УДК 616.84 : 616.36-004.2 (477.41) DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-3-18-25 С.С. Бацков, Д.И. Инжеваткин

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРАММОНИЕМИИ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ДОЦИРРОТИЧЕСКОЙ СТАДИИ

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2)

Известно, что диффузные заболевания печени могут сопровождаться повышением уровня аммиака в сыворотке крови (гипераммониемия). Аммиак в повышенных концентрациях обладает токсическими свойствами, влияющими на центральную нервную систему. Цель – установить клиническое значение гипераммониемии при хроническом неалкогольном стеатогепатите у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС). Обследовано 65 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, у которых, помимо общеклинических обследований, оценки нарушений микробиоты, определения фиброза печени, также проводили количественное определение аммиака в плазме крови ферментным методом. Гипераммониемия выявлялась у больных с хроническим неалкогольным стеатогепатитом – ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в 46% случаев и сопровождалась большей выраженностью клинических проявлений астеновегетативного и диспепсического синдромов, фиброзных изменений печени и нарушений микробиоты кишечника, нарушений внутрипеченочной гемодинамики, в том числе развитием нецирротической портальной гипертензии. В проводимых ранее исследованиях роль гипераммониемии в основном изучалась уже на стадии сформировавшегося цирроза печени, сопровождаемой развитием печеночной энцефалопатии. Всем ликвидаторам последствий аварии на ЧАЭС, страдающим хроническим неалкогольным стеатогепатитом, необходимо определять уровень аммиака в плазме крови.

Ключевые слова: радиационная авария, Чернобыльская АЭС, ликвидатор аварии, неалкогольный стеатогепатит, гипераммониемия, нецирротическая портальная гипертензия.

Введение

Анализ результатов длительного динамического наблюдения за ликвидаторами последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) свидетельствует об устойчивом росте болезней органов пищеварения, превышающем общероссийские показатели практически в 2 раза [1]. При этом наиболее значимыми из них является группа хронических диффузных заболеваний печени неинфекционной этиологии. Среди невирусных заболеваний печени особый интерес исследователей привлекает неалкогольная жировая болезнь печени, морфологически представленная либо стеатозом, либо стеатогепатитом, которые способны трансформироваться в стеатоцирроз и гепатоцеллюлярный рак, что сопровождается высокой частотой летальности [3, 4, 12, 15]. Термин неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) впервые был введен в клиническую практику J. Ludwig и соавт. [18]. Характерными его признаками являются отсутствие в анамнезе употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах (не более 30-40 г этанола

в сутки для мужчин и не более 15–20 г – для женщин), повышение активности ферментов – индикаторов поражения печени в сыворотке крови и морфологические изменения в печени, подобные таковым при алкогольном гепатите [10, 13, 14, 16].

Если одни исследователи отмечают преимущественно бессимптомное течение НАСГ, то другие – его олигосиндромное течение, а третьи – широкий спектр клинических проявлений заболевания, зависящий от активности патологического процесса в печеночной ткани и особенностей нарушений внутрипеченочной гемодинамики [2, 6, 8, 9, 11].

Установлено, что течение диффузных заболеваний печени, включая НАСГ, может сопровождаться повышением уровня аммиака в сыворотке крови. Причем его токсические свойства, оказывающие преимущественное влияние на центральную нервную систему (ЦНС), вплоть до развития комы и летального исхода, проявляются при повышении концентрации аммиака в 1,5–2 раза и более [17, 20]. Однако клиническое значение гипераммони-

Бацков Сергей Сергеевич – д-р мед. наук проф., зав. отд. гастроэнтерологии и гепатологии Всерос. центра экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2);

емии у больных с НАСГ на доцирротической стадии остается неясным.

Цель – установить клиническое значение гипераммониемии при хроническом неалкогольном стеатогепатите у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Материал и методы

Обследовали 65 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в возрасте 47–69 лет, средний возраст – $(53,6\pm5,8)$ года с верифицированным НАСГ. Всем пациентам с НАСГ определяли уровень аммиака, в результате чего их разделили на 2 группы: с наличием гипераммониемии (n = 30) и ее отсутствием (n = 35). Критериями исключения явились больные с алкогольным и вирусным поражением печени, аутоиммунным гепатитом, болезнями накопления и онкологические больные, а также пациенты с доказанным циррозом печени.

С учетом того, что у большинства пациентов с НАСГ клиническая картина представлена малосимптомно, в исследовании оценивали как неспецифические клинические симптомы у этих больных (общая слабость, повышенная утомляемость и неопределенное ощущение дискомфорта либо болей в правом подреберье, в верхних отделах живота), так и наличие гепатоспленомегалии, субиктеричность склер, кожный зуд, внепеченочные знаки.

Оценивали активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ). Биохимические исследования проводили с использованием коммерческих наборов реактивов фирмы «Beckman Coulter» (США) на автоматическом анализаторе «SYNCHRON CX®9 PRO», с помощью которого определяли общий белок, альбумин, конъюгированный и неконъюгированный билирубин, липидный спектр крови - общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды, также рассчитывали коэффициент атерогенности (КА). У всех пациентов в сыворотке крови определяли показатели углеводного обмена: глюкоза натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c), C-пептид.

Для оценки степени выраженности компенсаторной гиперинсулинемии измеряли иммунореактивный инсулин (ИРИ). Уровень ИРИ определяли методом хемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе «ACCESS 2» фирмы «Beckman Coulter» (США) с использованием тест-системы «Ultrasensitive

Insulin». Рассчитывали показатель HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance - модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности). Его вычисляли по концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) и глюкозы натощак: HOMA-IR = [гликемия натощак (ммоль/л) \times ИРИ (мМЕ/л)] / 22,5. Значение HOMA-IR у здоровых лиц составляет менее, а у пациентов с нарушениями углеводного обмена более 2 ЕД, что свидетельствует о сниженной чувствительности периферических тканей к инсулину и уменьшении утилизации глюкозы периферическими тканями. Для количественного определения аммиака в плазме крови ферментным методом использовали набор HTI-A7553-85. Границы нормы аммиака - от 10 до 47 мкмоль/л.

Для оценки состояния микробиоты кишечника всем обследованным выполняли исследование микробных маркеров в крови методом газовой хроматографии, совмещенным с масс-спектрометрией. Данный метод позволял произвести расчет концентрации маркеров и отнести их к конкретным микроорганизмам, обитающим в различных системах и органах. Эта методика предоставляла возможность разложения суперпозиции всего пула микробных маркеров [7].

Всем пациентам проводили инструментальные исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Ультразвуковое исследование проводили на аппарате «iU22» фирмы «PHILIPS» (США) с цветным и энергетическим допплером. Система работала в дуплексном и триплексном режиме и была оснащена мультичастотными датчиками от 2 до 10,5 МГц. Оценивали количественные и качественные параметры серошкальной эхографии органов брюшной полости.

Для оценки выраженности фиброза печени на аппарате «Fibroscan 502» компании «EchoSens» (Франция) применяли эластометрию печени - современную неинвазивную методику, которую можно рассматривать как альтернативу пункционной биопсии печени. В ее основе была методика определения степени фиброза печени с помощью упругих волн, для измерения скорости распространения которых используются ультразвуковые сигналы. На основании скорости определяли эластичность печени. Полученный результат выражался в килопаскалях (кРа) и позволял оценить стадию заболевания от F0 до F4 по шкале METAVIR. Результаты интерпретировали с помощью таблицы соответствий (табл. 1). Пациентов с фиброзом F4 в исследование не включали.

Таблица 1Фибротические изменения печени по шкале METAVIR

Шкала METAVIR	Диапазон цифровой оценки, кРа	Изменение печени
F0	Менее 6,2	Нет фиброза
F1	6,2-8,3	Минимальные изменения печени
F2	8,3-10,8	Умеренные изменения печени
F3	10,8-14,0	Выраженные изменения печени
F4	Более 14,0	Цирроз печени

В качестве скринингового метода установления факта хронического злоупотребления алкоголем использовали опросник САGE, в который включены следующие вопросы:

C (Cut Down) – испытывали ли Вы потребность напиться «до отключения»?

A (Annoyed) – возникает ли у Вас раздражение в ответ на намеки, касающиеся употребления алкоголя?

G (Guilty) – появляется ли у Вас чувство вины за избыточное употребление алкоголя?

E (Eye-opener) – употребляете ли Вы алкоголь для устранения похмелья?

При утвердительном ответе на 2 вопроса или более тест на скрытую алкогольную зависимость считался положительным.

Для оценки слабости у больных с НАСГ использовали краткий опросник оценки слабости (Brief Fatigue Inventory, BFI), разработанный в 1999 г. С.S. Cleeland, Т.R. Mendoza (Anderson Cancer Center, Houston, Texas) [19]. Опросник состоял из девяти (от 0 до 10) цифровых оценочных шкал:

- для оценки динамики интенсивности слабости (0 означает полное отсутствие слабости, 10 – самую сильную слабость, которую можно представить) за последние 24 ч:
 - самый высокий уровень слабости;
 - обычный для больного уровень слабости;
 - уровень слабости в настоящий момент;
- для определения степени влияния слабости на различные аспекты жизни больного (0 отсутствие влияния слабости на ту или иную составляющую жизнедеятельности, 10 слабость полностью изменяет один из аспектов жизни больного) за последние 24 ч:
 - общая активность;
 - настроение;
 - отношение с другими людьми;
- работа (включая работу по дому и вне дома);
 - способность двигаться;
 - способность радоваться жизни.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ «Excel 2010», «SPSS Statistics 17.0».

Различия были проверены на статистическую значимость по непараметрическим критериям (t-критерий Стьюдента, ϕ -критерий Фишера). Значение р < 0,05 считали статистически значимым. В статье приведены средние статистические величины и ошибка средней (M \pm m).

Результаты и их анализ

Результаты тестирования пациентов с помощью краткого опросника оценки слабости BFI представлены на рис. 1. В 1-й группе преобладали больные с умеренно выраженной слабостью и со значительно выраженной слабостью (16 и 7 пациентов соответственно), во 2-й – с отсутствием слабости и незначительно выраженной слабостью (8 и 12 пациентов соответственно).

Клинические проявления у больных с НАСГ представлены на рис. 2. Для всех групп больных с НАСГ было характерно моно- или олигосиндромное течение. Например, у пациентов 1-й группы в клинической картине превалировал астеновегетативный синдром (23 пациента, или 76,7%). При осмотре пациентов с НАСГ довольно редко выявлялись субиктеричность склер и кожный зуд, но часто гепатомегалия, а в 1-й группе – в основном в сочетании со спленомегалией (29 пациентов, или 96,7%). Признаки не-

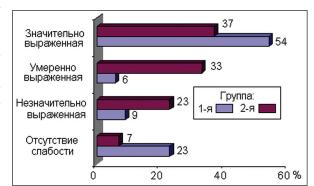


Рис. 1. Выраженность слабости у больных с НАСГ (%).



Рис. 2. Частота выявления клинических симптомов, характерных для НАСГ (%).

Таблица 2

Основные показатели углеводного и липидного обмена у больных с НАСГ

Показатель	Группа		2
Показатель	1 -я	2-я	p <
Глюкоза, натощак, ммоль/л	6,1 ± 1,3	5.8 ± 0.6	
Инсулин, натощак, мМЕ/л	20,9 ± 3,1	18,2 ± 2,4	
Гликированный гемоглобин,%	6.8 ± 0.4	5,9 ± 1,3	
С-пептид, нмоль/л	$1,9 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,7$	
HOMA-IR, ЕД	$5,3 \pm 0,4$	4,6 ± 1,9	0,05
Общий холестерин, ммоль/л	6,5 ± 1,3	6,1 ± 1,1	
Триглицериды, ммоль/л	$3,4 \pm 0,5$	2,3 ± 1,1	0,05
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,3	
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	5,9 ± 2,1	4,7 ± 1,2	0,05
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	1,6 ± 0,4	1,4 ± 0,5	
Коэффициент атерогенности	4,0 ± 1,4	3,4 ± 1,1	

цирротической портальной гипертензии были характерны только для 1-й группы пациентов.

При анализе показателей углеводного обмена (табл. 2) у пациентов в группах с НАСГ достоверных различий не выявлено. На уровне тенденций отмечается увеличение уровня глюкозы, иммунореактивного инсулина, С-пептида у пациентов 1-й группы. В 1-й группе был выявлен статистически больший показатель HOMA-IR (р < 0,05).

Нарушения липидного обмена выявлены у 42 (64,6%) пациентов общего массива. При изучении липидного обмена у пациентов с НАСГ в 1-й и 2-й группе отмечены нарушения практически всех показателей липидограммы. Более выражены они были у пациентов 1-й группы. Например, уровень триглицеридов в сыворотке крови и липопротеидов низкой плотности оказался статистически больше (р < 0,05), чем у пациентов 2-й группы (см. табл. 2).

У больных с НАСГ определили также частоту цитолитического и холестатического синдромов. Результаты биохимического обследования больных с НАСГ представлены на рис. 3. Повышение активности АЛТ и ГГТП встречалось чаще, чем увеличение АСТ и ЩФ, а в 1/3 случаев определялась гипербилирубинемия. При уровни аминотрансфераз достигали следующих значений: АЛТ – (117,9 \pm 15,3) ЕД/л, $ACT - (85,7 \pm 12,1)$ ЕД/л, средние значения при оценке холестаза составили: ГГТП - $(154,4 \pm 17,2)$ ЕД/л, ЩФ $- (121,9 \pm 7,3)$ ЕД/л. Билирубин был повышен в основном за счет прямого и достигал $(5,6 \pm 1,2)$ мкмоль/л.

По данным ультразвукового сканирования выявлены крупно- и среднезернистый виды эхогенности с умеренным и выраженным повышением интенсивности ультразвукового сигнала, затуханием его на периферии, что

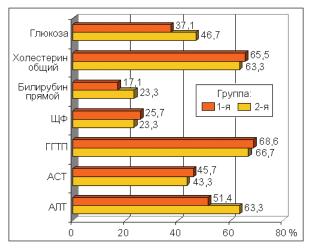


Рис. 3. Результаты биохимического обследования больных с **HACF** (% отклонений от нормы).

свидетельствовало о диффузном характере поражения печени, обусловленном его жировой инфильтрацией. При проведении стандартной эхографии в 1-й группе признаки I степени жирового гепатоза не выявлены, во 2-й группе они были у 23 пациентов, или в 65,7% (табл. 3). У пациентов 2-й группы достоверно чаще (р < 0,05) определялась II степень жирового гепатоза, в то время как у пациентов 1-й группы — признаки III и IV степени жирового гепатоза (см. табл. 3).

Таблица 3

Оценка степени жирового гепатоза и стадий фиброза
у больных с НАСГ

Гоудда	Степень жирового гепатоза по С.С. Бацкову [2], n (%)					
Группа	I	[2], II (70)		III	IV	
1-я	0 (0) 23 (65,7)	4 (13,3)	p < 0,05	14 (46,7)	12 (40,0)	
2-я	23 (65,7)	12 (34,3)		0 (0)	0 (0)	
Группа	Стадия фиброза по шкале METAVIR, n (%)					
Группа	F1	F2		F3	F4	
1-я	0 (0)	14 (46,7)	p < 0,05	16 (53,3)	0 (0)	
2-я	14 (40)	21 (60)	p < 0,05	0 (0)	0 (0)	

По данным эластометрии, в 1-й группе фиброз F1, а во 2-й фиброз F3 отсутствовали, в то время как во 2-й группе достоверно чаще (p < 0.05) встречался фиброз F2 (см. табл. 3). Среди больных с НАСГ установлена прямая корреляционная связь между стадией фиброза и частотой встречаемости гипераммониемии (r = 0.63; p < 0.001).

Результаты оценки диаметра воротной вены по группам пациентов с НАСГ представлены в табл. 4. У пациентов 1-й группы он был достоверно больше по сравнению со 2-й при фиброзе F2 (p < 0.05).

Показатели допплерографии сосудов портальной системы у больных с НАСГ представлены в табл. 5. Оказалось, что в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й на уровне тенденций был больше диаметр воротной вены, что определило статистически более выраженную скорость кровотока в воротной вене. Морфофункциональные показатели селезеночной вены достоверных различий не выявили.

Все пациенты были разделены на группы с наличием и отсутствием нарушений микробиоты (табл. 6). Исследование показало, что у пациентов 1-й группы с НАСГ по сравнению со 2-й нарушения микробиоты встречались достоверно чаще (p < 0.05).

По данным эластометрии, у больных с НАСГ наиболее часто нарушения микробиоты происходили при фиброзе F1–F3, причем, что более выраженные нарушения отмечались у пациентов 1-й группы (см. табл. 6).

По результатам проведенного исследования можно заключить, что в клинической картине у пациентов с НАСГ наблюдались астеновегетативный и диспепсический синдромы, и более выраженная слабость имелась преимущественно у больных с НАСГ с гипераммониемией, что обусловлено токсическим воздействием аммиака на ЦНС.

Среди больных с НАСГ с гипераммониемией было нередко ассоциировано нарушение липидного и углеводного обменов, наиболее чаще в виде повышения липопротеидов низкой плотности и HOMA-IR.

Влияние гипераммониемии нами рассматривалось применительно к каждому показателю, включая показатели цитолиза и холестаза. При исследовании сыворотки крови у больных с НАСГ с повышенным уровнем аммиака также отмечены более выраженные отклонения со стороны биохимических тестов. При этом наиболее информативным показателем явилось повышение активности АЛТ и прямого билирубина.

Таблица 4
Оценка диаметра воротной вены у больных с НАСГ (М ± m), мм

Шкала METAVIR	Группа		n/	
шкала ічістачіп	1-я	2-я	p <	
F0	-	11,0 ± 0,1		
F1	12,3 ± 0,1	11,2 ± 0,1		
F2	12,9 ± 0,3	11,7 ± 0,2	0,05	
F3	13,2 ± 0,4	_		

Таблица 5 Допплерография сосудов портальной системы у больных с НАСГ (M ± m)

Показатель	Группа		n/
Показатель	1-я	2-я	p <
Диаметр воротной вены, мм	13,1 ± 0,3	$12,3 \pm 0,5$	
Линейная скорость кровотока в воротной вене, см/с	17,9 ± 2,1	13,4 ± 1,1	0,05
Диаметр селезеночной вены,	$6,8 \pm 0,5$	$7,0 \pm 0,4$	
MM			
Линейная скорость кровотока	21,2 ± 2,2	$20,4 \pm 3,2$	
в селезеночной вене, см/с			

Таблица 6
Нарушения микробиоты кишечника
у больных с НАСГ, n (%)

III.como METAVID	Гру		
Шкала METAVIR	1-я	2-я	p <
F0	0 (0)	0 (0)	
F1	0 (0)	6 (17,1)	
F2	14 (46,7)	10 (28,6)	
F3	16 (53,3)	0 (0)	
F4	0 (0)	0 (0)	
Общий массив	30 (100)	16 (45,7)	0,05

Проведенное исследование показало, что гипераммониемия была тесно связана со степенью фиброза печени у больных с НАСГ, с более выраженными изменениями стадии фиброза нарастала частота ее встречаемости. Для НАСГ с гипераммониемией более характерны признаки гепатоспленомегалии в сочетании с нарушением внутрипеченочной гемодинамики и наличием нецирротической портальной гипертензии. Таким образом, при оценке допплерографических показателей у больных с НАСГ с гипераммониемией определяются различные варианты гемодинамических нарушений, позволяющие разделить их по степени выраженности, что дает дополнительный критерий для диагностики данного заболевания.

При наличии у больных с НАСГ с гипераммониемией более высоких показателей фиброза печени наиболее часто встречались нарушения микробиоты кишечника. Это вероятно обусловлено тем, что дополнительным источником образования аммиака служит уреаза, возникающая в результате разложения мочевины и белка микрофлорой толстой кишки [21].

Таким образом, проведенное исследование показало, что наличие у пациентов с НАСГ гипераммониемии при сопоставлении с изменениями плотности печени, по данным эластометрии, является достоверным фактором, способствующим ухудшению течения заболевания.

Выводы

- 1. У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС больных с хроническим неалкогольным стеатогепатитом в 46% случаев выявляется повышение уровня аммиака в сыворотке крови более 60 мкмоль/л.
- 2. Гипераммониемия у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС – больных с хроническим неалкогольным стеатогепатитом сопровождается большей выраженностью:
- клинических проявлений астеновегетативного и диспепсического синдромов;
- фиброзных изменений печени (по данным гепатоэластометрии) и нарушений микробиоты кишечника;
- нарушений внутрипеченочной гемодинамики, в том числе с развитием нецирротической портальной гипертензии.

Литература

- 1. Алексанин С.С. [и др.]. Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. 440 с.
- 2. Бацков С.С. Введение в неинфекционную гепатологию: руководство для врачей. СПб.: Крисмас+, 2004. 192 с.
- 3. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека. 2003. № 10. С. 31–39.
- 4. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004. № 3. С. 20–27.
- 5. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. № 3. С. 2–12.
- 6. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Рус. мед. журн. 2000. № 2. С. 41–45.

- 7. Осипов Г.А., Демина А.М. Хромато-массспектрометрическое обнаружение микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах // Вестн. РАМН. 1996. Т. 3, № 2. С. 52–59.
- 8. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Терапевт. архив. 2006. Т. 78, № 4. С. 32–38.
- 9. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія. 2004. № 1. С. 17–24.
- 10. Хухлина О.С. Особенности патоморфологических и метаболических параметров фиброза печени у больных с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени // Сучасна гастроентерологія. 2005. № 5 (25).С. 34–40
- 11. Шупелькова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение // Фарматека. 2007. № 6. С. 48–53.
- 12. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346, N 16. P. 1221–1231.
- 13. Bellentani S., Tinbelli C. Epidemiology and risk factors for fatty liver // Steatohepatitis (NASH and ASH) / Leuschner U., James O. F.W., Dancygier H. (eds). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. P. 3–10.
- 14. Brunt E.M. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis // Hepatol Res. 2005. Vol. 33, N 2. P. 68–71.
- 15. Bugianesi E., Vanni E., Marchesini G. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes // Curr. Diab. Rep. 2007. Vol. 7, N 3. P. 175–180.
- 16. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2002. Vol. 16, N 5. P. 663–678.
- 17. Haussinger D., Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy // Gut. 2008. Vol. 57. P. 1156–1165.
- 18. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin Proc. 1980. Vol. 55. P. 434–442.
- 19. Mendoza T., Wang X., Cleeland C. [et al.]. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the Brief Fatigue Inventory // Cancer. 1999. Vol. 85. P. 1186–1196.
- 20. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation // Cell. Mol. Life. Sci. 2005. Vol. 2. P. 2295–2304.
- $21. \text{Wu\,W.C.}$, Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14, N 2. P. 313–317.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи. Поступила 24.05.2017 г.

Для цитирования. Бацков С.С., Инжеваткин Д.И. Клиническое значение гипераммониемии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с неалкогольным стеатогепатитом на доцирротической стадии // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2017. № 3. С. 18–25. DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-3-18-25

The clinical significance of hyperammonemia in the Chernobyl accident liquidators with nonalcoholic steatohepatitis at the precirrotic stage

Batskov S.S., Inzhevatkin D.I.

The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia)

Sergei Sergeevich Batskov – Dr. Med. Sci. Prof., Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: bs hep@mail.ru;

Denis Igorevich Inzhevatkin – PhD Med. Sci., doctor gastroenterologist, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: denis. inzhevatkin@gmail.com.

Abstract

Relevance. It is known that diffuse liver diseases can be associated with increased ammonia levels in blood serum, that have toxic effects on the central nervous system.

Intention. To establish the clinical importance of hyperammonemia in chronic non-alcoholic steatohepatitis in the liquidators of Chernobyl nuclear power (CNPP) plant accident aftermath.

Methods. In 65 Chernobyl accident liquidators, liver fibrosis, plasma ammonia levels were also assessed via enzyme method in addition to general clinical examination, including microbiota disorders.

Results and Discussion. Hyperammonemia was detected in 46 % of liquidators with chronic nonalcoholic steatohepatitis, with greater severity of clinical manifestations of asthenic-vegetative and dyspeptic syndromes, liver fibrosis and disorders of intestinal microbiota and intrahepatic hemodynamics, including noncyrrotic portal hypertension. In previous studies, the role of hyperammonemia was mainly studied at the stage of the formed cirrhosis of the liver accompanied by the hepatic encephalopathy.

Conclusion. It is necessary to determine the level of ammonia in the blood plasma in all liquidators of CNPP accident aftermath suffering from chronic non-alcoholic steatohepatitis.

Keywords: radiation accident, Chernobyl nuclear power plant, liquidator of the accident aftermath, non-alcoholic steatohepatitis, hyperammonemia, noncyrrotic portal hypertension.

References

- 1. Aleksanin S.S. [et al.]. Likvidatory posledstvii avarii na Chernobyl'skoi atomnoi elektrostantsii: patologiya otdalennogo perioda i osobennosti meditsinskogo obespecheniya [Liquidators of consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: long-term pathology and features of medical provision]. Sankt-Peterburg. 2008. 440 p. (In Russ.)
- 2. Batskov S.S. Vvedenie v neinfektsionnuyu gepatologiyu [Introduction to non-infectious hepatology]. Sankt-Peterburg. 2004. 192 p. (In Russ.)
- 3. Bogomolov P.O., Pavlova T.V. Nealkogol'nyi steatogepatit: patofiziologiya, patomorfologiya, klinika i podkhody k lecheni-yu [Nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology, pathomorphology, clinic and approaches to treatment]. *Farmateka* [Pharmateka]. 2003. N 10. Pp. 31–39. (In Russ.)
- 4. Bogomolov P.O., Shul'pekova Yu.O. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: steatoz i nealkogol'nyi steatogepatit [Nonalcoholic fatty liver disease: steatosis and nonalcoholic steatohepatitis]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* [Clinical prospects of gastroenterology, hepatology]. 2004. N 3. Pp. 20–27. (In Russ.)
- 5. Bueverov A.O., Maevskaya M.V. Nekotorye patogeneticheskie i klinicheskie voprosy nealkogol'nogo steatogepatita [Some pathogenetic and clinical issues of nonalcoholic steatohepatitis]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* [Clinical prospects of gastroenterology, hepatology]. 2003. N 3. Pp. 2–12. (In Russ.)
- 6. Ivashkin V.T., Shul'pekova Yu.O. Nealkogol'nyi steatogepatit [Nonalcoholic steatohepatitis]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2000. N 2. Pp. 41–45. (In Russ.)
- 7. Osipov G.A. Demina A.M. Khromato-massspektrometricheskoe obnaruzhenie mikroorganizmov v anaerobnykh infektsionnykh protsessakh [Chromato-mass spectrometric detection of microorganisms in anaerobic infectious processes]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk* [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]. 1996. Vol. 3, N 2. Pp. 52–59. (In Russ.)
- 8. Podymova S.D. Zhirovoi gepatoz. Nealkogol'nyi steatogepatit (evolyutsiya predstavlenii o kliniko-morfologicheski-kh osobennostyakh, prognoze, lechenii) [Fatty hepatosis. Nonalcoholic steatohepatitis (evolution of the knowledge about clinico-morphological features, prognosis, treatment)]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic Archives]. 2006. Vol. 78, N 4. Pp. 32–38. (In Russ.)
- 9. Stepanov Yu.M., Filippova A.Yu. Sovremennye vzglyady na patogenez, diagnostiku i lechenie nealkogol'nogo steatogepatita [Modern views on the pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis]. Suchasna gastroenterologija [Современная гастроэнтерология]. 2004. N 1. Pp. 17–24. (In Russ.)
- 10. Khukhlina O.S. Osobennosti patomorfologicheskikh i metabolicheskikh parametrov fibroza pecheni u bol'nykh s alkogol'noi i nealkogol'noi zhirovoi bolezn'yu pecheni [Peculiarities of pathomorphological and metabolic parameters of liver fibrosis in patients with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease]. Suchasna gastroenterologija [Современная гастроэнтерология]. 2005. N 5. Pp. 34–40. (In Russ.)
- 11. Shupel'kova Yu.O. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: patogenez, diagnostika, lechenie [Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, treatment]. Farmateka [Pharmateka]. 2007. N 6. Pp. 48–53. (In Russ.)
 - 12. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346, N 16. Pp. 1221–131.

- 13. Bellentani S., Tinbelli C. Epidemiology and risk factors for fatty liver. Steatohepatitis (NASH and ASH). Leuschner U., James O. F.W., Dancygier H. (eds). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. Pp. 3-10.
 - 14. Brunt E.M. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. Hepatol Res. 2005. Vol. 33, N 2. Pp. 68-71.
- 15. Bugianesi E., Vanni E., Marchesini G. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes. Curr. Diab. Rep. 2007. Vol. 7, N 3. Pp. 175-180.
 - 16. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2002. Vol. 16, N 5. Pp. 663-678.
 - 17. Haussinger D., Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. Gut. 2008. Vol. 57. Pp. 1156–1165.
- 18. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980. Vol. 55. Pp. 434-442.
- 19. Mendoza T., Wang X., Cleeland C. [et al.]. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer. 1999. Vol. 85. Pp. 1186-1196.
- 20. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. Cell. Mol. Life. Sci. 2005. Vol. 2. Pp. 2295-2304.
- 21. Wu W.C., Zhao W., Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14, N 2. Pp. 313-317.

Received 24.05.2017

For citing: Batskov S.S., Inzhevatkin D.I. Klinicheskoe znachenie giperammoniemii u likvidatorov posledstvii avarii na Chernobyl'skoi AES s nealkogol'nym steatogepatitom na dotsirroticheskoi stadii. Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh. 2017. N 3. Pp. 18-25. (In Russ.)

Batskov S.S., Inzhevatkin D.I. The clinical significance of hyperammonemia in the Chernobyl accident liquidators with non-alcoholic steatohepatitis at the precirrotic stage. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2017. N 3. Pp. 18-25. DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-3-18-25.



Вышла в свет книга



Многопрофильная клиника XXI века. Инновации в медицине -2017: материалы международного научного конгресса (15-17 июня 2017 г., Санкт-Петербург) / под общ. ред. С.С. Алексанина ; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб. : Астерион, 2017. 332 с.

ISBN 978-5-00045-485-5.

Международный научный конгресс проведен в Санкт-Петербурге 15-17 июня 2017 г. во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России и посвящен 5-летию новой многопрофильной клиники № 2 (Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54).

В материалах представлены тезисы 209 докладов и лекций, отражающих тематические направления конгресса: актуальные вопросы медицинской реабилитации – опыт и перспективы; дистальные поражения артерий нижних конечностей: современные пути решения проблемы; передовые и инновационные технологии комбустиологии, реконструктивной и пластической хирургии; актуальные вопросы современной хирургии позвоночника; современные тенденции в диагностике и лечении больных с диффузным токсическим зобом и раком щитовидной железы; клиническая лабораторная диагностика редких заболеваний; оказание специализированной медицинской помощи пострадавшим в аварии на Чернобыльской

АЭС; современные технологии лечения мочекаменной болезни - федеральная программа «Инсульт»: опыт работы, проблемы, дискуссионные аспекты; врачебная ошибка и дистанционное консультирование; коморбидные состояния в ревматологии и аллергологии; медицина чрезвычайных ситуаций и арктическая медицина; проблемы кардиоонкологии; тяжелая сердечная недостаточность: от лекарств до оперативных вмешательств; современные технологии в травматологии и ортопедии; актуальные вопросы использования гипербарической оксигенации в работе многопрофильных стационаров, амбулаторных и реабилитационных центров и отделений; роль среднего медицинского персонала в лабораторной диагностике; сестринское дело в медицинской реабилитации; медицинские и медико-экологические аспекты старения и долголетия человека.