациентов получали 200 мкг октреотида ($n = 58$) три раза в день подкожно, начиная за 24 часа до ЭРХПГ, или плацебо ($n = 56$), не обнаружено существенной разницы в частоте ПЭП (12,0 против 14,3% соответственно) или в степени тяжести панкреатита [49].

Thomopoulos *et al.* (2006) оценивали, может ли увеличение дозы октреотида снизить частоту ПЭП. В этом РКИ изучали 201 пациента, получавшего 500 мкг октреотида ($n = 100$) подкожно три раза в день, начиная с 24 часов до ЭРХПГ, и плацебо ($n = 101$) [50]. Авторы определили, что частота ПЭП была значительно ниже в группе, получавшей октреотид, по сравнению с группой плацебо (2,0 против 8,9% соответственно; $p = 0,03$), что подтвердило эффективность высоких доз октреотида в профилактике ПЭП. Последующий метаанализ, проведенный Zhang *et al.* (2009), который включал 18 РКИ, исследовал влияние октреотида в различных дозах на ПЭП [56]. Они обнаружили, что при дозах 500 мкг и более отмечалась значительная разница в частоте ПЭП (3,4% в группе, получавшей октреотид, по сравнению с 7,5% в контрольной группе; $p = 0,001$). У пациентов, получавших дозу менее 500 мкг, не было различий в показателях ПЭП, что привело авторов

к выводу, что октреотид эффективен в профилактике ПЭП, но только в высоких дозах (то есть 500 мкг и более).

Исследования M. Conserción-Martín *et al.* (2014), Z. K. Wang *et al.* (2013), в которых для профилактики ПЭП применяли соматостатин внутривенно болюсно в сочетании с последующей 4-часовой непрерывной инфузией или внутривенным введением высоких доз в течение 24 часов (начиная за час или спустя час после ЭРХПГ) не показали профилактической эффективности препарата [15, 53]. Однако дальнейшие исследования показали эффективность соматостатина в профилактике ПЭП при введении высоких доз в течение 12 часов или болюсной инъекции [39]. Два метаанализа N. M. Kubiłun *et al.* (2015), Qin *et al.* (2015) также подтвердили эффективность соматостатина в профилактике ПЭП при болюсном введении по сравнению с его инфузией [28, 43].

Метаанализ, в который были включены 11 РКИ (в общей сложности 4192 пациента, перенесших ЭРХПГ) показал снижение частоты ПЭП и гиперамилаземии при однократном болюсном введении соматостатина, длительной инфузии или высокой дозировке препарата (3000 мкг). В этом исследовании впервые проведен анализ подгрупп по этническому признаку, который показал, что у пациентов азиатских стран применение соматостатина с большей вероятностью снижает частоту возникновения ПЭП и гиперамилаземии по сравнению с европейскими странами [26].

Точные причины различных результатов применения октреотида и соматостатина для профилактики ПЭП остаются невыясненными. Одно из возможных объяснений предполагало, что октреотид повышает базальное давление сфинктера Одди. Однако в исследовании Testoni *et al.* (2001) тяжелые канюляции были более частыми в контрольной группе, получавшей плацебо, чем в группе, которым вводили октреотид [49]. Эти данные подтверждают, что введение подкожно октреотида за час до исследования не вызывает спазма сфинктера Одди.

Vai Yu *et al.* провели многоцентровое открытое РКИ в Китае [8]. 908 пациентов, перенесших ЭРХПГ, были рандомизированы на группы: одна при-

нимала соматостатин 250 мкг болюсной инъекции до ЭРХПГ и 250 мкг/ч внутривенно в течение 11 часов после процедуры, и другая группа была без лечения соматостатином. Результаты этого исследования показали эта частота ПЭП в этих группах составила 4,0 и 7,5% соответственно ($p = 0,03$), что подтверждает эффективность соматостатина в профилактике ПЭП [8, 42].

Наше исследование показало, что использование Октрайда перед диагностической и лечебной ЭРХПГ и после нее – это эффективный метод профилактики ПЭП (4,0% и 22,2%; $p < 0,05$) и гиперамилаземии (8,0 и 25,9%; $p < 0,05$).

Выводы

Для профилактики осложнений ЭРХПГ необходимо выделять и учитывать все возможные факторы риска, связанные как с пациентом, так и с процедурой.

Октрайд эффективен в профилактике развития ПЭП и гиперамилаземии, не вызывает спазм сфинктера Одди, хорошо переносится, не вызывает изменений лабораторных показателей крови и мочи, не вызывает серьезных побочных реакций и может быть рекомендован для применения в качестве профилактического средства обострения панкреатита после диагностической и лечебной ЭРХПГ.

Необходимы дальнейшие исследования для определения эффективных методов и стратегии успешной профилактики ПЭП.

Список литературы

1. Иванов Ю. В. Фармако-экономические аспекты использования октреотида в профилактике и комплексном лечении острого послеоперационного панкреатита // РМЖ. 2005. № 26. С. 1781. https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Farmakoekonomicheskie_aspekty_isspolzovaniya_oktreotida_v_profilaktike_i_kompleksnom_lechenii_ostrogo_posleoperacionnogo_pankreatita/
2. Попова М. А., Леонтьев А. С., Короткевич А. Г., Мерзьяков М. В., Шестак И. С. Постманипуляционный панкреатит: актуальность проблемы, сложности диагностики и нерешенные проблемы // Политравма. 2018. № 3. С. 93–101.
3. Ahmed M, Kanotra R, Savani GT, et al. Utilization trends in inpatient endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): A cross-sectional US experience // Endosc Int Open. 2017. V. 5 (4). E261–E271. DOI: 10.1055/s-0043-102402.
4. Andriulli A., Leandro G., Federici T. et al. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis // Gastrointest Endosc. 2007. V. 65. P. 624–632.
5. Andriulli A., Leandro G., Niro G. et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis // Gastrointest Endosc. 2000. V. 51. P. 1–7.

6. ASGE Standards of Practice Committee (2017). Adverse events associated with ERCP. *Gastrointestinal endoscopy*, 85 (1), 32–47. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.06.051>
7. Badalov N, Tenner S, Baillie J. The Prevention, Recognition and Treatment of Post-ERCP Pancreatitis // *J Pancreas* (Online). 2009. V. 10 (2). P. 88–97.
8. Bai Y, Ren X, Zhang XF, Lv NH, Guo XG, Wan XJ, Nie ZG, Han ST, Bie P, Tian DA, Ji M, Li ZS. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial // *Endoscopy*. 2015. V. 7. P. 415–420. DOI: 10.1055/s-0034-1391227.
9. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta Classification and definitions by international consensus // *Gut*. 2013. V. 62 (1). P. 102–111.
10. Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher T, Pless J. SMS201–995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action // *Life Sciences*. 1982. V. 31 (11). P. 1133–1140. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(82\)90087-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(82)90087-x)
11. Bhatia V., Ahuja V., Acharya S.K., and Garg P.K. A randomized controlled trial of valdecoxib and glyceryl trinitrate for the prevention of post-ERCP pancreatitis // *J Clin Gastroenterol*. 2011. V. 45. P. 170–176.
12. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemain R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone // *Science*. 1973. V. 179 (4068). P. 77–79. <https://doi.org/10.1126/science.179.4068.77>
13. Bor R, Madácsy L, Fábrián A, Szepes A, Szepes Z. Endoscopic retrograde pancreatography: When should we do it? // *World J Gastrointest Endosc*. 2015. V. 7 (11). P. 1023–1031. DOI: 10.4253/wjge.v7.i11.1023.
14. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, et al. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014. V. 12. P. 303–307.
15. Concepción-Martín M, Gómez-Oliva C, Juanes A, Díez X, Prieto-Alhambra D, Torras X, Sainz S, Villanueva C, Farre A, Guarnar-Argente C, Guarnar C. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial // *Endoscopy*. 2014. V. 46. P. 851–856 DOI: 10.1055/s-0034-1377306.
16. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus // *Gastrointest Endosc*. 1991. V. 37 (3). P. 383–393.
17. de-Madaria E. Statins for the Prevention of Acute Pancreatitis // *Am J Gastroenterol*. 2017. V. 112 (12). P. 1765–1767.
18. Dumonceau J.M., Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, et al: Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline – updated June 2014 // *Endoscopy*. 2014. V. 46. P. 799–815.
19. Elmunzer B.J., Waljee, A.K., Elta, G.H., Taylor, J.R., Fehmi, S.M., Higgins, P.D. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis // *Gut*. 2008. V. 57. P. 1262–1267.
20. Elmunzer BJ. Reducing the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis // *Dig Endosc*. 2017. V. 29. P. 749–757. DOI: 10.1111/den.12908.
21. Feng Y, Navaneethan U, Zhu X, Varadarajulu S, Schwartz I, Hawes R, Hasan M, Yang A. Prophylactic rectal indomethacin may be ineffective for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in general patients: A meta-analysis // *Dig Endosc*. 2017. V. 29 (3). P. 272–280. DOI: 10.1111/den.12779.
22. Funatsu E, Masuda A, Takenaka N, Nakagawa T, Shiomi H, Yoshinaka H, Kobayashi T, Sakai A et al. History of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis and Acute Pancreatitis as Risk Factors for Post-ERCP Pancreatitis // *Kobe J. Med. Sci*. 2017. V. 63 (1). P. E1–E8.
23. Guillemain R. Peptides in the brain: the new endocrinology of the neuron // *Science*. 1978. P. 390–402. <https://doi.org/10.1126/science.212832>
24. Hadji YB, Naqvi SF, Abdalqader A, Kupcu J, Nasr J. Reduced risk of post ERCP pancreatitis in statin users // *BMC Gastroenterol*. 2020. 20: 125. Published online 2020 Apr 23. DOI: 10.1186/s12876-020-01264-5.
25. Hao J.Y., Wu D.F., Wang Y.Z., Gao Y.X., Lang H.P., Zhou W.Z. Prophylactic effect of glyceryl trinitrate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial // *World J Gastroenterol*. 2009. V. 15. P. 366–368.
26. Hu J, Li P, Zhang T, Chen J, Hu Y, Yu Z, Wang J, Zhu D, Tong X. Role of Somatostatin in Preventing Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis: An Update Meta-analysis // *Front Pharmacol*. 2016. 7: 489. Published online. DOI: 10.3389/fphar.2016.00489.
27. Katsinelos, P., Kountouras, J., Paroutoglou, G., Belfsis, A., Mimidis, K., Zavos, C. Intravenous N-acetylcysteine does not prevent post-ERCP pancreatitis // *Gastrointest Endosc*. 2005. V. 62. P. 105–111.
28. Kubiliun N. M., Adams M. A., Akshintala V. S. et al. Evaluation of pharmacologic prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic review // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. V. 13. P. 1231–1239.
29. Lamberts SWJ, Hofland LJ Anniversary Review: Octreotide, 40 years later // *European Journal of Endocrinology*. 2019. V. 181 (5). P. R173–R183. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0074>
30. Li ZS, Pan X, Zhang WJ, Gong B, Zhi FC, Guo XG, et al. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: A multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial // *Am J Gastroenterol*. 2007. V. 102. P. 46–51. PMID 1726687.
31. Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Xu Y, Du W. What is impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Gastroenterol*. 2018. V. 18 (1). 106. DOI: 10.1186/s12876-018-0837-4. 22.
32. Mahamid M, Watad A, Bragazzi N L, Wengrower D, Wolff J, Livovsky D, Amital H, Adawi M, Goldin E. Chronic Use of Statins and Their Effect on Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis // *Front Pharmacol*. 2018. V. 9: 704. Published online. DOI: 10.3389/fphar.2018.00704.
33. Manes G., Ardizzone S., Lombardi G., Uomo G., Pieramico O., Porro G.B. Efficacy of postprocedure administration of gabexate mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, controlled, multicenter study // *Gastrointest Endosc*. 2007. V. 65. P. 982–987.
34. Martínez-Moneo E., Cárdenas-Jaén K., Fernández-Laso A. B., Millastre-Bocos J., Torralba Gallego A., Martín Arriero S., et al. Statins chronic use is associated to decreased post-ERCP acute pancreatitis incidence // *Pancreatol*. 2017. V. 17 (3). P. 77–78. DOI: 10.1016/j.pan.2017.05.244.
35. Martínez-Torres H., Rodríguez-Iomelli, X., Davalos-cobian, C. et al. Oral allopurinol to prevent hyperamylasemia and acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *World J Gastroenterol*. 2009. V. 15. P. 1600–1606.
36. Milewski J., Ryzdzewska G., Degowska M., Kierzkiewicz M., Ryzdzewski A. N-acetylcysteine does not prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography hyperamylasemia and acute pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2006. V. 12. P. 3751–3755.
37. Morales S. J., Sampath K, Gardner T B. A Review of Prevention of Post-ERCP Pancreatitis // *Gastroenterology & Hepatology*. 2018. V. 14 (5). P. 286–292.
38. Nøjgaard C., Hornum M., Elkjaer M. et al. Does glyceryl nitrate prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial // *Gastrointest Endosc*. 2009. V. 69. P. e31–e37.
39. Omata F., Deshpande G., Tokuda Y., Takahashi O., Ohde S., Carr-Locke D. L., et al. Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis // *J. Gastroenterol*. 2010. V. 45. P. 885–895. DOI: 10.1007/s00535-010-0234-4.
40. Parekh P.J., Majithra R, Sikka SK., Baron TH. The "Scope" of Post-ERCP Pancreatitis // *Mayo Clin Proc*. V. 92 (3). P. 434–448. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.10.028>
41. Pavel L, Bălan G, Nicorescu A, Gîlcă-Blanariu G, Ștărlăciu C, Chiriac Ș, Diaconescu S, Drug V, Bălan G, Ștefănescu G. Split-dose or hybrid nonsteroidal anti-inflammatory drugs and N-acetylcysteine therapy for prevention of post-retrograde cholangiopancreatography pancreatitis // *World J Clin Cases*. 2019. V. 7 (3). P. 300–310. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i3.300.
42. Pekgöz M. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review for prevention and treatment // *World J Gastroenterol*. V. 25 (29). P. 4019–4042. DOI: 10.3748/wjg.v25.i29.4019.
43. Qin X., Lei W. S., Xing Z. X., Shi F. Prophylactic effect of somatostatin in preventing Post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis // *Saudi J. Gastroenterol*. 2015. V. 21. P. 372–378. DOI: 10.4103/1319-3767.167187.
44. Rudin D., Kiss A., Welz R. V., Soffile V. M. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *J Gastroenterol Hepatol*. 2007. V. 22. P. 977–983.
45. Seta T, Noguchi Y. Protease inhibitors for preventing complications associated with ERCP: an updated meta-analysis // *Gastrointest Endosc*. 2011. V. 73 (4). P. 700–706. DOI: 10.1016/j.gie.2010.09.022.
46. Sethi S., Sethi N., Wadhwa V., Garud S., Brown A. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis // *Pancreas*. 2014. V. 43. P. 190–197.
47. Shaygan-Nejad A, Masjedizadeh AR, Ghavidel A et al. Aggressive hydration with Lactated Ringer's solution as the prophylactic intervention for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled double-blind clinical trial // *J Res Med Sci*. 2015. V. 20. P. 838–843.
48. Shen-Li Z. S. Pan X, Zhang W. J. et al. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: a multicenter, placebo controlled, randomized clinical trial // *Am J Gastroenterol*. 2007. V. 102. P. 46–51.
49. Testoni P. A., Mariani A., Aabakken L., Arvanitakis M., Borjes E., Costamagna G. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline // *Endoscopy*. 2016. V. 48. P. 657–683.
50. Testoni P. A., Bagnolo F., Andriulli A, et al. Octreotide 24-h prophylaxis in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: results of a multicenter, randomized, controlled trial // *Aliment Pharmacol Ther*. 2001. V. 15. P. 965–972.
51. Thomopoulos KC, Pagoni NA, Vagenas KA, Margaritis VG, Theocharis GI, Nikolopoulos VN. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis // *Gastrointest Endosc*. 2006. V. 64. P. 726–731.
52. Vadala di Prampiero S. F., Faleschini G., Panic N., Bulajic M. Endoscopic and pharmacological treatment for prophylaxis against postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis and systematic review // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2016. V. 28. P. 1415–1424. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000734.
53. Wang P., Li Z. S., Liu F., Ren X., Lu N. H., et al. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study // *Am J Gastroenterol*. 2009. V. 104. P. 31–40.
54. Wang ZK, Yang YS, Cai FC, Wang YH, Shi XL, Ding C, Li W. Is prophylactic somatostatin effective to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis or hyperamylasemia? A randomized, placebo-controlled pilot trial // *Chin Med J*. 2013. V. 126. P. 2403–2408.
55. Wang L. L., Tsai H. H. Prevention of post-ERCP pancreatitis // *World J. Gastrointest. Pathophysiol*. 2014. V. 5 (1). P. 1–10. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i1.1.
56. Yagci G., Gul H., Simsek A., et al. Beneficial effects of N-acetylcysteine on sodium taurocholate-induced pancreatitis in rats. *J Gastroenterol*. 2004; 39: 268–276.
57. Zhang Y., Chen Q. B., Gao Z. Y., Xie W. F. Meta-analysis: octreotide prevents post-ERCP pancreatitis, but only at sufficient doses // *Aliment Pharmacol Ther*. 2009. V. 29. P. 1155–1164.
58. Zheng M., Chen Y., Bai J., Xin Y., Pan X., Zhao L. Meta-analysis of prophylactic allopurinol use in post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis // *Pancreas*. 2008. V. 37. P. 247–253.
59. Zouhairi ME, Swartz D, Shah T. Post-ERCP Pancreatitis: Mechanisms, Risk Factors, and Prevention // *Pancreatic Dis Ther*. 2013. 3: 116. DOI: 10.4172/2165-7092.1000116.

Для цитирования: Крылова Е. А., Алеиник Д. В. Эффективность применения октреотида (Октрайда) для профилактики панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. *Медицинский алфавит*. 2020; (30): 30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-36>.

For citation: Krylova E. A., Aleinik D. V. Efficacy of octreotide (Octrade) for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Medical alphabet*. 2020; (30): 30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-36>.



Препарат для контрастно усиленного ультразвукового исследования: новое направление в ранней диагностике ангиофросклероза у пациентов с СД второго типа на фоне неалкогольной жировой болезни печени

А. В. Борсуков, д.м.н., проф., директор¹
 О. А. Горбатенко, аспирант¹
 Д. Ю. Венидиктова, м.н.с.¹
 И. З. Пулатова, к.м.н., доцент кафедры²

¹Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет) Минздрава России, г. Смоленск

²Кафедра онкологии с курсом ультразвуковой диагностики Ташкентского института усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан

Drug for contrast-enhanced ultrasound examination: new dimension in early diagnosis of angioneurosisclerosis in patients with type 2 diabetes on non-alcoholic fatty liver disease background

A. V. Borsukov, O. A. Gorbatenko, D. Yu. Venidiktova, I. Z. Pulatova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia; Tashkent Institute for Advanced Medical Studies, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель. Оценка диагностической эффективности применения эхоконтрастного препарата в выявлении ангиофросклероза у пациентов с СД второго типа на фоне неалкогольной жировой болезни печени. Материалы и методы. 26 пациентов (9 мужчин и 17 женщин; средний возраст – 61,5 ± 4,3 года) с верифицированным диагнозом «СД второго типа и НАЖБП». Всем пациентам была проведена комплексная диагностика, включающая количественную ультразвуковую стеатометрию печени в рамках комбинированной эластографии с визуальной и количественной оценками коэффициента затухания ультразвуковой волны, ультразвуковое исследование почек в В-режиме с дальнейшей диагностикой сосудов в режиме доплеровского картирования с последующей оценкой. Далее проводилось контрастно усиленное ультразвуковое исследование почек с применением эхоконтрастного препарата для диагностики ангиофросклероза. МР-ангиография – референтный метод исследования. Результаты. Метод КУУЗИ почек на фоне СД второго типа и НАЖБП составил: чувствительность 92,7%, точность 90,4%. Режим ЦДК: чувствительность 66,5–81,4%, точность 58,4–73,6%. Колебание информации при ЦДК зависит от визуализации сосудов мелкого калибра. Заключение. Применение ультразвукового контрастного препарата в ранней диагностике ангиофросклероза у пациентов с СД второго типа на фоне НАЖБП безальтернативным методом визуализации с отсутствием лучевой нагрузки и нулевым уровнем нефротоксичности.

Ключевые слова: контрастно усиленное ультразвуковое исследование, ангиофросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени.

Summary

Objective. To evaluate the diagnostic efficiency of the contrast-enhanced third-generation agent in the detection of angioneurosisclerosis in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease background. Materials and methods. 26 patients (9 men and 17 women; mean age 61.5 ± 4.3 years) with a confirmed diagnosis of type 2 diabetes mellitus and NAFLD were examined. All patients underwent complex diagnostics, including: quantitative ultrasound steatometry of the liver in the framework of combined elastography with visual and quantitative assessment of the attenuation coefficient of the ultrasonic wave; ultrasound examination of the kidneys in B-mode with vascular diagnostics in the Doppler mapping mode. Also, all patients underwent contrast-enhanced ultrasound examination of the kidneys with the contrast agent for the diagnosis of angioneurosisclerosis. Results. The method of CEUS of the kidneys with patients with type 2 diabetes and NAFLD has sensitivity of 92.7%, and accuracy of 90.4%. Color Doppler mode has sensitivity of 66.5–81.4%, and accuracy of 58.4–73.6%. Conclusion. The ultrasound contrast agent may be used in the early diagnosis of angioneurosisclerosis in patients with type 2 diabetes and NAFLD as a non-alternative imaging method with no radiation exposure and no nephrotoxicity.

Key words: contrast-enhanced ultrasound, angioneurosisclerosis, non-alcoholic fatty liver disease.

Актуальность

В настоящее время численность больных сахарным диабетом (СД) в возрасте от 20 до 79 лет в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в два раза и к концу 2019 года составила 463 млн человек. Около половины пациентов (232 млн) не знают о своем заболевании [1]. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, при сохранении текущих трендов урбанизации и прироста населения к 2045 году людей с диабетом будет около 700 млн человек [1, 2]. К концу 2019 года общая сумма затрат на лечение диабета достигла 760 млрд долл., это около 10% всех расходов на здравоохранение. Количество смертей по причине диабета за 2019 год насчитывает 4,2 млн, что составляет 11,3% всех смертей в мире [2]. В Российской Федерации, как и во всех странах, отмечается значимый рост распространенности СД.

По данным Федерального регистра СД в РФ на окончание 2019 года, количество человек с диабетом на тысячу человек составило 8288,5, а с недиагностированным диабетом – 53,7% [2, 3]. Одним из самых опасных последствий глобальной эпидемии СД является такое системное сосудистое осложнение, как диабетическая нефропатия. На 2019 год на территории РФ, по данным федерального регистра, число диабетических нефропатий составило 17,5% [1, 2, 3]. Именно это осложнение является основной причиной инвалидизации и смертности больных с СД второго типа [7, 8]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ) является одной из часто встречаемых патологий печени. Высокие показатели распространенности НАЖБП отмечаются преимущественно в развитых странах. Согласно последним данным, средняя встречаемость НАЖБП составляет 22–37%. Поскольку НАЖБП и метаболический

синдром (МС) обусловлены единым патогенезом, в основе которого лежит висцеральное ожирение, клетки стимулируют выработку свободных жирных кислот. Их избыток блокирует связывание инсулина гепатоцитами, что приводит к развитию инсулинорезистентности (ИР) [5, 6]. Высокий уровень смертности и инвалидизации населения от диабетической нефропатии, в том числе у лиц активного трудоспособного возраста, требует усовершенствования методов диагностики для оценки тяжести заболевания и раннего прогнозирования риска развития хронической болезни почек [9]. Таким образом, быстрый рост в популяции числа больных со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия.

Цель исследования: оценка диагностической эффективности эхоконтрастного препарата в выявлении ангиофросклероза у пациентов с СД второго типа на фоне неалкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы

В 2019–2020 годах на базе проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» СГМУ (г. Смоленск) было исследовано 26 пациентов многопрофильного стационара в возрасте 22–79 лет (средний возраст: $61,5 \pm 4,3$ года), из них 9 (34,61%) мужчин и 17 (65,38%) женщин.

Критерии включения: согласие на участие в исследовании; возраст старше 18 лет; наличие жировой инфильтрации паренхимы печени, по данным количественной ультразвуковой стеатометрии с оценкой коэффициента затухания УЗ-волны в тканях (Дб/см); наличие клинически подтвержденного СД второго типа (уровень гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$).

Все пациенты были исследованы по единому диагностическому алгоритму, который включал три этапа.

I. Количественная ультразвуковая стеатометрия печени (Aloka Hitachi Arietta 850; Hitachi Medical, Япония) в рамках комбинированной эластографии с визуальной и количественной оценкой коэффициента затухания ультразвуковой волны (дБ/см/МГц) (рис. 1).

II. Ультразвуковое исследование почек (Aloka Hitachi Arietta 850; Hitachi Medical, Япония) в В-режиме с оценкой размеров правой и левой почек (мм), эхогенности, звукопроводимости, визуализации крупных и мелких сосудов с использованием метода цветового доплеровского картирования (ЦДК) (рис. 2) Для изображения сосудов почки в режимах ЦДК использовалась индивидуальная настройка параметров для выявления доплеровских сигналов малой интенсивности. Проводилась качественная оценка кровотока почек по продольной оси. Для оценки васкуляризации паренхимы почек у пациентов с СД второго типа и НАЖБП в исследовании применялась пятибалльная шкала M. Bertolotto, усовершенствованная А. В. Борсуковым, Е. Ю. Козловой [13]. В данной шкале выделяют типы от 0 до 4 в зависимости от степени васкуляризации сосудов (норма – тип 0, усиление – тип 1, снижение минимальное – тип 2, снижение умеренное – тип 3, снижение максимальное – тип 4) (рис. 3).

III. Контрастно усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) почек в соответствии с европейскими рекомендациями для клинической практики по контрастно усиленному ультразвуковому исследованию [13].

КУУЗИ почек проводили на УЗ-аппарате Aloka Hitachi Arietta 850 (Hitachi Medical, Япония) в режиме с низкоамплитудным механическим индексом 0,06 и конвексным датчиком 3–6 МГц. Для проведения настоящего исследования использовался эхоконтрастный препарат SonoVue (Bracco Swiss, Швейцария). Данный препарат представляет собой лиофилизированный порошок гексафторида серы (1,5 мг), который необходимо растворить в 5,0 мл растворителя

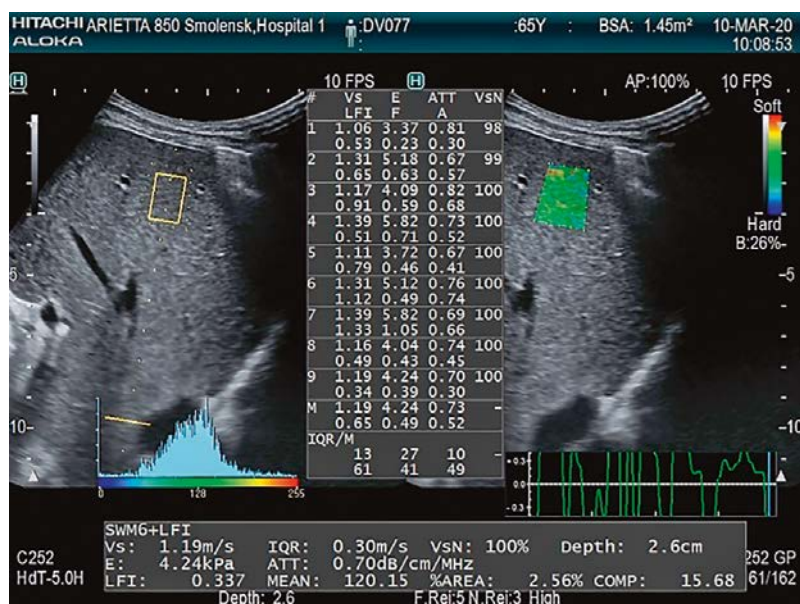


Рисунок 1. Combi-Elasto печени с определением: фиброза (F = 0–1), активности процесса (A = 0–1) и стеатоза (S = 3) печени.

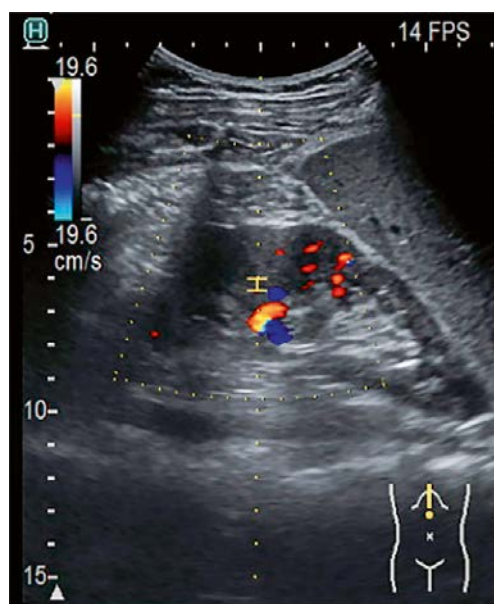


Рисунок 2. Ультразвуковое исследование сосудов правой почки с умеренной гипоперфузией (цветовое доплеровское картирование). Тип 4 по пятибалльной шкале M. Bertolotto.

0,9%-го раствора натрия хлорида. Перед началом каждого исследования всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование почек для определения органической патологии и в дальнейшем стратегии формата проведения КУУЗИ почек (правой или левой). Свежеприготовленный раствор вводили внутривенно струйно через локтевую вену (*v. ulnaris*), используя двухпортовый периферический венозный катетер G19 (диаметр 0,9 мм). Для достижения более стремительного результата болюсного введения эхоконтраста дополнительно вводили 5,0 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида. Во время исследования оценивали качественные показатели – однородность и неоднородность контрастирования, симметричность накопления эхоконтрастного препарата в корковом и мозговом слоях, однородность и неоднородность вымывания эхоконтрастного препарата, симметричность и асимметричность вымывания контрастного препарата. Также данные показатели можно просмотреть в режиме офлайн путем анализа записанных ранее видеопетель. После окончания исследования оценивались количественные показатели КУУЗИ путем построения кривых «интенсивность – время» для оценки накопления (*wash-in*) / вымывания контрастного препарата (*wash-out*), где анализировали начало артериальной и венозной фаз (*рис. 4*). По завершении исследования оценивали качественные показатели КУУЗИ путем построения кривых для оценки накопления (*wash-in*) / вымывания контрастного препарата (*wash-out*). Были проанализированы кортикомедуллярная (артериальная) и паренхиматозная (венозная) фазы контрастирования. На основании результатов, полученных после проведения КУУЗИ почек, пациенты были разделены на две группы: 1-ю – пациенты с НАЖБП и СД второго типа с наличием ангиофросклероза; 2-ю – с наличием НАЖБП и СД второго типа без ангиофросклероза (*рис. 5*). Пациенты обеих групп получали по 2,5 мл эхоконтрастного препарата (*табл. 1*).

МР-ангиография, проведенная на магнитно-резонансном томографе Vantage Titan (1,5 Тл), в данном исследовании являлась референтным методом, биопсия почек не проводилась.

Результаты

Доплерографическое исследование почек у пациентов с СД второго типа на фоне НАЖБП способно оценить как макрососудистые изменения, так и микроциркуляторное русло почек. Определяли базисные типы интратрениального кровотока: 0 – нормальный кровоток, 2 – усиление кровотока, 2–4 – снижение кровотока (*табл. 2*).

Анализ проведенного исследования показал вариации снижения внутривисочечного кровотока у пациентов с СД второго типа на фоне НАЖБП. У основной массы паци-

Тип	Схема	Характеристика
Тип 0		В норме прослеживаются все сосуды почечного синуса и не менее 90% структур паренхиматозного слоя почки (общая почечная артерия, сегментарные, междольковые, дуговые, междольковые)
Тип 1		При исследовании в режиме Gain определяются общая почечная артерия, сегментарные; междольковые артерии сосудистого русла четко не оцениваются из-за слияния цветовых зон в одну цветовую зону с разнонаправленным турбулентным кровотоком
Тип 2		Минимальное снижение характеризуется визуализацией общей почечной артерии, сегментарных, междольковых и частично дуговых (до 50% всех дуговых сосудов, междольковые не определяются)
Тип 3		При умеренном снижении прослеживается общая почечная артерия; сегментарные, частично междольковые (до 50% долевые), дуговые, междольковые не определяются
Тип 4		При максимальном снижении определяются общая почечная артерия, частично сегментарные; междольковые, дуговые, междольковые не определяются

Рисунок 3. Полуколичественная оценка визуализации мелких сосудов почек (классификация по пятибалльной шкале М. Bertolotto, усовершенствованная А. В. Борсуковым, Е. Ю. Козловой) [13, 15].

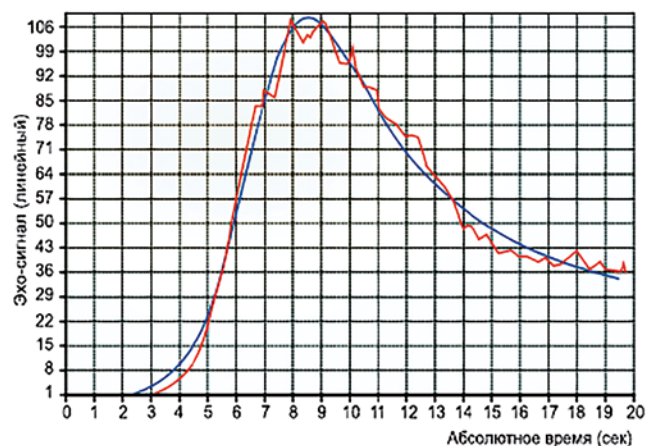


Рисунок 4. КУУЗИ почек. Кривая «интенсивность – время». Кривая создается на основе динамических изменений усредненных значений интенсивности в зоне интереса и определяется вручную. Время отображается в секундах по оси абсцисс, а среднее значение эхо-сигнала (относительные единицы) – по шкале ординат [14].

ентов с неизменными показателями кровотока по ЦДК (тип 0 – 42,9%; тип 1 – 27,6%) на момент исследования не было клинических жалоб. Отсутствуют достоверные различия интратрениального кровотока, относящиеся к типу

Таблица 1
Распределение больных основных групп по возрасту и полу

Группы	Женщин		Мужчин		Всего		Средний возраст, лет
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент	
1	5	29,4	2	22,22	7	26,92	64,5 ± 1,5
2	12	70,58	7	77,78	19	73,07	68,7 ± 1,8
Всего	17	65,38	9	34,61	26	100,00	61,4 ± 2,3

Таблица 2
Результаты частоты встречаемости различных видов кровотока, по данным цветового доплеровского картирования, у пациентов с СД второго типа на фоне НАЖБП (в баллах)

Количество исследуемых пациентов с СД второго типа и НАЖБП (всего)	Типы кровотока по пятибалльной шкале M. Bertolotto				
	Тип 0, %	Тип 1, %	Тип 2, %	Тип 3, %	Тип 4, %
26	42,9	27,6	16,8	8,8	3,9

Таблица 3
Количественные усредненные показатели контрастно-усиленного ультразвукового исследования почек у пациентов с СД второго типа на фоне НАЖБП

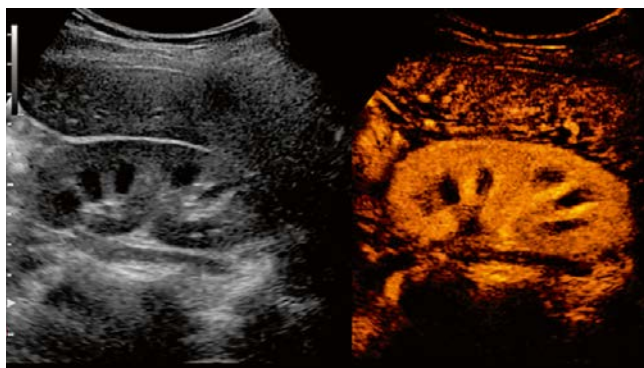
Показатель	Группы	
	1-я (n = 7)	2-я (n = 19)
Начало артериальной фазы, ТОА, с	27,56 ± 1,30	12,61 ± 1,10
Время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата, ТТР, с	39,10 ± 1,10	16,87 ± 1,20
Максимальная интенсивность накопления контрастного препарата, PI, с	64,77 ± 1,40	100,29 ± 0,80
Время полувыведения контрастного препарата, НТWо, с	86,50 ± 1,10	85,21 ± 0,90

0 и типу 1. У пациентов с начальными изменениями внутривисцерального кровотока, характеризующимися снижением визуализации общей почечной артерии, сегментарных и частично долевых, по данным ЦДК, также отсутствовали

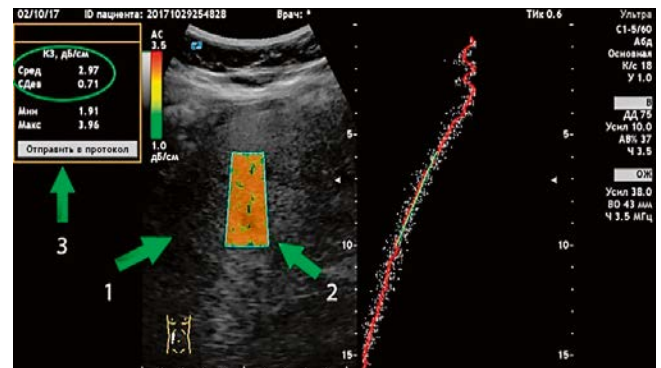
клинические жалобы и были отнесены к типу 2 (16,8%). Пациенты, у которых при ЦДК не были визуализированы дуговые и междольковые артерии, находились в стадии субкомпенсации СД второго типа и состояли на учете в эндокринологическом отделении, определены к типу 3 (8,8%). Максимальное снижение почечного кровотока было выявлено у пациентов в терминальной стадии с почечной недостаточностью, проходящих лечение в гемодиализе (тип 4 – 3,9%).

Количественные показатели, полученные по результатам КУУЗИ почек у пациентов исследуемых групп при введении 2,5 мл эхоконтрастного препарата SonoVue (Bracco Swiss, Швейцария), представлены в таблице 3:

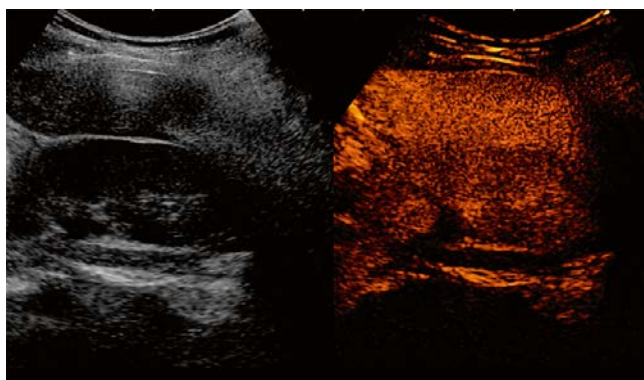
У пациентов группы 1 с НАЖБП и СД второго типа с наличием ангиофосклероза время начала артериальной фазы в 2,18 раза замедлено по сравнению с пациентами группы 2 с НАЖБП и СД второго типа без ангиофосклероза. Время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата у пациентов группы 1 в 2,3 раза медленнее, чем у пациентов группы 2. Максимальная интенсивность накопления контрастного препарата в 1,5 раза медленнее, чем у пациентов группы 2. Время полувыведения контрастного препарата практически одинаково у пациентов обеих клинических групп. Данные показатели логичны, поскольку основной патофизиологический механизм прогрессирования ХБП основан на увеличении уровня капиллярного давления в клубочках в результате повы-



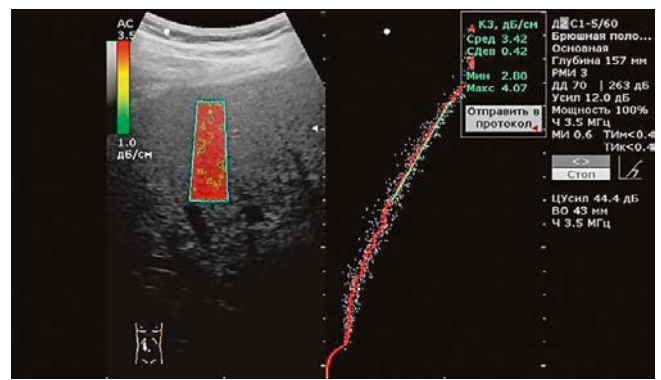
А



Б



В



Г

Рисунок 5. КУУЗИ почек с использованием УЗ-метода количественного определения стеатоза печени путем определения коэффициента затухания УЗ-волны (дБ/см). А – пациентка Р., 44 года, с СД второго типа и подтвержденным НАЖБП без наличия ангиофосклероза; Б – стеатоз печени S3 – коэффициент затухания 2,97 ± 0,71 дБ/см (стрелками указаны: 1 – паренхима печени, 2 – зона интереса, 3 – окно показателей); В – пациентка М., 56 лет, с СД второго типа, подтвержденным НАЖБП и выявленным ангиофосклерозом; Д – стеатоз печени S3 – коэффициент затухания 3,42 ± 0,42 дБ/см.

шения системного давления крови, расширения афферентных и сужения эфферентных артериол. По мнению A. James Sheiman, это влечет формирование ангионепросклероза [16].

Качественные показатели, полученные по результатам КУУЗИ почек у пациентов исследуемых групп при введении 2,5 мл эхоконтрастного препарата SonoVue (Bracco Swiss, Швейцария), представлены на рис. 5.

Метод МР-ангиографии составил чувствительность (93%), точность (90%). Метод КУУЗИ почек на фоне СД второго типа и НАЖБП составил: чувствительность 83–92%, точность 84–90%. Режим ЦДК – чувствительность 66,5–81,4%, точность 58,4–73,6%. Колебание информации зависит от визуализации сосудов мелкого калибра.

Обсуждение

Эпидемиологические и патофизиологические данные свидетельствуют о плотной взаимосвязи между наличием и тяжестью НАЖБ и наличием и стадией ХБП [10]. По результатам исследования G. Targher и соавт. (2010) была выявлена корреляция между снижением скорости клубочковой фильтрации и альбуминурией и выраженностью гистологического анализа у пациентов с установленной НАЖБП. Объективные данные показывают, что НАЖБП влияет на прогрессирование ХБП с последующим развитием ангионепросклероза [11]. Обсуждая реальность взаимосвязи между ХБП на фоне СД второго типа и НАЖБП, до настоящего времени нет точного ответа на этот вопрос. Метаболический синдром, базисными критериями которого являются инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение, могут являться триггерными механизмами формирования ХБП у пациентов с НАЖБП [12]. При разборе патофизиологической основы данных патологий такие параметры, как эктопическое отложение жира, вызывающее окислительный стресс, воспалительные реакции, нарушение клеточного метаболизма стимулируют прогрессирование заболевания как печени, так и почек. Следствием осознанности патофизиологических платформ должен стать оптимальных выбор диагностических исследований. С учетом общей распространенности НАЖБП и ХБП и их влияния на прогноз пациента, стратегия снижения заболеваемости и развития осложнений на сегодняшний день является важным приоритетом в медицине. Важно понимать, что в настоящее время контрастно усиленное ультразвуковое исследование является единственным неионизирующим методом визуализации, который не является гепато- и нефротоксичным, тогда как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография несут в себе известные профили риска. Более того, при КТ больной получает значительную дозу облучения, что актуально для пациентов молодого возраста, поскольку накопленные дозы несут риск развития злокачественных новообразований. Препарат SonoVue (Bracco Swiss, Швейцария) разрешен к использованию на территории Российской Федерации. Его использование одобрено Европейским медицинским агентством в 2001 году. Благодаря

возможности оценивать характер и время контрастирования сосудов очень малого калибра почек КУУЗИ с применением контрастного препарата становится безальтернативным методом в диагностике развития ХБП на фоне СД второго типа и НАЖБП, что значимо для своевременной ранней диагностики пациентов с данной патологией [13].

Выводы

Применение ультразвукового контрастного препарата в ранней диагностике ангионепросклероза у пациентов с СД второго типа на фоне НАЖБП является безальтернативным методом визуализации с отсутствием лучевой нагрузки и нулевым уровнем нефротоксичности.

Список литературы

1. International Diabetes Federation, 2019. Режим доступа: <https://www.idf.org/>
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М.; 2019. С. 104–109.
3. Практические рекомендации KDIGO по диагностике, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП-МКН). Краткое изложение рекомендаций. Нефрология 2011; 15(1): С. 88–95.
4. Zobair M., Aaron B. Koenig, Dinan Abdelatif, et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease – Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*, 2016, No. 64 (1), P. 73–84.
5. Борсуков А. В., Вендиктова Д. Ю. Ультразвуковая диагностика стеатоза печени: разработка новой методики количественной оценки патологического процесса. // Медицинский алфавит. 2017. 19. С. 47–51.
6. Тиханкова А. В., Борсуков А. В., Буеверов А. О., и др. Усовершенствованная методика контрастно-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах. // Клиническая практика. 2019. Т. 10. № 1. С. 4–9. DOI: 10.17816/clinpract1014-9.
7. Solovev Ya. A., Mišina L. A., Mitkova M. D. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in differential diagnosis of benign and malignant renal tumors. // *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2018. No. 4. P. 46–64.
8. Sidhu P. S., Cantisani V., Dietrich C. F., Gilja O. H., Saffojou A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D. A., Cosgrove D., Deganello A., D'Onofrio M., Drudi F. M., Freeman S., Harvey C., Jansen C., Jung E. M., Klausner A. S., Lassau N., Meloni M. F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H. P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version). // *Ultraschall Med*. 2018. V. 39. No. 2. P. e2–e44. DOI: 10.1055/a-0586–1107.
9. Claudon M., Dietrich C. F., Choi B. I., Cosgrove D. O., Kudo M., Nolsoe C. P., Piscaglia F., Wilson S. R., Barr R. G., Chammas M. C., Chaubal N. G., Chen M. H., Clevert D. A., Correas J. M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J. B., Gibson R. N., Goldberg B. B., Lassau N., Leen E. L., Mattrey R. F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H. P., Xu H. X. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. // *Ultraschall Med*. 2013. V. 34. No. 1. P. 11–29. DOI: 10.1055/s-0032–1325499.
10. Targher G., Bertolini L., Rodella S., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated
11. retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*, 2008, No. 51, P. 444–450.
12. Targher G., Chonchol M., Bertolini L., et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010, No. 5, P. 2166–2171.
13. Sit D., Kadiroglu A. K., Kayabasi H., Yilmaz M. E. The prevalence of insulin resistance in nondiabetic nonobese patients with chronic kidney disease. *Adv. Ther.*, 2000, No. 23 (6), P. 988–998.
14. Козлова Е. Ю. Особенности структурно-функционального состояния почек у детей подросткового возраста с ожирением: дис... канд. мед. наук: 14.01.08. Смолен. гос. мед. университет, Смоленск, 2018, 147 с.
15. Sidhu P. S., Cantisani V., Dietrich C. F., Gilja O. H., Saffojou A., Bartels E., Bertolotto M., Calliada F., Clevert D. A., Cosgrove D., Deganello A., D'Onofrio M., Drudi F. M., Freeman S., Harvey C., Jansen C., Jung E. M., Klausner A. S., Lassau N., Meloni M. F., Leen E., Nicolau C., Nolsoe C., Piscaglia F., Prada F., Prosch H., Radzina M., Savelli L., Weskott H. P., Wijkstra H. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version). // *Ultraschall Med*. 2018. V. 39. No. 2. P. e2–e44. DOI: 10.1055/a-0586–1107.
16. Bertolotto M. Color Doppler sonographic appearance of renal perforating vessels in subjects with normal and impaired renal function [Text] / M. Bertolotto, E. Quata, G. Galli et al. // *Journal of Clinical Ultrasound*. 2000. Vol. 28, No. 6. P. 267–276.
17. James A. Sheiman, Патофизиология почки. / Пер. с англ. М.: Издательство БИНОМ, С. 2019, 192.

Для цитирования: Борсуков А. В., Горбатенко О. А., Вендиктова Д. Ю., Пулатова И. З. Препарат для контрастно усиленного ультразвукового исследования: новое направление в ранней диагностике ангионепросклероза у пациентов с СД второго типа на фоне неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский алфавит*. 2020; (30): 37–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-37-41>.

For citation: Borsukov A. V., Gorbatenko O. A., Venidiktova D. Yu., Pulatova I. Z. Drug for contrast-enhanced ultrasound examination: new dimension in early diagnosis of angioneurosis in patients with type 2 diabetes on non-alcoholic fatty liver disease background. *Medical alphabet*. 2020; (30): 37–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-37-41>.





А. Б. Кривошеев



С. Л. Бухгейм



Л. А. Хван



В. К. Вардосанидзе



Д. Н. Бобохидзе



В. Г. Черепанов



С. А. Еремеева

Заворот желудка (клинический случай)

А. Б. Кривошеев, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского¹

С. Л. Бухгейм, врач-рентгенолог высшей категории, отличник здравоохранения РФ, ординатор отделения рентгенологии²

Л. А. Хван, врач высшей категории, отличник здравоохранения РФ, зав. отделением гастроэнтерологии²

В. К. Вардосанидзе, врач-хирург высшей категории, зам. гл. врача по хирургии²

Д. Н. Бобохидзе, врач-хирург высшей категории, зав. отделением неотложной хирургии²

В. Г. Черепанов, врач-хирург высшей категории, старший ординатор отделения неотложной хирургии²

С. А. Еремеева, врач-гастроэнтеролог высшей категории, ординатор отделения гастроэнтерологии²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», г. Новосибирск

Volvulus of stomach (clinical case)

A. B. Krivosheev, S. L. Bukhgeym, L. A. Khvan, V. K. Vardosanidze, D. N. Bobokhidze, V. G. Cherepanov, S. A. Eremeeva

Novosibirsk State Medical University, City Clinical Hospital No. 1; Novosibirsk, Russia

Резюме

Статья посвящена описанию редкой патологии органов пищеварения – приобретенной аномалии желудка – завороту желудка. Анализируются клинические симптомы заболевания. Рентгеноскопия желудка является ведущим методом исследования, позволяющим верифицировать данную патологию. Консервативные методы лечения неэффективны, показано хирургическое лечение.

Ключевые слова: заворот желудка, рентгеноскопия желудка, оперативное лечение.

Summary

The article is devoted to the description of a rare pathology of the digestive system – to an acquired anomaly of the stomach – the gastric volvulus. The clinical symptoms of the disease are analyzed. Gastric fluoroscopy is the leading research method that allows verifying this pathology. Conservative treatment methods are not effective. With volvulus of the stomach, surgical treatment is indicated.

Key words: gastric volvulus, gastric fluoroscopy, surgical treatment.

Аномалии развития желудка обычно манифестируют в раннем детском возрасте и клинически проявляются упорной рвотой и частым срыгиванием желудочного содержимого [1, 2]. Вместе с тем деформация желудка может иметь приобретенный характер и сформироваться у лиц старших возрастных групп, при этом нередко длительно протекает бессимптомно [3]. Одной из редко встречающихся аномалий является заворот желудка (ЗЖ). Среди всех видов аномалий желудка ЗЖ составляет около 0,5%. При данной форме патологии происходит заворот желудка вокруг своей поперечной и (или) продольной оси на 180–360 градусов с нарушением пассажа пищи и расстройствами кровообращения [4, 5]. Заболевание с одинаковой частотой регистрируется у мужчин и женщин. Болезнь встречается в любом возрасте, однако чаще диагностируется у молодых и лиц среднего возраста [6]. Диагностируется обычно рентгенологически [7]. Учитывая, что патологии редки, мы решили опубликовать наше наблюдение.

Больная П., 33 лет, поступила в отделение гастроэнтерологии 24 декабря 2019 года. Больная – инвалид первой группы с детства (умственная отсталость). Самостоятельно жалоб не предъявляет, неконтактна, сбор жалоб и анамнеза невозможен из-за выраженных когнитивных нарушений. Анамнез заболевания собран со слов матери: на фоне относительного благополучия стала беспокоить рвота съеденной пищей с октября 2019 года. Обращалась к гастроэнтерологу, принимала омепразол с временным положительным эффектом. Консультирована инфекционистом, выявлен хронический описторхоз. Лечение не проводилось. Настоящее ухудшение состояния с 23 декабря 2019 года, когда было зафиксировано усиление рвоты, появились боли в животе, задержка стула до 3 дней. Обратилась к участковому терапевту, экстренно направлена в ГКБ № 1.

При осмотре состояние больной стабильное, среднетяжелое. Сознание ясное, телосложение нормостеническое, рост 150 см, вес 60 кг, ИМТ 26,7 кг/м². Кожа телесного цвета, бледноватая, видимые слизистые бледно-розовые. Лимфати-

ческие узлы не увеличены, периферических отеков нет, щитовидная железа без особенностей. Система органов дыхания: грудная клетка правильной формы, участвует в акте дыхания; экскурсия легких симметричная; частота дыханий 18 раз в минуту; аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет; перкуторно – легочный звук; границы легких в пределах нормы. Система органов кровообращения: пульс – 80 ударов в минуту; ЧСС – 80 раз в минуту; АД 100/60 мм рт. ст.; верхушечный толчок без особенностей; границы сердца в пределах нормы; тоны сердца ясные, ритмичные, патологические тоны и шумы не выслушиваются. Система органов пищеварения: язык у корня обложен белым налетом; живот правильной формы, симметричен, не вздут; перистальтика выслушивается, свободного выпота нет; при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии и по ходу кишечника; печень по краю реберной дуги, размеры по Курлову – 10 × 8 × 6 см, селезенка не пальпируется. Аппендикулярные симптомы – отрицательные. Стул – запоры до 3 дней.

Результаты обследования. В общем анализе крови – признаки анемии легкой степени: эритроциты – $4,43 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 93 г/л, гематокрит – 32,2%, тромбоциты – $383 \times 10^9/л$, лейкоциты – $7,1 \times 10^9/л$, эозинофилы – 1%, палочкоядерные – 5%, сегментоядерные – 58%, лимфоциты – 28%, моноциты – 8%, СОЭ – 9 мм/ч. Общий анализ мочи – в пределах нормы. В биохимических показателях крови значимых отклонений от контрольных значений не обнаружено. 26.12.2019 проведена эзофагогастрофиброскопия: зарегистрированы гиперемия дистального отдела пищевода, недостаточность кардии; острые эрозии тела желудка, антральный отдел желудка и двенадцатиперстную кишку осмотреть не удалось. Ультрасонография органов брюшной полости. Заключение: киста левой почки, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. Консультативное заключение психиатра 25.12.2019: тяжелая умственная отсталость. 26.12.2019 консультирована хирургом. Консультативное заключение: острой хирургической патологии не выявлено. Рекомендовано рентгенологическое исследование желудка.

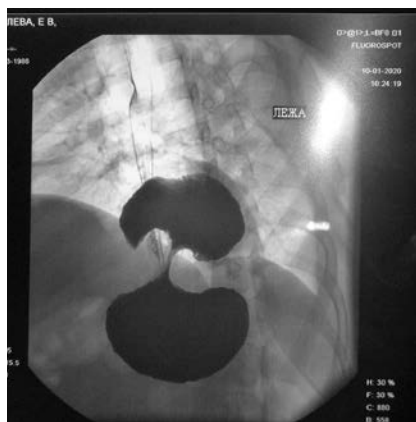


Рисунок 1. Деформация желудка по типу «песочных часов».

С учетом полученных данных выставлен диагноз: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, катаральный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии. Острый эрозивный гастрит. Рвота неуточненного генеза. Дисфункция кишечника с преобладанием запоров. Хроническая анемия неуточненная, легкой степени тяжести. Тяжелая умственная отсталость.

Назначена терапия: ингибиторы протонной помпы – омепразол 20 мг два раза в день, ферменты – панкреатин по одной таблетке три раза в день, холинолитики – платифиллин 0,2% 1,0 два раза в день, препараты железа – сорбифер-дурулис по одной таблетке два раза в день, инфузионная терапия в объеме до 2 л/сут.

Рентгенологическое исследование желудка 10.01.2020. Протокол исследования № 57. Рентгеноскопия желудка проведена в вертикальном положении полулежа на правом боку и на спине. Описание исследования: в задне-нижнем этаже средостения слева – тень газового пузыря желудка с горизонтальным уровнем жидкости. Акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим, не расширен, выглядит выпрямленным, не имеет изгибов. Кардия в вертикальном положении расположена выше диафрагмы. Эластичность стенок пищевода сохранена, рельеф слизистой представлен продольными складками среднего калибра. Свод желудка расположен ниже диафрагмы. Верхняя треть желудка ориентирована вверх, равномерно циркулярно сужена до 1,0–1,5 см, располагается на уровне пищевого отверстия диафрагмы, складки слизистой расположены продольно.

Средняя и нижняя треть желудка располагаются выше диафрагмы, образую под острым углом перегиб кпереди. Выходной отдел желудка ориентирован вертикально вниз, сближен с кардией, складки его продольные. Желудок в целом деформирован по типу песочных часов (рис. 1). Выявляются два уровня бария и жидкости: первый – в своде желудка, второй – в теле желудка. Эвакуация из этих отделов замедленна, наступает в положении на правом боку. Луковица двенадцатиперстной кишки ориентирована верхушкой вниз, смещена кверху. Через 3 часа 1/2 часть бария – в петлях тонкой кишки. **Заключение:** большая смешанная параэзофагеально-аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, осложненная заворотом желудка вокруг поперечной оси (upside down stomach – перевернутый желудок) с резко замедленной эвакуацией.

С учетом результатов обследования по решению консилиума пациентке показана оперативная коррекция выявленной деформации желудка. Для продолжения лечения больная переведена в отделение неотложной хирургии. В связи с недееспособностью пациентки получено информированное согласие матери на проведение оперативного лечения.

15.01.2020 произведена операция, протокол № 81: лапаротомия, мобилизация, низведение желудка, ушивание грыжевых ворот диафрагмы, гастропексия, дренирование брюшной полости.

Описание хода операции. Под эндотрахеальным наркозом выполнена срединная лапаротомия – 25 см. При ревизии брюшной полости выявлена параэзофагеальная грыжа: кардия на уровне диафрагмы; слева от кардиального перехода имеется дефект диафрагмы, через который в плевральную полость пролабирует тело желудка. В связи с этим желудок ротирован вокруг своей оси и образует острый угол с пилороантральным отделом, что является причиной нарушения пассажа (рис. 2). Выполнена мобилизация желудка на всем протяжении. Содержимое грыжи вправлено в брюшную полость. Грыжевые ворота (7,0 × 4,5 см) ушиты узловыми швами. Дно желудка фиксировано швами к диафрагме.

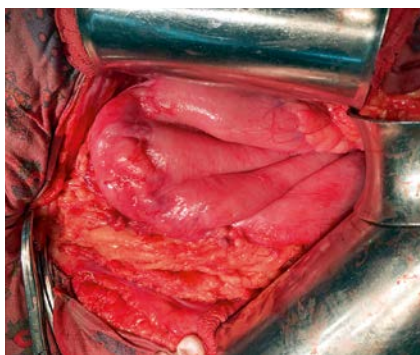


Рисунок 2. Интраоперационная картина деформации желудка.

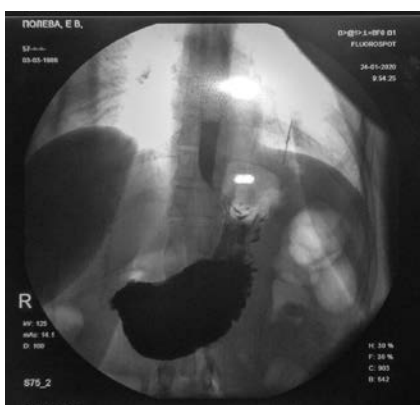


Рисунок 3. Правильное положение желудка после операции.

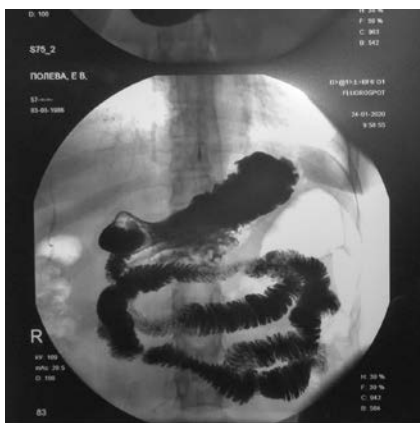


Рисунок 4. Восстановление эвакуационной функции желудка.

Через сутки (16.01.2020) после операции состояние среднетяжелое, обусловлено сроком и объемом оперативного лечения. Жалобы на боль в области шва, тошноту. Рвоты нет. АД 130/80 мм рт. ст., пульс 76 ударов минуту. Дыхание везикулярное, частота дыхания 18 в минуту. Язык влажный, чистый. Живот не вздут, участвует в дыхании. При пальпации не напряжен, болезненный в гипогастрии и в области послеоперационного шва. Повязка сухая. По дренажу 70 мл геморрагического содержимого.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренажная трубка и мочевого катетер удалены 17.01.2020, швы сняты 28.01.2020, заживление первичным натяжением.

24.01.2020 г. проведено контрольное рентгенологическое исследование желудка. Желудок после операции – в правильном положении, его эвакуационная функция восстановлена (рис. 3 и 4). Показатели красной крови нормализовались: эритроциты – $5,94 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 123 г/л, гематокрит – 41,9%. Выписана 28.01.2020 в удовлетворительном состоянии с рекомендациями наблюдения у хирурга и гастроэнтеролога по месту жительства.

Таким образом, наше наблюдение демонстрирует весьма редкую патологию органов пищеварения – приобретенную деформацию желудка – заворот желудка. Врожденные и (или) приобретенные аномалии желудка очень вариабельны. Среди них ЗЖ регистрируется только в 0,5% случаев из всех известных деформаций желудка [3, 4]. Причины образования ЗЖ многообразны. Этому могут способствовать недоразвитие связочного аппарата, спаечный процесс, опухоль желудка, пневматизация кишечника, диафрагмальная грыжа и др. [3]. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) рассматривается как основная причина формирования ЗЖ. При скользящей ГПОД или постоянном нахождении части желудка в грудной полости создаются благоприятные условия для изменения нормального положения желудка. Риск возникновения ЗЖ значительно возрастает при релаксации диафрагмы [4, 8]. В нашем случае наиболее вероятной причиной формирования ЗЖ является ГПОД. Однако мы не исключаем и врожденную предрасположенность. У наблюдаемой пациентки имела место тяжелая умственная отсталость, что не исключает наличия в таких случаях соматической патологии или предрасположенности к ней.

Выделяют два основных варианта ЗЖ. Один представляет собой поворот желудка вокруг продольной оси и называется органоаксиальный; второй – вокруг поперечной оси или мезентериально-аксиальный [4]. Мы наблюдали редкий вариант ЗЖ вокруг поперечной оси – так называемый перевернутый желудок (upside down stomach). Сформировался он также на фоне редкого варианта параэзофагеальной ГПОД, которая составляет 0,4–1,4% всех ГПОД [8].

В клинической симптоматике можно отметить абдоминальный болевой синдром, рвоту и запор, которые ранее не наблюдались. Данные симптомы неспецифичны и могут быть оценены как свойственные симптому ЗЖ только при его верификации. Еще одним из клинических симптомов, по нашему мнению, следует рассматривать техническую невозможность проведения в полном объеме эзофагогастро-дуоденоскопии. В нашем случае это произошло из-за сформировавшейся деформации желудка. В таких случаях в обязательном порядке показана рентгеноскопия желудка, которая позволяет верифицировать ЗЖ.

При постановке диагноза ЗЖ лечение только оперативное, что согласуется с данными других авторов [1, 2].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Список литературы

- Аксельров А. М., Евдокимов В. Н., Связан В. В. Редкий случай заворота желудка у ребенка 9 месяцев на фоне диафрагмальной грыжи. Вопросы практической педиатрии. 2017; 2: 82–84.
- Острый заворот желудка с перфорацией. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25 (3): 173–177.
- Гребенев А. Л. Аномалии развития желудка и двенадцатиперстной кишки. В кн. Василенко В. Х., Гребенев А. Л. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М. Медицина, 1981: 4–14.
- Кургузов О. П. Заворот желудка. Хирургия. 1998; 4: 62–68.
- Земляной В. П., Сигуа Б. В., Данилов А. М. Редкие хирургические заболевания желудка. Учебное пособие. СПб, издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова. 2013.
- Хосанов А. Г., Ганцев Ш. Х., Нигматуллин Р. А. и др. Редкие заболевания в абдоминальной хирургии. Уфа. Издательский дом ООО «Вилан Окслер». 2005.
- Руководство по гастроэнтерологии. Под ред. акад. РАМН Ф. И. Комарова. М.: Медицина, 1995. т. 1.
- Гребенев А. Л., Нечаев В. М. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. В кн.: Руководство по гастроэнтерологии. Под ред. акад. РАМН Ф. И. Комарова, чл.-корр. РАМН Гребенева А. Л., д. м. н. А. А. Шептукина. М. Медицина. 1995; т. 1: 128–167.

Для цитирования: Кривошеев А. Б., Бухгейм С. Л., Хван Л. А., Вардосанидзе В. К., Бобохидзе Д. Н., Черепанов В. Г., Еремеева С. А. Заворот желудка (клинический случай). Медицинский алфавит. 2020; (30): 42–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-42-44>.

For citation: Krivosheev A. B., Bukhgeym S. L., Khvan L. A., Vardosanidze V. K., Bobokhidze D. N., Cherepanov V. G., Eremeeva S. A. Volvulus of stomach (clinical case). Medical alphabet. 2020; (30): 42–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-42-44>.



Оценка состава кишечной микрофлоры у больных с отягощенным аллергоанамнезом после хирургического вмешательства и ее влияние на риск развития антибиотик-ассоциированной диареи

М. С. Турчина, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней
Ж. Е. Анненкова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней
М. В. Букреева, ст. преподаватель кафедры внутренних болезней
Л. Ю. Королева, ст. преподаватель кафедры внутренних болезней
Ю. М. Морозов, д.м.н., зав. кафедрой специализированных хирургических дисциплин, доцент кафедры внутренних болезней
Т. И. Оболенская, к.м.н., доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин

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

Evaluation of intestinal microflora composition in patients with burdened allergic history after surgery and its impact on risk of developing antibiotic-associated diarrhea

M.S. Turchina, J.E. Annenkova, M.V. Bukreeva, L. Yu. Koroleva, Yu.M. Morozov, T.I. Obolenskaya
 Orel State University n.a. I.S. Turgenev, Orel, Russia

Резюме

Одной из наиболее частых побочных реакций на прием антибиотиков является антибиотик-ассоциированная диарея. Как правило, это связано с изменением состава кишечной микрофлоры. Несмотря на частую встречаемость антибиотик-ассоциированной диареи, данная проблема вызывает много вопросов у практикующих врачей, так как недостаточно полно изучены факторы риска ее развития и методы профилактики. Особенно важно это у больных, перенесших оперативные вмешательства, так как сочетание у данного контингента назначения антибактериальных препаратов широкого спектра действия и измененной реактивности организма в большинстве случаев приводит к развитию неблагоприятных последствий.

Ключевые слова: кишечная микробиота, аллергия, хирургические больные, антибиотик-ассоциированная диарея.

Summary

Currently, patients quite often and often uncontrollably take antibacterial drugs, which leads to the development of various complications from many organs and systems. One of the most common adverse reactions to taking antibiotics is antibiotic-associated diarrhea. Moreover, such a pathological condition is due to both the direct effect of the drug, and a change in the composition of the intestinal microflora. Despite the frequent occurrence of antibiotic-associated diarrhea, this problem raises many questions among practitioners, since the risk factors for its development and methods of prevention have not been fully studied. This is especially important in patients who have undergone surgical interventions, since the combination in this contingent of the appointment of broad-spectrum antibacterial drugs and altered body reactivity in most cases leads to the development of adverse effects.

Key words: intestinal microbiota, allergies, surgical patients, antibiotic-associated diarrhea.

Введение

В настоящее время в амбулаторной практике врача-гастроэнтеролога довольно часто встречаются пациенты с антибиотик-ассоциированной диареей. Данному факту способствует широкое назначение антибактериальных препаратов врачами различных специальностей, а также самостоятельный прием антибиотиков больными без назначения специалиста [1, 2].

Основные причины антибиотик-ассоциированной диареи [1, 3]:

- качественное и количественное нарушение кишечной микрофлоры. При этом у большинства больных наблюдается избыточный рост условно патогенной микрофлоры [4, 5];
- непосредственное воздействие антибактериального препарата на перистальтику кишечника (эри-

тромицин, β-лактамы антибиотиков [преимущественно цефалоспорины], клавулановая кислота);

- неполное всасывание некоторых антибиотиков или их метаболитов (цефиксима и цефоперазона), приводящее к осмотической диарее;
- прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника некоторых антибиотиков (неомицина, канамицина, тетрациклинов), что вызывает развитие мальабсорбции и осмотическую диарею;
- избыточный рост условно патогенной микрофлоры, приводящий к нарушению процессов обмена желчных кислот, что нарушает образование мицелл и всасывание жиров и способствует развитию осмотической диареи;
- избыточный рост *Cl. difficile*.

Реже причиной могут быть другие состояния.

В клинической картине антибиотик-ассоциированной диареи отмечается четкая связь расстройств стула с приемом антибактериальных препаратов. Наиболее часто подобные симптомы отмечаются на фоне приема цефалоспоринов, пенициллинов, макролидов. При этом диарея, связанная непосредственно с воздействием препарата на слизистую оболочку и моторику кишки, купируется в течение нескольких дней после его отмены и не требует дополнительной терапии. Диарея, обусловленная нарушениями кишечной микрофлоры, сохраняется и после отмены антибиотиков [3, 4].

Особую группу пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей представляют пациенты, перенесшие хирургиче-

ские вмешательства. В большинстве случаев при ведении послеоперационного периода врачами-хирургами назначаются антибиотики широкого спектра действия без прикрытия препаратами, профилактирующими развитие ААД и способствующими сохранению собственной микрофлоры. Все это приводит к нарушению состава собственной микробиоты [8, 9]. В раннем послеоперационном периоде у таких пациентов нередко развивается антибиотик-ассоциированная диарея или псевдомембранозный колит [4, 9]. В дальнейшем длительные и стойкие нарушения кишечного микробиома приводят к развитию многих патологических состояний – метаболическому синдрому, хроническим заболеваниям органов ЖКТ, аутоиммунной и аллергологической патологии, поведенческим расстройствам и психопатологическим отклонениям, оппортунистическим инфекциям и т.д. [10].

В связи с этим важной проблемой является выявление факторов риска, способствующих нарушению качественного и количественного составов кишечной микробиоты у послеоперационных больных и оптимальных путей ее коррекции. Одними из вероятных факторов риска возникновения качественных и количественных отклонений микробиоты у хирургических больных могут служить отягощенный аллергоанамнез и склонность к пищевой аллергии [11, 12].

Материалы и методы

В процессе исследования была проведена оценка качественного и количественного составов кишечной микрофлоры у больных, находившихся на стационарном лечении в отделении хирургии и перенесших плановые оперативные вмешательства. В исследование были включены 156 больных, средний возраст которых составил $45,0 \pm 3,1$ года. Из них 62% мужчин и 38% женщин.

В исследование не включались пациенты, которым были проведены оперативные вмешательства по экстренным показаниям, так как развитие острой воспалительной реакции в данном случае требовало немедленного назначения антибактериальной терапии и не представлялось возможным изучить состав кишечной микрофлоры до начала терапии. Кроме того, из исследования исключались пациен-

ты, получавшие антибактериальную терапию, а также про- и пребиотики в течение 6 месяцев, предшествующих оперативному вмешательству.

Оценка состава кишечной микробиоты проводилась при помощи бактериологического исследования кала. Анализ проводился дважды: до оперативного вмешательства и после окончания курса послеоперационной антибиотикотерапии.

Всем пациентам после проведения операции назначались антибактериальные препараты широкого спектра действия (цефалоспорины – 44% больных, пенициллины – 28% больных, фторхинолоны – 28% больных).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации.

Результаты исследования и их обсуждение

Всем пациентам, включенным в исследование, проводились плановые оперативные вмешательства на органах брюшной полости: грыжесечение (55%), лапароскопическая холецистэктомия (45%).

Нарушение качественного и количественного составов микрофлоры развивается практически у всех хирургических больных после назначения курса антибактериальной терапии. Несмотря на это, курсы пробиотиков во время нахождения в стационаре назначаются крайне редко. Из 156 обследуемых пробиотики после окончания курса антибактериальной терапии назначались только в 24% (35 пациентов) случаев. После выписки рекомендации по приему пробиотиков были даны 82% (128 пациентов) больных. Контроль за приемом препаратов в таких случаях обычно не осуществляется, что способствует снижению комплаенса пациентов.

Дополнительным фактором, способствующим нарушению состава микрофлоры у хирургических больных после перенесенного оперативного вмешательства, может служить наличие гиперреактивности организма при наличии аллергических реакций в анамнезе. При поступлении пациентов в хирургических стационар проводилась оценка аллергоанамнеза: у 14% (22 пациента) отмечалась лекарственная аллергия в анамнезе, 12%

(19 пациентов) имели проявления пищевой аллергии в анамнезе, 8% (12 пациентов) больных страдали аллергической бронхиальной астмой, наличие сочетанной аллергопатологии отмечалось у 6% (9 больных). В дальнейшем группа пациентов с отягощенным аллергоанамнезом составила основную группу исследования ($n = 62$), а пациенты, не имеющие хронических аллергозаболеваний и клинических проявлений аллергии в анамнезе, – группу контроля ($n = 94$).

Хотелось бы отметить, что врачами-хирургами уделяется недостаточное внимание больным с пищевой аллергией. При сборе анамнеза уточняется наличие сопутствующих заболеваний, в том числе и аллергопатологии; лекарственный аллергологический анамнез до операции был собран у 95% больных, в то время как наличие аллергии на пищевые продукты не уточнялись врачом-хирургом ни у одного больного.

При анализе качественного и количественного составов микробиоты у хирургических больных было проведено сравнение результатов у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом (группа 1) и не имевших клинических проявлений аллергических реакций в прошлом (группа 2) до оперативного лечения и в послеоперационном периоде после окончания приема антибактериальных препаратов (табл. 1).

Оценка полученных данных показала, что при наличии аллергических проявлений в анамнезе у пациентов достоверно чаще имелись качественные и количественные нарушения кишечной микробиоты до оперативного лечения и последующего назначения курса антибактериальной терапии. Кроме того, в динамике у этой группы пациентов также достоверно чаще отмечалось ухудшение качественного состава кишечной микробиоты после антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

При оценке клинических проявлений расстройств ЖКТ в послеоперационном периоде было выявлено достоверно более частое нарушение стула по типу диареи (5-й и 6-й типы по Бристольской шкале) в группе пациентов с отягощенным аллергоанамнезом (45%) по сравнению с группой контроля (19%) ($p < 0,05$) (см. рис.).

Таблица 1

Сравнение качественного и количественного составов кишечной микрофлоры у хирургических больных

Качественные и количественные изменения кишечной микрофлоры	До операции		Послеоперационный период	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
Нормальный состав микрофлоры	27 (43,6)*	64 (68,1)*	0 (0)*	2 (2,1)*
Недостаточный рост лакто- и бифидобактерий при нормальном росте условно патогенной микрофлоры	19 (30,7)**	24 (25,6)**	24 (38,7)**	42 (44,7)**
Избыточный рост эшерихий	8 (12,9)*	4 (4,3)*	21 (33,9)*	28 (29,8)*
Избыточный рост цитробактера	1 (1,6)	0 (0)*	1 (1,6)	5 (5,3)*
Избыточный рост клостридий	3 (4,8)**	1 (1,0)**	6 (9,7)**	5 (5,3)**
Избыточный рост микроорганизмов рода Протея	2 (3,2)	1 (1,0)	2 (3,2)	1 (1,0)
Избыточный рост нескольких групп условно патогенной микрофлоры	2 (3,2)**	0 (0)**	8 (12,9)**	11 (11,8)**
Итого	62 (100%)	94 (100%)	62 (100%)	94 (100%)

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$.

При более детальной оценке клинических проявлений расстройств ЖКТ в раннем послеоперационном периоде можно отметить, что у пациентов из основной группы диарея отмечалась не только чаще, но и была более выраженной, чем в группе контроля, что значительно снижает качество жизни пациентов.

В среднем расстройства стула отмечались на протяжении $6,1 \pm 0,8$ дня в группе 1 и $4,3 \pm 0,9$ – в группе 2 ($p < 0,05$).

Заключение

Наличие отягощенного аллергоанамнеза может способствовать нарушению качественного и количественного составов кишечной микрофлоры у пациентов, перенесших оперативное лечение, за счет развития в слизистой оболочке ЖКТ субклинического воспаления.

При сравнении течения послеоперационного периода у пациентов, перенесших плановые оперативные вмешательства, можно отметить, что в случае отягощенного аллергоанамнеза достоверно чаще отмечалось развитие диареи, при этом ее выраженность и длительность были несколько выше, чем в группе контроля.

Врачами-хирургами зачастую не совсем качественно производится сбор аллергоанамнеза, не уделяется должного внимания наличию пищевой аллергии в анамнезе, в то время как это может способствовать развитию нарушений кишечной микрофлоры в послеоперационном периоде.

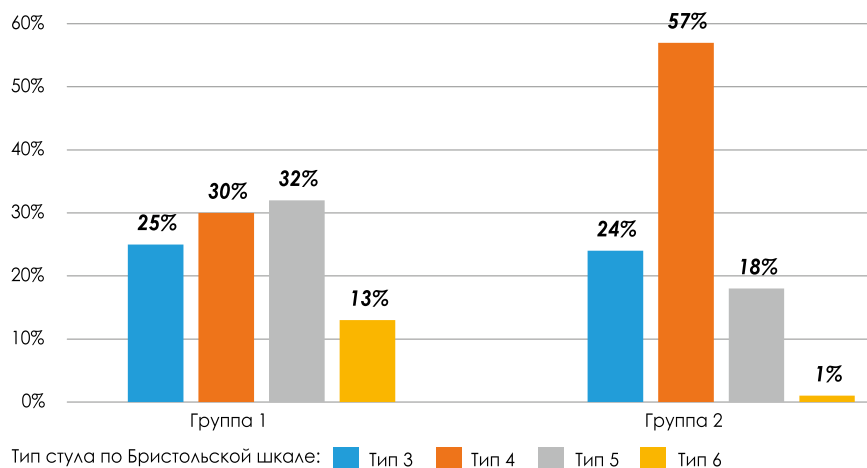


Рисунок. Оценка нарушений стула в раннем послеоперационном периоде после курса антибиотикотерапии.

При лечении больных в хирургическом стационаре практически никогда на фоне антибактериальной терапии не назначаются препараты, корригирующие кишечную микрофлору, лишь при выписке таким пациентам даются рекомендации, зачастую без учета качественного состава препаратов. Данные обстоятельства приводят к более длительному течению диареи и значительному снижению качества жизни больных.

Список литературы

1. Косюра С.Д., Ильченко Л.Ю., Пожарицкая Е.И., Мерзликина Н.Н. Антибиотик-ассоциированная диарея. // *Лечебное дело*. 2015. № 1. С. 131–134.
2. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Антибиотики как модуляторы кишечной микрофлоры: между добром и злом. // *РМЖ*. 2018. № 11. С. 131–136.
3. Плоскирева А.А., Горелов А.В., Голден Л.Б. Антибиотик-ассоциированная диарея: патогенетические аспекты терапии и профилактики. // *РМЖ*. 2017. № 19. С. 1381–1384.
4. Белоусова Е.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и антибиотик-ассоциированные колиты. // *Альманах клинической медицины*. 2014. № 33. С. 39–46.
5. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы,

профилактика и терапия. // *Архив внутренней медицины*. 2013. Том 2, № 10. С. 34–42. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.1.54.

6. Николаева И.В., Шестакова И.В., Муртазина Г.Х. Современные стратегии диагностики и лечения *Clostridium difficile*-инфекции (обзор литературы). // *Acta Biomedica Scientifica*. 2018. Том 3, № 1. С. 46–53.
7. Хавкин А.И. Антибиотик-ассоциированная диарея: возможности применения пробиотиков. // *Трудный пациент*. 2018. Том 16, № 1–2. С. 48–52.
8. Кранин Д.Л., Фёдорова Н.И., Казаков С.П., Назаров Д.А. Диагностика и профилактика дисбактериоза кишечника при хирургическом лечении ишемической болезни сердца. // *Архив внутренней медицины*. 2014. Том 1, № 15. С. 15–18.
9. Фёдорова Н.И., Кранин Д.Л., Фёдорова А.Ю., Назаров Д.А. Влияние послеоперационного дисбактериоза на качество жизни больных, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда. // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2015. Том 3, № 10. С. 40–52.
10. Лифшиц К., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Влияние кишечного микробиома в норме и при патологии. // *Медицинский совет*. 2017. № 1. С. 155–159. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-155-159.
11. Пахольчук О.П. Клинические особенности пищевой аллергии у детей на фоне синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки. // *Современная педиатрия*. 2015. Том 5, № 69. С. 107–110. DOI: 10.15574/SP.2015.69.107.
12. Турчина М.С., Королева Л.Ю., Букреева М.В., Ерофеева М.В., Борзова Д.В. Взаимосвязь пищевой аллергии и состава кишечной микрофлоры при синдроме раздраженной толстой кишки. // *Медицинский алфавит*. 2019. Том 13, № 338. С. 39–42. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-39-42.

Для цитирования: Турчина М.С., Анненкова Ж.Е., Букреева М.В., Королева Л.Ю., Морозов Ю.М., Оболенская Т.И. Оценка состава кишечной микрофлоры у больных с отягощенным аллергоанамнезом после хирургического вмешательства и ее влияние на риск развития антибиотик-ассоциированной диареи. *Медицинский алфавит*. 2020;(30): 45–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-45-47>.

For citation: Turchina M.S., Annenkova J.E., Bukreeva M.V., Koroleva L.Yu., Morozov Yu.M., Obolenskaya T.I. Evaluation of intestinal microflora composition in patients with burdened allergic history after surgery and its impact on risk of developing antibiotic-associated diarrhea. *Medical alphabet*. 2020; (30): 45–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-45-47>.

Эффективность и безопасность аутопробиотической терапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа

В. И. Симаненков, д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии¹
Н. В. Бакулина, д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии¹
С. В. Тихонов, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии¹
Е. И. Ермоленко, д.м.н., проф.², проф. кафедры медицинской микробиологии¹
В. Д. Декканова, ст. лаборант¹
М. П. Котылева, научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии²
Н. С. Лавренова, научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии²
Л. С. Воропаева, аспирант, лаборант-исследователь отдела молекулярной микробиологии²
М. Д. Коржева, ассистент кафедры внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии¹
А. Н. Суворов, д.м.н., проф.^{2,3}, член-корр. РАН
А. Н. Цапиева, научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии²

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

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Efficacy and safety of autoprobiotic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus

V. I. Simanenkov, N. V. Bakulina, S. V. Tikhonov, E. I. Ermolenko, V. D. Dekkanova, M. P. Kotyleva, N. S. Lavrenova, L. S. Voropaeva, M. D. Korzheva, A. N. Suvorov, A. N. Tsapieva

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg State University; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В оригинальной статье приводятся результаты исследования с участием 12 пациентов с СД 2 типа, которым проводилась 14-дневная терапия промышленным пробиотиком, содержащим штаммы *E. faecium* L3, или аутопробиотической закваской на основе собственных энтерококков пациента. Терапия промышленным штаммом *E. faecium* L3 и аутопробиотиком на основе аутоштамма *E. faecium* характеризовалась примерно одинаковым влиянием на выраженность гастроэнтерологических жалоб и количественно-качественные характеристики кишечной микробиоты. В группе пациентов, получающих аутоштамм *E. faecium*, отмечалось достоверное снижение уровня С-реактивного белка.

Ключевые слова: аутопробиотическая терапия, аутопробиотики, пробиотики, дисбиоз, дисбактериоз, сахарный диабет второго типа, ожирение, *E. faecium*, *E. faecium* L3.

Summary

The original article presents the results of a study in which 12 patients with DM type 2 received 14-day therapy with an industrial probiotic (*E. faecium* L3 strains) or autoprobiotic (patient's own *E. faecium*). Therapy with the industrial probiotic and autoprobiotic had approximately the same effect on the severity of gastroenterological complaints and the quantitative/qualitative characteristics of the intestinal microbiota. In the group of *E. faecium* autostrain, there was a significant decrease of C-reactive protein.

Key words: autoprobiotic therapy, autoprobiotics, probiotics, dysbiosis, type 2 diabetes mellitus, obesity, *E. faecium*, *E. faecium* L3.

Введение

В XXI веке человечество столкнулось с пандемией неинфекционных заболеваний – ожирением и сахарным диабетом второго типа (СД 2 типа). Для обозначения данной проблемы в медицинской литературе нередко используется термин *diabesity* (англ. diabetes – диабет и obesity – ожирение) [1].

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что частота встречаемости ожирения с 1975 по 2014 год утроилась. В 2014 году морбидное ожирение диагностировалось у 2,3% мужчин и 5,0% женщин. По прогнозу Всемирной организации

здравоохранения (ВОЗ), к 2025 году 6% мужчин и 9% женщин будут страдать данным вариантом ожирения [2].

Схожие тенденции роста заболеваемости отмечаются и для СД 2 типа. К 2030 году распространенность преддиабета составит 8%, СД 2 типа – 10%, таким образом, около 20% населения будут иметь нарушение углеводного обмена [3].

В российском эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ было продемонстрировано, что индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² имеют около 30% населения, СД 2 типа стра-

дают 4,6% россиян [4]. По данным масштабного отечественного исследования NATION, СД 2 типа диагностируется лишь 54% пациентов с данным заболеванием, таким образом, реальная распространенность СД 2 типа в РФ находится на уровне 6% [5].

Наиболее значимыми последствиями ожирения и СД 2 типа являются возникающие системные сосудистые осложнения – поражение сосудов печени, магистральных сосудов сердца и головного мозга, приводящее к развитию инфарктов и инсультов, инвалидизации и преждевременной смертности пациентов [6].

Классический подход к терапии данных заболеваний включает использование немедикаментозных методов (диетотерапия, интенсификация физической активности, психотерапия), фармакотерапию и бариатрическую метаболическую хирургию.

Основной целью лечения пациентов с ожирением является снижение веса и коррекция имеющихся метаболических нарушений. Эффективность подходов по лечению ожирения не является одинаковой. Диетотерапия и изменение образа жизни позволяют снизить вес на 3–8%, дополнительное использование фармакологических препаратов – на 10–12%, хирургические методы лечения – на 30–35% [7]. Стабильное снижение избыточного веса пациента на 3–5% благоприятно влияет на обмен глюкозы и улучшает течение СД 2 типа [6].

На территории Российской Федерации одобрено применение лишь трех лекарственных препаратов для лечения ожирения: ингибитора липаз в желудочно-кишечном тракте (орлистат), агониста рецепторов к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1), (лираглутид) и препарата центрального действия (сIBUTРАМИН). Даже в случае эффективной терапии данными лекарственными средствами у пациентов имеется высокий риск рикошетного набора веса и нарастания метаболических нарушений.

Для лечения пациентов с СД 2 типа используются следующие фармакологические агенты: препараты сульфонил мочевины, глиниды, бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы α -глюкозидаз, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера второго типа и инсулины [6]. Перечисленные классы лекарственных препаратов имеют неодинаковую эффективность, на фоне их применения потенциально могут развиваться различные нежелательные лекарственные реакции.

Бариатрические хирургические вмешательства приводят к выраженному снижению веса у пациентов с морбидным ожирением, в ряде си-

туаций вызывая ремиссию СД 2 типа. В соответствии с современными рекомендациями бариатрическое хирургическое вмешательство может применяться у пациентов с ИМТ выше 40 кг/м², у пациентов с ИМТ 30–35 кг/м² и ассоциированными с ожирением заболеваниями, у пациентов с ИМТ 30–35 кг/м² и тяжелым течением СД 2 типа. Ограничения более активного использования данного метода лечения у пациентов с ожирением и СД 2 типа связаны с высокой стоимостью и риском развития осложнений. Так, у пациентов, перенесших оперативные вмешательства с шунтирующим компонентом, имеются риски развития мальабсорбции, витаминно-белковой недостаточности, что требует пожизненного сопровождения таких больных [5].

Влияние микробиоты на течение СД 2 типа и ожирения

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), печень и поджелудочная железа оказывают значимое влияние на пищевое поведение человека, а также на процессы, происходящие в жировой ткани за счет регулирования потока нутриентов, бактериальных метаболитов, желчных кислот и кишечных гормонов, в частности инкретинов. Важную регулируемую роль в этих процессах играет микробиота ЖКТ [8]. Длительная параллельная эволюция человека и его микробиоты способствовала созданию согласованной симбиотической системы, участвующей в реализации множества физиологических функций, таких как энергетический обмен, метаболическая сигнализация, функционирование иммунной системы и регулирование работы кишечника [9].

Результаты многочисленных доклинических и клинических исследований продемонстрировали связь между качественными и количественными характеристиками микробиоты и ожирением, метаболическим синдромом, СД 2 типа [10–13]. В развитии инсулинорезистентности важную роль играет повышение сывороточной концентрации аминокислот с разветвленной боковой

цепью, наблюдающееся при пролиферации бактерий *Prevotella copri* и *Bacteroides vulgatus* в кишечнике [5]. У пациентов с преддиабетом и СД 2 типа отмечается снижение концентрации бутират-продуцирующих бактерий, а также концентрации грамотрицательной анаэробной бактерии *Akkermansia muciniphila*. В работе M. Yassour *et al.* было продемонстрировано, что снижение *Akkermansia muciniphila* возникает в преддверии СД 2 типа [14]. *Akkermansia muciniphila* потенциально обладает протективным действием в плане развития метаболических нарушений при ожирении. Повышенные концентрации данной бактерии отмечаются у людей с избыточным весом и ожирением, имеющих метаболически здоровый фенотип, по сравнению с пациентами, имеющими какие-либо метаболические расстройства, в частности СД 2 типа. Высокие кишечные концентрации *Akkermansia muciniphila* ассоциированы с более выраженной эффективностью диетотерапии в плане снижения веса и улучшением гомеостаза глюкозы [15].

В ряде работ продемонстрировано, что сахароснижающие препараты, в частности метформин, оказывают благоприятное влияние на состав кишечной микрофлоры, что может рассматриваться в качестве потенциального механизма действия данной молекулы при сахарном диабете [16].

Потенциальные механизмы влияния кишечной микробиоты на течение ожирения, инсулинорезистентности и СД 2 типа представлены в *таблице 1*.

Кишечная микробиота влияет на течение ожирения, инсулинорезистентности и СД 2 типа за счет следующих механизмов:

1. получение дополнительной энергии из неперевариваемых пищевых волокон;
2. изменение гормональной активности ЖКТ, в частности снижение синтеза и продукции пептида-YY и ГПП-1;
3. изменение активности цАМФ-зависимой протеинкиназы и индуцированного натошак фактора адипоцитов (FIAF, fasting induced

Таблица 1
Эффективность пробиотической терапии у пациентов с ожирением и СД 2 типа, по результатам метаанализа Н. Koutnikova et al. 2019 года [17]

Влияние на вес	
Пациенты с нормальным весом	Нет достоверного влияния
Пациенты с избыточным весом	Снижение массы тела на 0,94 кг Снижение индекса массы тела на 0,55 кг/м ² Снижение окружности талии на -1,31 см Снижение площади висцеральной жировой ткани на 6,30 см ²
Пациенты с ожирением	Нет достоверного влияния
Влияние на обмен глюкозы	
Здоровые	Нет достоверного влияния
Предиабет	Нет достоверного влияния
СД 2 типа	Снижение тощачковой глюкозы на -0,66 ммоль/л Снижение гликированного гемоглобина на -0,28% Снижение инсулина на -1,66 мЕд/л

adipose factor), ответственных за окисление свободных жирных кислот;

4. негативное влияние на плотные контакты слизистой ЖКТ, что обуславливает повышение проницаемости слизистой;
5. поступление эндотоксинов, в частности липополисахарида, в системный кровоток с последующими развитием эндотелиальной дисфункции и системного воспаления;
6. функциональные и структурные изменения печеночной ткани (жировая дистрофия), сопровождающиеся уменьшением детоксикационного потенциала печени, стимуляцией глюконеогенеза и синтеза холестерина;
7. изменение пула желчных кислот, оказывающих в норме регуляторное влияние на пищевое поведение и метаболические процессы в организме посредством взаимодействия с FXR и TGR-5 – рецепторами.

Эффективность и безопасность пробиотиков у пациентов с ожирением и СД 2 типа

Учитывая недостаточность эффективных и безопасных терапевтических стратегий, коррекция микробиоты может стать новым подходом лечения ожирения, СД 2 типа и других метаболических расстройств.

На лабораторных животных были продемонстрированы эффективность

и безопасность ряда пробиотических агентов. Штаммы *Akkermansia muciniphila* благоприятно влияли на метаболизм глюкозы у лабораторных животных [5]. Генетически модифицированная бактерия *Lactococcus lactis*, продуцирующая ГПП-1, продемонстрировала эффективность и безопасность в доклинических исследованиях.

Эффективность и безопасность терапии пробиотиками активно изучаются и в клинических исследованиях.

В базе данных Medline имеется около 100 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и 16 метаанализов, посвященных изучению эффективности и безопасности пробиотической терапии у пациентов с ожирением, и 92 РКИ и 41 метаанализ, посвященные применению пробиотиков при СД 2 типа.

В метаанализе L. Caifeng et al. оценивалось влияние различных пробиотических штаммов на течение СД 2 типа. В анализ было включено 12 РКИ, проведенных в 2012–2016 годы. В проведенном метаанализе было продемонстрировано достоверное влияние пробиотических штаммов *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5 на уровень тощачковой глюкозы у пациентов с СД 2 типа.

В метаанализе Н. Koutnikova et al. 2019 года, включившем около ста РКИ с общим количеством пациентов более 6 тысяч, оценивалась эффективность различных пробиотических штаммов

и их комбинаций у пациентов с избыточным весом, ожирением, преддиабетом и СД 2 типа [17].

Результаты метаанализа Koutnikova H. et al. от 2019 года представлены в таблице 1.

Продemonстрированные в работе Н. Koutnikova et al. эффекты в большей степени наблюдались при использовании комбинированных препаратов, содержащих несколько пробиотических штаммов. Наибольшая эффективность отмечалась при использовании штаммов *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii*.

Недостаточная и непродолжительная эффективность пробиотиков может быть связана с тем, что промышленные штаммы являются чужеродными для экологической системы кишечника, что мешает реализации их терапевтического потенциала и обуславливает их транзитное нахождение в организме человека.

Учитывая описанные недостатки промышленных пробиотических штаммов, видится целесообразным исследование эффективности и безопасности аутопробиотической терапии у пациентов с ожирением и СД 2 типа.

Медицинская технология «аутопробиотическая терапия» является методом коррекции дисбиотических расстройств путем перорального приема средства, содержащего культуру кишечных аутоштаммов. Применение аутобактерий позволяет персонализировать пробиотическую терапию, что способствует повышению ее эффективности и безопасности ввиду иммунологической толерантности к собственным бактериям и большей адаптации индигенных представителей микробиоты к условиям существования в организме хозяина.

Метод аутопробиотической поддержки является запатентованным подходом профилактики и лечения дисбиотических расстройств и различных заболеваний. В последние годы сотрудниками ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» и ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» были проведены исследования, про-

Динамика лабораторных биохимических показателей участников исследования из группы аутопробиотической терапии

Биохимические показатели	До начала терапии	Через 14 дней после окончания терапии	Достоверность
АЛТ	19,0 ± 4,5	16,1 ± 6,0	p > 0,05
АСТ	20,1 ± 4,3	19,6 ± 4,1	p > 0,05
ЩФ	57,8 ± 24,2	59,5 ± 22,2	p > 0,05
ГТПП	27,6 ± 5,2	34,8 ± 6,9	p > 0,05
Общий билирубин	8,8 ± 3,3	8,51 ± 4,70	p > 0,05
Прямой билирубин	2,8 ± 0,6	2,6 ± 0,9	p > 0,05
Альбумин	44,5 ± 11,7	45,3 ± 13,0	p > 0,05
Глюкоза	7,2 ± 1,3	7,3 ± 1,6	p > 0,05
Инсулин	11,2 ± 3,1	10,3 ± 2,7	p > 0,05
ЛДГ	185,16 ± 37,00	159,0 ± 41,1	p > 0,05
ТГ	3,4 ± 0,7	3,5 ± 0,5	p > 0,05
Общий холестерин	6,7 ± 1,2	6,69 ± 1,50	p > 0,05
ЛПНП	4,4 ± 0,7	4,4 ± 0,8	p > 0,05
ЛПВП	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4	p > 0,05
СРБ	2,61 ± 0,6	2,15 ± 0,4	p < 0,05

демонстрировавшие эффективность аутопробиотической терапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК), постинфекционным СРК, внебольничной пневмонией, воспалительными заболеваниями кишечника, заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori* [18].

Материалы и методы

В пилотном исследовании приняты участие 12 пациентов (10 женщин и 2 мужчин) среднего возраста (52 ± 4,7 года) с СД 2 типа, которым проводилась терапия аутопробиотической закваской на основе собственных энтерококков по 50 мл 8,5 Ig колониеобразующих единиц на 1 мл два раза в день курсом 14 дней.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 45 до 60 лет;
- окружность талии (ОТ) ≥ 80 см для женщин и ≥ 94 см для мужчин;
- дислипидемия, стабильная терапия статинами не менее 3 месяцев до включения в исследование;
- гипертоническая болезнь, стабильная антигипертензивная терапия не менее 3 месяцев до включения в исследование;
- СД 2 типа на фоне диетотерапии или стабильной терапии метформином на протяжении 3 месяцев.

Критерии невключения в исследование:

- сахарный диабет первого типа;
- прием сахароснижающих препаратов, кроме метформина, на момент начала исследования;
- неконтролируемая артериальная гипертензия, требующая коррекции антигипертензивной терапии, на момент включения в исследование;
- дислипидемия, требующая коррекции гиполипидемической терапии, на момент начала исследования;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе ИМ в анамнезе;
- нарушения ритма и проводимости, требующие медикаментозной коррекции;

- хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса.

На этапе включения в исследование у всех пациентов были получены образцы стула, которые использовались для изучения микробиоценоза кишечника методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией результатов амплификации в режиме реального времени. У больных группы вмешательства из первого образца фекалий выделялись аутоштаммы энтерококков для приготовления закваски.

После отбора индивидуальных колоний на селективных питательных средах получили чистую бактериальную культуру *E. faecium*, из которой была выделена ДНК, осуществлена ПЦР с целью точного определения вида микроорганизма и выявления генетических детерминант патогенности. Штаммы с наличием генов детерминант патогенности были отбракованы. Отобранные индивидуальные штаммы *E. faecium* были использованы для приготовления персонализированного продукта, предназначенного для восстановления и (или) поддержания индивидуального микробиоценоза.

Персонализированные штаммы энтерококка также были помещены в криогенный депозитариум, что обеспечило возможность повторного приготовления аутопробиотической закваски в будущем и проведения дополнительного курса терапии.

Аутопробиотическая терапия и терапия промышленным штаммом *Enterococcus faecium* L3 осуществлялись на протяжении 14 дней.

Полимеразная цепная реакция образца стула в режиме реального времени осуществлялась на этапе включения пациентов в исследование и через 2 недели после окончания пробиотической или аутопробиотической терапии с целью изучения динамики изменения кишечной микробиоты.

ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентно-мечеными зондами Taqman проводилась на приборе Bio-Rad с использованием наборов реагентов «Колонофлор-16» («Альфалаб», Россия). Данная методика позволяет выявить и количественно оценить облигатных и условно патогенных представителей микробиоты: *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecali-*

Количественная оценка состава микробиоты кишечника у пациентов с СД 2 типа до и после курса аутопробиотической терапии

Пациент	Общая бактериальная масса	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Bifidobacterium</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> group	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	<i>Enterobacter</i> spp <i>Citrobacter</i> spp.
Группа аутопробиотической терапии до лечения									
№ 1	6×10^{11}	$< 10^5$	2×10^9	8×10^6	2×10^{11}	1×10^9	5×10^5	2×10^7	7×10^7
№ 2	5×10^9	$< 10^5$	9×10^8	1×10^9	1×10^{14}	4×10^7	0	3×10^9	0
№ 3	6×10^{11}	$< 10^5$	2×10^8	1×10^8	6×10^{11}	6×10^8	0	7×10^7	0
№ 4	6×10^{13}	$< 10^5$	1×10^9	2×10^8	1×10^{13}	4×10^9	0	3×10^8	2×10^7
№ 5	5×10^{12}	$< 10^5$	2×10^{10}	1×10^9	5×10^{12}	6×10^{11}	0	0	0
№ 6	1×10^{13}	$< 10^5$	3×10^9	6×10^7	2×10^{12}	1×10^{10}	0	6×10^9	2×10^7
Группа аутопробиотической терапии после лечения									
№ 1	6×10^9	$< 10^5$	1×10^9	7×10^6	2×10^{11}	8×10^8	0	5×10^6	0
№ 2	2×10^9	$< 10^5$	2×10^8	4×10^8	2×10^9	1×10^7	0	1×10^8	0
№ 3	1×10^9	$< 10^5$	2×10^8	3×10^6	1×10^9	6×10^7	0	8×10^6	0
№ 4	4×10^7	$< 10^5$	2×10^7	4×10^6	2×10^9	1×10^9	0	3×10^6	1×10^7
№ 5	5×10^9	$< 10^5$	1×10^{10}	1×10^8	1×10^9	4×10^9	0	1×10^9	0
№ 6	5×10^{10}	$< 10^5$	2×10^9	6×10^7	2×10^9	2×10^8	0	2×10^8	2×10^7
Достоверность	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

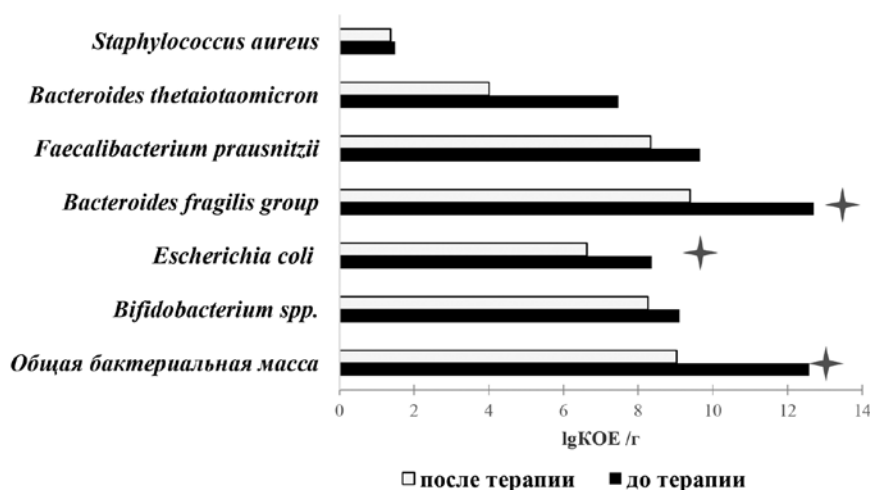


Рисунок. Влияние аутопробиотической терапии на микробиоценоз кишечника больных с СД 2 типа. Примечание: * – достоверные отличия; $p < 0,05$.

bacterium prausnitzii, *Proteus mirabilis/vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp., *Clostridioides difficile*, *Clostridium perfringens*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., а так же общее количество бактерий.

С целью оценки влияния проводимой терапии на метаболические процессы в организме до назначения и через 14 дней после окончания курса

лечения у пациентов забиралась кровь для проведения биохимического исследования с целью определения концентрации аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутаминтранспептидазы (ГГТ), фракций билирубина, альбумина, глюкозы, инсулина, лактата дегидрогеназы (ЛДГ), триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов

низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), С-реактивного белка (СРБ).

Для оценки выраженности основных гастроэнтерологических жалоб использовались 4-балльные аналоговые шкалы: 0 – отсутствие симптома, 1 – симптом слабой интенсивности, 2 – симптом средней интенсивности, 3 – симптом выраженной интенсивности, 4 – крайне сильная, нестерпимая симптоматика.

Полученные результаты

Аутопробиотическая терапия хорошо переносилась, нежелательные лекарственные реакции у участников исследования не возникали.

На фоне проводимого лечения у пациентов из группы вмешательства достоверно снижалась выраженность метеоризма с 2,6 до 1,5 балла, увеличивалась частота стула с 1,2 до 1,7 раза в сутки.

Динамика лабораторных биохимических показателей пациентов, получивших аутопробиотическую терапию, представлена в таблице 2.

После проведенной терапии достоверное снижение концентрации

СРБ отмечалось в группе аутопробиотической терапии, изменения других показателей в обеих группах были недостоверны, что может быть связано с малым количеством наблюдений.

Количественная оценка состава микробиоты кишечника у пациентов с СД 2 типа до и после 14-дневного курса аутопробиотической терапии, оцениваемая при помощи ПЦР в режиме реального времени, представлена в *таблице 3* и на *рисунке*.

В группе промышленного пробиотика *Enterococcus faecium* L3 также отмечалось достоверное уменьшение общей бактериальной нагрузки, достоверное уменьшение концентрации *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis* group.

Заключение

В проведенном исследовании терапия промышленным штаммом *E. faecium* L3 и аутопробиотиком на основе аутоштамма *E. faecium* характеризовалась примерно одинаковой эффективностью.

Препараты в равной степени уменьшали выраженность метеоризма и увеличивали частоту стула, кроме того, обладали схожим влиянием на кишечную микробиоту. Так, в группе вмешательства и в контрольной группе отмечалось достоверное снижение общей бактериальной массы, *E. coli* и *Bacteroides fragilis* group.

Достоверного влияния проводимого лечения на большинство биохимических показателей у пациентов выявлено не было, однако отмечалось статистически значимое снижение СРБ.

На основании полученных данных складывается впечатление о позитивном влиянии аутопробиотической терапии на выраженность гастроэнтерологических жалоб у пациентов с СД 2 типа. Отсутствие достоверной положительной динамики по большинству лабораторных биохимических показателей может быть связано с малым размером выборки и непродолжительным периодом лечения. При этом выявленное уменьшение концентрации СРБ у пациентов после аутопробиотической

терапии, достоверное снижение титра условно патогенных бактерий в образцах стула может свидетельствовать о потенциальном благоприятном влиянии аутопробиотической терапии на течение СД 2 типа. Коррекции микробиоты кишечника может обуславливать уменьшение выраженности системного воспаления, маркером которого является СРБ, что впоследствии потенциально может приводить к уменьшению инсулинорезистентности и улучшению метаболизма глюкозы.

СД 2 типа является крайне распространенным заболеванием со сложным патогенезом. Уменьшение продолжительности жизни и снижение ее качества, большой процент инвалидизации больных СД 2 типа актуализируют поиск новых путей профилактики и комплексной терапии. Коррекция микробиоты кишечника может стать эффективным подходом лечения, поскольку дисбиоз является не только фоном, предрасполагающим к развитию СД 2 типа, но и пусковым, а также модифицирующим течение заболевания фактором.

Потенциально эффективными подходами к нормализации гомеостаза глюкозы посредством влияния на кишечный микробиом могут являться: разработка персонализированного питания; поиск «идеального» пробиотического штамма или их комбинаций; использование генетически модифицированных бактерий, продуцирующих вещества, регулирующие пищевое поведение и метаболизм глюкозы; изобретение способов доставки пропионата и метформина в проксимальный отдел толстой кишки; фекальная трансплантация.

Повторяющиеся курсы аутопробиотической терапии могут стать новым эффективным подходом к терапии СД 2 типа и его осложнений, что требует дальнейшего изучения эффективности и безопасности данного терапевтического воздействия. Бесспорным преимуществом аутопробиотической терапии являются ее безопасность и возможность введения аутопробиотиков более короткими курсами.

Список литературы

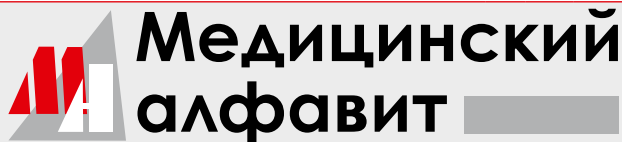
1. Sanjay K. Diabetes. J Pak Med Assoc. 2013. N63 (4). P. 532.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet. 2016. N387 (10026). P. 1377–1396.
3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019. P. 157–107843.
4. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. N6 (13). С. 4–11.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018. N15. P. 53–70.
6. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2019. Russian Journal of Cardiology. 2020. N25 (4). P. 1–3839. (In Russ.)
7. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. JAMA. 2013. N310 (22). P. 2416–2425.
8. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. JAMA. 2013. N310 (22). P. 2416–2425.
9. Brunkwall L, Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities. Diabetologia. 2017. N60 (6). P. 943–951.
10. Ley R.E., Turnbaugh P., Klein S., et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006. N444. P. 1022–3.
11. Turnbaugh P. J., Hamady M., Yatsunenko T., et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature. 2009. N457. P. 480–4.
12. Wu X. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. Curr Microbiol. 2010. N61. P. 69–78.
13. Eghshayan L, Kashtanova D., Popenko A., et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. Endocr Connect. 2016. N5 (1). P. 1–9.
14. Yassour M., Lim M.Y., Yun, H.S. et al. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes. Genome Med. 2016. N8 (1). P. 17.
15. Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. Gut. 2016. N65. P. 426–436. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308778.
16. Forslund, K., Hildebrand, F., Nielsen, T. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature. 2015. N528. P. 262–266.
17. Koutnikova H, Genser B, Monteiro-Sepulveda M, et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2019. N9 (3). e017995.
18. Соловьева О. И., Симаненков В. И., Суворов А. Н. и др. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 143 (7). P. 115–120.

Для цитирования: Симаненков В. И., Бакулина Н. В., Тихонов С. В., Ермоленко Е. И., Декканова В. Д., Котылева М. П., Лавренова Н. С., Воропаева Л. С., Коржева М. Д., Суворов А. Н., Цапиева А. Н. Эффективность и безопасность аутопробиотической терапии у пациентов с сахарным диабетом второго типа. Медицинский алфавит. 2020; (30): 48–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-48-53>.

For citation: Simanenkova V. I., Bakulina N. V., Tikhonov S. V., Ermolenko E. I., Dekkanova V. D., Kotyleva M. P., Lavrenova N. S., Voropaeva L. S., Korzheva M. D., Suvorov A. N., Tsapieva A. N. Efficacy and safety of autoprobiotic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Medical alphabet. 2020; (30): 48–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-48-53>.



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2021 год



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

Адрес (с почтовым индексом) _____

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

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

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 3010181040000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Кассир	
Кассир	

Как подписаться

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



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ

7–11 декабря 2020



ЗА ЗДОРОВУЮ
ЖИЗНЬ

За здоровую жизнь

XI Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



Здравоохранение

30-я юбилейная международная выставка
«Медицинская техника, изделия медицинского
назначения и расходные материалы»



Здоровый образ жизни

14-я международная выставка «Средства реабилитации
и профилактики, эстетическая медицина, фармацевтика
и товары для здорового образа жизни»

7–10 декабря 2020



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры
4-я международная выставка медицинских
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления
и лечения в России и за рубежом



www.zdravo-expo.ru

Реклама



Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «ЭКСПОЦЕНТР»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии наук
- ТПП РФ
- Федерального агентства по туризму (Ростуризм)

 ЭКСПОЦЕНТР



Россия, Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

12+

Гимекромон-С3

Желчи путь открыт!



Отпускают
без рецепта!

Таблетки,
200 мг №20, №50

Желчегонный препарат. Увеличивает образование и выделение желчи

Селективный спазмолитик желчных протоков и сфинктера Одди, не снижает перистальтику ЖКТ и АД

Уменьшает застой желчи, предупреждает кристаллизацию холестерина и развитие холестаза

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ ИЛИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ