

ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ПО ВОДОРОДУ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ИНФИЛЬТРАЦИЕЙ ПЕЧЕНИ

Терновой С.К.¹, Ширяев Г.А.², Устюжанин Д.В.²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; ²ФБГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, г. Москва

Для корреспонденции: Ширяев Григорий Андреевич — врач-рентгенолог отдела томографии; e-mail: rd.shiryayev@gmail.com

В мире постоянно увеличивается количество пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением; распространенность этих заболеваний в развитых странах составляет 20—30 на 1000 взрослого населения. Большинство исследований демонстрируют прямую связь этих заболеваний с неалкогольной жировой инфильтрацией печени. Единственным неинвазивным методом, позволяющим количественно с высокой чувствительностью и специфичностью (сравнимыми с таковыми при морфологическом исследовании) определить степень жировой инфильтрации печени, является магнитно-резонансная томография. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия является эффективной неинвазивной методикой диагностики для динамической и количественной оценки содержания жира в печени при неалкогольной жировой инфильтрации. Количественная оценка содержания липидов в печени методом магнитно-резонансной спектроскопии позволяет определить эффективность липидоснижающей диеты и терапии больных с неалкогольной жировой инфильтрацией печени (через 6 мес у 57% пациентов отмечалась нормализация показателей липидов, у 28% — снижение уровня липидов более чем в 2 раза).

Ключевые слова: протонная магнитно-резонансная спектроскопия; стеатоз печени.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (6): 62—67.

THE USE OF PROTON MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY IN THE PATIENTS WITH FATTY INFILTRATION OF THE LIVER

Ternovoy S.K.¹, Shiryayev G.A.², Ustyuzhanin D.V.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²Russian Cardiological Research and Production Complex, Moscow, Russia

Correspondence to: Grigoryi V. Shiryayev — doctor; e-mail: rd.shiryayev@gmail.com

The number of patients with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and obesity increases all over the world; the prevalence of these conditions in developed countries amounts to 20-30 per 1,000 adult population. Most studies demonstrate their direct relation to non-alcoholic fatty infiltration of the liver. MRI is the only non-invasive method allowing to quantitatively determine the degree of fatty infiltration of the liver with high sensitivity and specificity comparable with those attainable by morphological studies. Proton magnetic resonance spectroscopy is an effective non-invasive diagnostic method for dynamic and quantitative evaluation of fat content in the liver undergoing non-alcoholic fatty infiltration. Specifically, its application to estimate the efficacy of a lipid-reducing diet and therapy revealed normalization of lipid metabolism in 57% of the patients within 6 months after the onset of the treatment (the lipid level decreased two-fold in 28% of the patients).

Key words: proton magnetic resonance spectroscopy; liver steatosis.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (6): 62—67. (in Russian)

В мире постоянно увеличивается количество пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением; распространенность этих заболеваний достигает в развитых странах 20—30 на 1000 взрослого населения. Большинство исследований демонстрирует прямую связь этих заболеваний с неалкогольной жировой инфильтрацией печени. Более чем у половины пациентов с неалкогольной жировой инфильтрацией печени отмечается метаболический синдром, который в свою очередь ассоциируется с рядом факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, таких как снижение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия [1]. Неалкогольная жировая болезнь печени — это самостоятельная нозологическая единица, которая включает спектр морфологических изменений паренхимы печени: неалкогольную жировую инфильтрацию (жировая дистрофия), неалкогольный стеатогепатит, которые в результате могут

привести к циррозу и раку печени [2]. Неалкогольная жировая инфильтрация печени — описательный термин, характеризующий избыточное накопление триглицеридов в цитоплазме гепатоцитов (более 6,5% от массы печени) [1].

Выявление жировой инфильтрации печени является важной диагностической задачей в практике каждого врача [3]. Дифференциальный ряд при жировой инфильтрации паренхимы печени включает прежде всего жировую дистрофию печени (диффузную, очаговую и смешанную) и жиросодержащие опухоли (редкая патология при указанной локализации поражения). Нетипичная картина распределения избыточного жира в печени на томограммах или при ультразвуковом исследовании (УЗИ) может быть частой причиной диагностических ошибок [4].

В настоящее время золотым стандартом диагностики неалкогольной жировой инфильтрации печени считается пункционная биопсия печени, которая про-

изводится с целью оценки воспалительной активности заболевания, степени жировой инфильтрации органа, стадии и распространенности фиброза печени. В то же время морфологическое исследование является инвазивными при отсутствии изменений в биохимическом анализе крови у пациентов с жировой инфильтрацией печени (в рамках неалкогольной жировой болезни печени) часто не выполняется. По этой причине и из-за скудности клинических проявлений для корректной верификации диагноза необходимо использовать неинвазивные инструментальные методики [5].

В диагностике как диффузной жировой инфильтрации печени, так и очаговых депозитов жира в паренхиме УЗИ имеет ограничения. Известно, что оно является зависимым от оператора и дает ограниченную визуализацию паренхимы органа в зависимости от акустического окна, что в свою очередь может привести к неправильной интерпретации изменений органа [6].

Компьютерная томография (КТ) является информативным методом обнаружения и характеристики жировой инфильтрации печени, а также очаговых изменений паренхимы, содержащих депозиты жира (например, ангиомиолипомы), однако КТ печени обеспечивает лишь косвенную оценку степени стеатоза, количественная оценка степени инфильтрации (как при биопсии) при использовании этого метода невозможна [7].

Количественная оценка содержания жира в печени важна как для правильной диагностики неалкогольной жировой инфильтрации печени, так и для динамического наблюдения пациентов с этим заболеванием, что в свою очередь является важным фактором в оценке эффективности терапии (за счет оценки изменения содержания жира в паренхиме печени). Единственным неинвазивным методом, позволяющим количественно с высокой чувствительностью и специфичностью, сравнимыми с таковыми при морфологическом исследовании, определить степень жировой инфильтрации печени, является магнитно-резонансная томография (МРТ) [8].

Существует несколько методик МРТ, дающих возможность *in vivo* оценить изменения паренхимы печени на молекулярном уровне. Выделяют методику получения изображений в фазе/противофазе (IP/OP), методику Dixon, а также магнитно-резонансную спектроскопию по водороду (^1H -МРС). Методики IP/OP и Dixon основаны на регистрации изменений сигнала от всей паренхимы печени под действием магнитных импульсов различной частоты с последующим возникновением участков разной намагниченности ткани, оценка которой позволяет судить о структуре ткани органа, в том числе оценивать содержание жира (в процентном отношении к общему объему ткани) [9]. Следует отметить, что эти методики имеют низкую воспроизводимость, так как структура печени индивидуальна и может меняться в зависимости от изменения алиментарных факторов (минеральный состав потребляемой жидкости, содержание простых углеводов в пище и т. д.). В связи с физическими особенностями получения изображе-

ний при МРТ наибольшее влияние на точность оценки содержания жира в паренхиме печени с использованием этих методик оказывают депозиты железа, присутствующие как в норме, так и при патологии, и степень выраженности фиброзных процессов в ткани; эти факторы не оказывают влияния на корректность результатов, полученных с помощью ^1H -МРС, благодаря иному принципу получения данных [10].

При ^1H -МРС информация собирается с резонанса в магнитном поле протонов небольших органических соединений (метаболитов), находящихся как в цитозоле клетки, так и в межклеточном пространстве. Основными молекулами, дающими наибольший сигнал в протонном спектре (графическое отображение концентрации протонов различных соединений) в соответствии с микроокружением протонов органических соединений и последующим постпроцессингом данных, являются молекулы воды и липидов [11].

^1H -МРС с 1981 г. применяется для исследований паренхимы печени в экспериментальной практике и используется, в частности, для оценки содержания жира в печени [12]. В отличие от других методов, таких как УЗИ, КТ, и других методик МРТ методика ^1H -МРС позволяет обнаружить даже небольшое накопление липидов в паренхиме органа [13].

^1H -МРС является методом выбора для оценки концентрации жира в печени и по чувствительности и специфичности сравнима с биопсией. Показатель чувствительности ^1H -МРС печени при оценке степени стеатоза паренхимы составляет 95—98%, а специфичности — 94—96% [14, 15]. До настоящего времени методика не получила широкого распространения из-за сложности оптимизации спектрального протокола и отсутствия разработанных методических подходов, позволяющих получить воспроизводимые результаты.

Цель исследования — определить надежность и место ^1H -МРС в диагностике и при динамическом наблюдении за пациентами со стеатозом печени при неалкогольной жировой инфильтрации печени.

Материал и методы

В исследование было включено 37 пациентов (20 мужчин и 17 женщин; средний возраст 54 ± 11 лет) с неалкогольной жировой инфильтрацией печени, выявленной по данным клинических исследований: при изучении липидного профиля в биохимическом анализе, сборе анамнеза (в том числе и о характере диеты), физикальном обследовании и инструментальном исследовании. Пациентов обследовали дважды: до начала лечения и через 6 мес после его начала (рис. 1).

^1H -МРС проводили на МР-томографе Achieva (Philips, Голландия) при напряженности магнитного поля 3Тл с использованием 32-канальной катушки Torso/Cardiac. Получены стандартные T2-взвешенные изображения печени в трех перпендикулярных плоскостях — фронтальной, сагиттальной и поперечной. На этих изображениях определяли сигнал от паренхимы печени, зоны с промежуточной интенсивностью

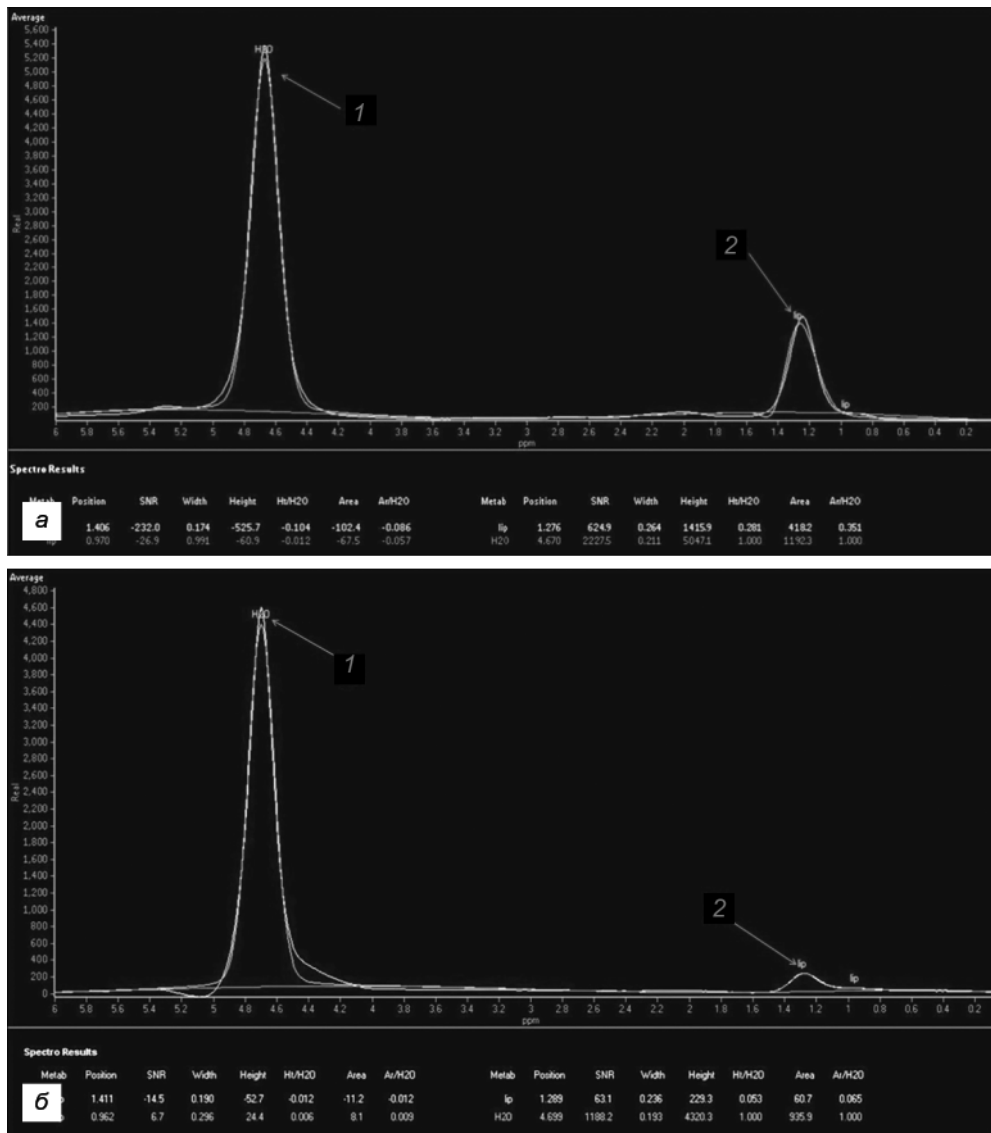


Рис. 1. МРС-грамма печени пациента с неалкогольной жировой инфильтрацией печени до (а) и после (б) лечения. Содержание жира: а — 35%, б — 6,5%. 1 — пик воды, 2 — пик липидов.

сигнала соответствовали депозитам жировой ткани в печени. В указанных зонах проводилось позиционирование спектроскопического вокселя. В исследовании был выбран размер вокселя $1 \times 1 \times 1,5$ см; такой объем позволял получить хорошее соотношение сигнал / шум. Обработку спектральных данных проводили в стандартной программе фирмы Philips — SpectroView (Нидерланды). Для вычисления концентрации липидов использовали формулу: $(S_1/S_1 + S_2) \cdot 100$, где S_1 — площадь под кривой пиков разных групп липидов; S_2 — площадь под пиком воды на полученном спектре [10]. В случае увеличения относительной концентрации липидов значение показателя увеличивается, так как концентрация воды в тканях стабильна и практически не меняется по мере старения организма человека, что позволяет рассчитать относительную концентрацию липидов в ткани печени и выразить ее в процентах.

Критериями включения пациентов в исследование являлись наличие жировой инфильтрации печени по

данным УЗИ с нормальной активностью печеночных трансаминаз в сыворотке крови; отсутствие других заболеваний печени вследствие злоупотребления алкоголем (более 10 г/сут для женщин и более 20 г/сут для мужчин) и/или вирусной инфекции.

Критериями исключения служили ишемическая болезнь сердца или другие атеросклеротические заболевания; неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелая печеночная и почечная недостаточность; злокачественные новообразования; выраженная гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина более 8 ммоль/л); токсические и лекарственные гепатиты; цирроз печени; болезни накопления (болезнь Вильсона—Коновалова, гемохроматоз, амилоидоз); сахарный диабет 1-го и 2-го типов, требующий коррекции сахароснижающими препаратами; прием гиполипидемических препаратов; общие противопоказания к МРТ.

В период проведения исследования сопутствующая терапия у больных не менялась. В сомнительных случаях (у 8 пациентов) перед

включением в группу обследуемых для дифференциальной диагностики была выполнена биопсия печени, результаты которой в последующем были сравнены с результатами ^1H -МРС.

У всех больных, включенных в исследование, оценивались масса тела и окружность талии. При окружности талии более 125 см пациентов исключали из исследования в связи с аппаратными ограничениями томографа (апертура — 60 см без учета применения поверхностной катушки). Также рассчитывали индекс массы тела для определения степени ожирения пациентов. В исследуемой группе преобладали пациенты с ожирением I и II степени.

Всем пациентам после проведения первого исследования разъясняли принципы здорового питания, рекомендовали дозированные физические нагрузки и контроль массы тела. Индивидуально подбирали диету (25—30 ккал/кг), сбалансированную по употреблению белков, жиров и углеводов: 30% жира, 15% белков и

55% углеводов, в том числе 5% сахара. Были рекомендованы физические упражнения как составная часть повседневной жизни: быстрая ходьба 30—40 мин в день, подъем по лестнице, плавание в бассейне и т. д. Пациенты в течение 6 мес получали эслидин (метионин 100 мг, липоид ППА-400 — 300 мг) по 2 капсулы 3 раза в сутки.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 6.0 с применением непараметрических критериев, таких как оценка значимости различий средних значений количественных показателей в зависимых выборках по Вилкоксоу и логистический регрессионный анализ по Спирмену.

Результаты и обсуждение

В исследованной группе концентрация липидов по результатам H^1 -МРС варьировала от 5,5 до 58,2% (в среднем $24,1 \pm 11,5\%$). При этом концентрация жира в печени в 15 случаях колебалась от 5,5 до 20%, в 14 — от 20 до 35% и в 4 случаях превышала 35% (рис. 2).

Во второй точке исследования концентрация липидов варьировала от 2,5 до 33,2% (в среднем $13,7 \pm 10,3\%$). Снижение концентрации жира до нормальных значений выявлено у 18 (60%), пациентов у 7 (23%) пациентов отмечено снижение более чем в 2 раза, но показатель не достиг нормальных значений. Снижение уровня липидов, по данным H^1 -МРС, у пациентов сочеталось с уменьшением массы тела (в среднем на 5—7%). Уменьшение содержания липидов печени по данным спектра не было выявлено у 5 (17%) пациентов; при подробном опросе оказалось, что пациенты не соблюдали рекомендованной диеты и режима физической активности, и уменьшения массы тела у них не произошло; при этом прием эслидина не прерывался. В целом различия содержания жира в печени до и после лечения были статистически достоверны (рис. 3). Изменение содержания жира в паренхиме на фоне лечения не коррелировало с индексом массы тела у пациентов. Значимое снижение показателя у обследованных пациентов получено на фоне уменьшения массы тела на 5—7% в течение 6 мес. При этом у пациентов, не соблюдавших условия исследования (диета + физические нагрузки) и не добившихся уменьшения массы тела, не выявлено уменьшения содержания жира в печени по данным протонной H^1 -МРС. Вместе с тем в 2 случаях индекс массы тела был в пределах нормальных значений (нормальная масса тела), а содержание жира в печени составляло 43 и 55% и не уменьшилось в результате лечения.

Среднее содержание жира в печени при H^1 -МРС составило $22,6 \pm 9,2\%$ (95% ДИ 17,5—27,7%). Среднее содержание жира, по результатам биопсии, составило $20,2 \pm 8,7\%$ (95% ДИ 16,5—28,7%). Значительная корреляция отмечена между относительными величинами содержания жира, измеряемыми при H^1 -МРС и при биопсии ($r = 0,91$, 95% ДИ 0,73—0,97), $p < 0,0001$ (рис. 4).

Неинвазивная диагностика неалкогольной жировой инфильтрации печени в настоящее время является актуальной проблемой и разрабатывается во многих цен-

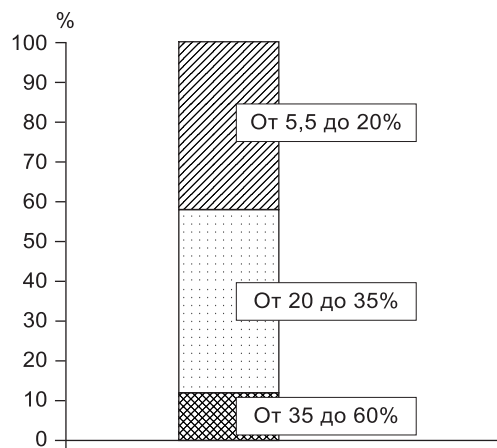


Рис. 2. Содержание жира в печени пациентов в первой точке исследования.

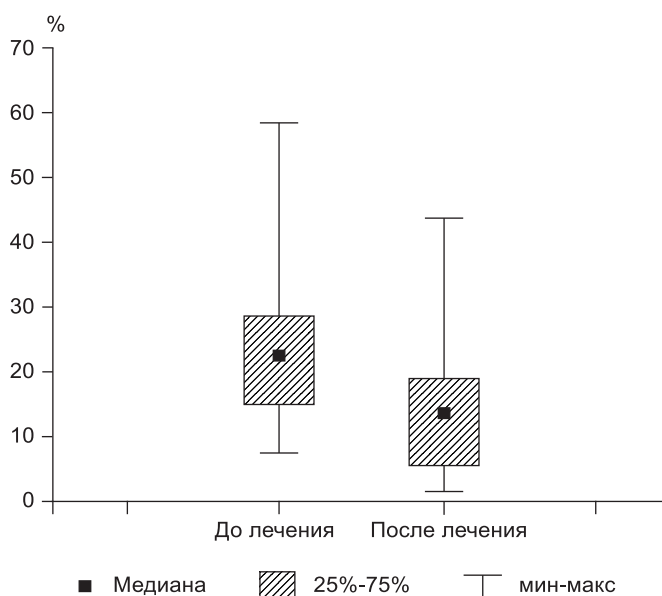


Рис. 3. Динамика изменения содержания жира (в %) при лечении жировой инфильтрации печени.

Показаны средние значения и разброс содержания жира.

трах. После внедрения в практику методик МРТ, позволяющих количественно оценить содержание жира в печени, была выявлена неэффективность лечения жировой инфильтрации большинством групп «печеночных» лекарств, применяемых в течение десятилетий [15, 16]. Эта ситуация в значительной степени сложилась в результате недостаточных диагностических возможностей скрининговых методов обследования. Полученные нами результаты заставляют внимательнее оценивать возможности существующих инструментальных методов исследования жировой инфильтрации печени, учитывая невысокую информативность биохимических показателей крови [17].

При оценке эффективности методик МРТ для диагностики и мониторинга содержания липидов в печени, предпочтение отдается H^1 -МРС, так как при этом проводится прямое измерение спектров воды и жира, в то время как в других методиках МРТ содер-

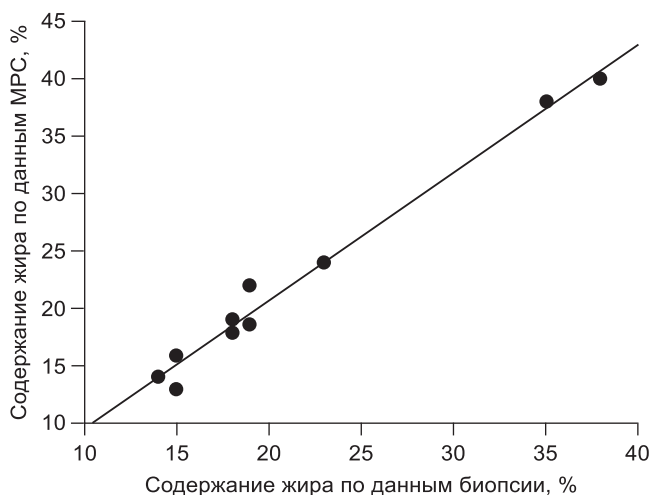


Рис 4. Корреляция величин содержания жира в паренхиме печени по данным H^1 -МРС и биопсии.

жание жира определяется опосредованно с использованием интерференции сигналов. Кроме того, в большинстве визуализационных методик МРТ необходимо нивелировать факторы неомогенности магнитного поля, продольные и поперечные релаксационные эффекты.

Проведенное нами сравнение количественных характеристик жировой инфильтрации, выявленных при H^1 -МРС и гистологических исследованиях, показало высокую степень корреляции, однако количество проведенных морфологических исследований было ограничено в связи с высоким риском инвазивной процедуры и недостаточной обоснованностью ее проведения у исследуемой группы пациентов.

Диагностические возможности определения жировой инфильтрации при МРС выше, чем по при УЗИ и КТ, не говоря уже о возможности количественной характеристики. Кроме того, на данные, полученные методом H^1 -МРС, не влияют навыки исследователя, как это может быть при УЗИ.

Уменьшение содержания жира в печени в нашем исследовании было выявлено у пациентов, у которых удалось достичь уменьшения массы тела. Уменьшение массы тела за счет дозируемых физических нагрузок и калорийности питания проводилось на фоне приема эслидина. Достоверных данных о статистически значимом снижении показателей содержания жира в печени на фоне изолированного действия эслидина в настоящее время нет. Результаты наших исследований свидетельствуют о положительном эффекте использования гепатопротектора в сочетании с изменением образа жизни.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об обоснованности использования H^1 -МРС в протоколе исследования пациентов с неалкогольной жировой инфильтрацией печени. Эта необходимость обусловлена в первую очередь высокой степенью корреляции данных спектроскопии и морфологического исследования в оценке содержания жира в паренхиме печени. Методика позволяет количественно оценить степень жировой инфильтрации печени у пациентов, у

которых проведение морфологического исследования не показано в связи с отсутствием изменения биохимических показателей крови, т. е. с отсутствием данных о наличии неалкогольного стеатогепатита. Ранняя диагностика в этой группе пациентов (и оценка степени выраженности жировой инфильтрации) может дать возможность вовремя провести коррекцию образа жизни больных и медикаментозную терапию. Это способствует профилактике аутоиммунного воспаления (стеатогепатит) с возможным исходом в цирроз печени. Важную роль также играет оценка изменения содержания жира в печени, осуществляемая через 6 мес. У пациентов, у которых удалось добиться уменьшения содержания жира в печени до нормальных значений (менее 6,5%), дальнейшей коррекции терапии и изменения образа жизни не требовалось в связи с отсутствием данных о наличии жировой инфильтрации печени.

Заключение

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия является эффективной неинвазивной методикой диагностики, количественной оценки жировой инфильтрации и динамической оценки содержания жира в печени. Количественная оценка содержания липидов в печени методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии позволяет определить эффективность липидоснижающей диеты и терапии у больных с неалкогольной жировой инфильтрацией печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tarantino G., Finelli C. Pathogenesis of hepatic steatosis: the link between hypercortisolism and non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (40): 6735—43.
2. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии.* 2003; 3: 2—7.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. *Гастроэнтерология. Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
4. Cheung C.L., Lam K., Wong I., Cheung B. Non-invasive score identifies ultrasonography-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease and predicts mortality in the USA. *BMC Med.* 2014; 12 (1): 154.
5. Betzel B., Drenth J.P. A new noninvasive technique for estimating hepatic triglyceride: will liver biopsy become redundant in diagnosing non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2014; 12: 152.
6. Lupşor-Platon M., Stefănescu H., Mureşan D. et al. Noninvasive assessment of liver steatosis using ultrasound methods. *Med. Ultrason.* 2014; 16 (3): 236—45.
7. Kani K.K., Moshiri M., Cuevas C. et al. Imaging patterns of hepatic steatosis on multidetector CT: pearls and pitfalls. *Clin. Radiol.* 2012; 67 (4): 366—71.
8. Cassidy F.H., Yokoo T., Aganovic L. et al. Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis. *Radiographics.* 2009; 29: 231—60.
9. Irwan R., Edens M.A., Sijens P.E. Assessment of the variations in fat content in normal liver using a fast MR imaging method in comparison with results obtained by spectroscopic imaging. *Eur. Radiol.* 2008; 18: 806—13.
10. Machann J., Thamer C., Schoedt B. et al. Hepatic lipid accumulation in healthy subjects: a comparative study using spectral fat-selective MRI and volume-localized 1H -MR spectroscopy. *Magn. Reson. Med.* 2006; 55: 913—7.
11. Kwan A.H., Mobli M., Gooley P.R. et al. Macromolecular NMR spectroscopy for the non-spectroscopist. *FEBS J.* 2011; 278 (5): 687—703.
12. Reeder S.B., Cruite I., Hamilton G., Sirlin C.B. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J. Magn. Reson. Imag.* 2011; 34: 729—49.

13. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012; 142 (7): 1592—609.
14. Cowin G.J., Jonsson J.R., Bauer J.D. et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J. Magn. Reson. Imag.* 2008; 28 (4): 937—45.
15. Lee S.S., Park S.H. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (23): 7392—402.
16. Шария М.А., Ширяев Г.А., Титов В.Н., Иванова К.В. Опыт неинвазивного определения концентрации жира в печени с помощью магнитно-резонансной спектроскопии по водороду у пациентов с жировым гепатозом до и после лечения препаратом Эслидин. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2013; 2: 50—4.
17. Шария М.А., Ширяев Г.А., Устюжанин Д.В. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностическом алгоритме у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени при комплексном подходе к лечению. *REJR*. 2014; 4 (3): 91—3.
7. Kani K.K., Moshiri M., Cuevas C. et al. Imaging patterns of hepatic steatosis on multidetector CT: pearls and pitfalls. *Clin. Radiol.* 2012; 67 (4): 366—71.
8. Cassidy F.H., Yokoo T., Aganovic L. et al. Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis. *Radiographics*. 2009; 29: 231—60.
9. Irwan R., Edens M.A., Sijens P.E. Assessment of the variations in fat content in normal liver using a fast MR imaging method in comparison with results obtained by spectroscopic imaging. *Eur. Radiol.* 2008; 18: 806—13.
10. Machann J., Thamer C., Schnoedt B. et al. Hepatic lipid accumulation in healthy subjects: a comparative study using spectral fat-selective MRI and volume-localized 1H-MR spectroscopy. *Magn. Reson. Med.* 2006; 55: 913—7.
11. Kwan A.H., Mobli M., Gooley P.R. et al. Macromolecular NMR spectroscopy for the non-spectroscopist. *FEBS J.* 2011; 278 (5): 687—703.
12. Reeder S.B., Cruite I., Hamilton G., Sirlin C.B. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J. Magn. Reson. Imag.* 2011; 34: 729—49.
13. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012; 142 (7): 1592—609.
14. Cowin G.J., Jonsson J.R., Bauer J.D. et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J. Magn. Reson. Imag.* 2008; 28 (4): 937—45.
15. Lee S.S., Park S.H. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (23): 7392—402.
16. Sharia M.A., Shiryaev G.A., Titov V.N., Ivanova K.V. Experience of non-invasive determination of the concentration of fat in the liver using magnetic resonance spectroscopy on hydrogen in patients with fatty hepatitis before and after drug treatment, Eslidin. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2013; 2: 50—4. (in Russian)
17. Sharia M.S., Shiryaev G.A., Ustyuzhanin D.V. Proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnostic algorithm in patients with nonalcoholic fatty liver disease at integrated approach to treatment. *REJR*. 2014; 4 (3): 91—3. (in Russian)

REFERENCES

1. Tarantino G., Finelli C. Pathogenesis of hepatic steatosis: the link between hypercortisolism and non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (40): 6735—43.
2. Bueverov A.O., Maevskaya M.V. Some pathogenetic and clinical issues of non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii*. 2003; 3: 2—7. (in Russian)
3. Ivashkin V.T., Drapkina O. M. *Gastroenterology. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
4. Cheung C.L., Lam K., Wong I., Cheung B. Non-invasive score identifies ultrasonography-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease and predicts mortality in the USA. *BMC Med.* 2014; 12 (1): 154.
5. Betzel B., Drenth J.P. A new noninvasive technique for estimating hepatic triglyceride: will liver biopsy become redundant in diagnosing non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2014; 12: 152.
6. Luşor-Platon M., Stefănescu H., Mureşan D. et al. Noninvasive assessment of liver steatosis using ultrasound methods. *Med. Ultrason.* 2014; 16 (3): 236—45.

Поступила (received) 01.12.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.272.03:616.16-031:611.986]-02:616.379-008.64

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОФЛАВИНА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Маркевич П.С.¹, Маркевич Л.Б.¹, Плеханов А.Н.², Коваленко А.Л.³

¹ФГКУ «437-й Военный госпиталь» МО РФ, г. Улан-Удэ; ²ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», г. Улан-Удэ; ³ФМБА ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург

Для корреспонденции: Маркевич Павел Сергеевич — канд. мед. наук, нач. хирургического отделения; e-mail: mps.doc@mail.ru

Рассматриваются ближайшие и отдаленные результаты парентерального и перорального применения цитофлавина у больных с синдромом диабетической стопы, осложненным трофическими язвами I и II степени в соответствии с классификацией по Wagner. Первостепенное значение придается оценке протекания репаративных процессов, нормализации баланса прооксидантно-антиоксидантной системы сыворотки крови пациентов, улучшению клинико-инструментальных показателей кровотока.

Ключевые слова: эффективность цитофлавина; лечение; исследования.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93(6): 67—72.

THE PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICIENCY OF CYTOFLAVIN IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME: IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS

Markevich P.S.¹, Markevich L.B.¹, Plekhanov A.N.², Kovalenko A.L.³

¹Military Hospital N 437 (Russia, Ulan-Ude); ²The Buryat State University (Russia, Ulan-Ude); ³Institute of Toxicology, Federal Medical Biological Agency (Russia, St. Petersburg)

Correspondence to: Pavel S. Markevich — doctor; e-mail: mps.doc@mail.ru

Immediate and long-term results of parenteral and oral administration of cytoflavin to patients with diabetic foot complicated by grade I and II trophic ulcers (Wagner classification) are considered with special reference to the assessment of reparative