



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-105-112

Клинико-лабораторные констелляции неалкогольной жировой болезни печени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: возможности скрининга стеатогепатоза и стеатогепатита на основании выявления гипераммониемии в амбулаторной практике

Горбань В. В., Корочанская Н. В., Горбань Е. В., Серикова С. Н.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Краснодар, Россия

Clinical-laboratory constellations of non-alcoholic fatty liver disease and the gastroesophageal reflux disease: the possibilities of screening steatohepatosis and steatohepatitis based on the detection of hyperammonemia in outpatient practice

V. V. Gorban, N. V. Korochanskaya, E. V. Gorban, S. N. Serikova

FSBEI HE "Kuban Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russia, 350063, Krasnodar, Russia

Для цитирования: Горбань В. В., Корочанская Н. В., Горбань Е. В., Серикова С. Н. Клинико-лабораторные констелляции неалкогольной жировой болезни печени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: возможности скрининга стеатогепатоза и стеатогепатита на основании выявления гипераммониемии в амбулаторной практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;166(6): 105–112. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-105-112

For citation: Gorban V. V., Korochanskaya N. V., Gorban E. V., Serikova S. N. Clinical-laboratory constellations of non-alcoholic fatty liver disease and the gastroesophageal reflux disease: the possibilities of screening steatohepatosis and steatohepatitis based on the detection of hyperammonemia in outpatient practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;166(6): 105–112. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-105-112

Горбань Виталий Васильевич, д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии

Корочанская Наталья Всеволодовна, д.м.н. профессор кафедры хирургии № 3

Горбань Елена Витальевна, аспирант кафедры хирургии № 3

Серикова Светлана Николаевна, д.м.н. доцент кафедры хирургии № 3

Vitaliy V. Gorban, MD, Head of the chair of polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>

Natalia V. Korochanskaya, MD, professor of the Department surgery № 3; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Elena V. Gorban, postgraduate of the Department surgery № 3; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>

Svetlana N. Serikova, MD, docent of the Department surgery № 3; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2397-4839>

✉ *Corresponding author:*

Горбань Виталий Васильевич

Vitaliy V. Gorban

gorbanvv@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение клинико-патофизиологических констелляций у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), коморбидной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) для определения мишеней терапевтических воздействий с учетом уровня аммониемии.

Материал и методы. Обследованы 47 больных с коморбидными НАЖБП и ГЭРБ в возрасте от 37 до 67 лет, которым было проведено анкетирование, биоимпедансметрия, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование желудочно-кишечного тракта, биохимические исследования с целью неинвазивной калькуляции стеатогепатоза и фиброза печени, определение аммиака в крови методом микродиффузии на анализаторе PocketChem™ВА.

Результаты. Коморбидность НАБЖП и ГЭРБ ассоциирована с ожирением, высокой полиморбидностью, выраженными изжогой, кислой регургитацией и положительной корреляцией с желчно-каменной болезнью и СД 2 типа. К предикторам стеатогепатоза и раннего фиброза печени, помимо общепринятых, можно добавить повышение уровней висцерального жира, щелочной фосфатазы и креатинина.

Заключение. С целью уменьшения риска стеатогепатоза и фиброза больным НАЖБП необходимо контролировать ежедневное достаточное количество фруктов и овощей и минимизацию употребления колбас. Определение концентрации аммиака перспективно для раннего выявления минимальной печеночной энцефалопатии. Методика требует регламентации нормативных значений и показаний к мониторингованию при таких факторах риска, как табакокурение и несистематическое употребление алкогольных напитков.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, коморбидность, неалкогольная жировая болезнь печени, гипераммониемия, висцеральный жир

Summary

Purpose of the study. The study of clinical and pathophysiological constellations in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), comorbid with gastroesophageal reflux disease (GERD) to determine the target of therapeutic effects, taking into account the level of ammonia.

Material and methods. The study included 47 patients with comorbid NAFLD and GERD in age from 37 to 67 years who were surveyed, bioimpedansmetry, esophagogastroduodenoscopy, ultrasonic examination of the gastrointestinal tract, biochemical studies for noninvasive calculation steatogepatosis and liver fibrosis, determination of ammonia in the blood microdiffusion method on PocketChemTMBA analyzer.

Results. Comorbidity of NAFLD and GERD is associated with obesity, high polymorbidity, severe heartburn, acid regurgitation and positive correlation with gallstone disease and type 2 diabetes. To the predictors of steatohepatosis and early liver fibrosis, in addition to the generally accepted, you can add increased levels of visceral fat, alkaline phosphatase and creatinine.

Conclusion. In order to reduce the risk of steatohepatosis and fibrosis, patients with NAFLD must control the daily sufficient amount of fruits and vegetables and minimize the consumption of sausages. The determination of ammonia concentration is promising for the detection of minimal hepatic encephalopathy. The methodology requires regulation of standard values and indications for monitoring for such risk factors as tobacco smoking and non-systematic use of alcoholic beverages.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, comorbidity, non-alcoholic fatty liver disease, hyperammonemia, visceral fat

Введение

Проблема высокой распространенности хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) приобретает глобальный характер. Известно, что в развитых странах мира половина населения старших возрастных групп характеризуется выраженной полиморбидностью (сочетанием двух или более хронических заболеваний) [1, 2]. Сходные тенденции (% населения старших возрастных групп) демонстрируют Соединенные Штаты Америки (62,5%), Великобритания (46,5%-64,1%) и Российская Федерация (40–60%) [3, 4, 5]. Полиморбидные пациенты, чаще обращаясь за медицинской помощью, находятся в группе риска по нежелательным эффектам медикаментозных воздействий [6]. Считается, что только 55% полиморбидных пациентов получают адекватную медицинскую помощь [7]. С целью улучшения медицинской помощи такому сложному контингенту больных в широкую клиническую практику внедряются стандарты и клинические рекомендации, большинство из которых описывает алгоритмы диагностики и лечения лишь одного заболевания. В связи с тем, что пациентов с сочетанием различных болезней лечат специалисты

разного профиля, терапевтическая помощь этому контингенту больных характеризуется фрагментарностью и разнонаправленностью. У пациентов с двумя и более заболеваниями лечение, основанное на изолированных клинических руководствах, как правило, ведет к полипрагмазии, неконтролируемым межлекарственным взаимоотношениям. Это приводит к более частым госпитализациям и низкому уровню удовлетворенности населения качеством медицинской помощи [8], за оказание которой в большей степени отвечают врачи первичного звена здравоохранения. Они нуждаются в повышении компетенций в части мультисциплинарной координации врачебных усилий и тактики лечения коморбидных и полиморбидных пациентов. При лечении таких пациентов особенно важно учитывать возможные патогенетические взаимосвязи между различными заболеваниями, методы индивидуализированной диагностики и терапии. Помимо повышения качества оказания медицинской помощи и увеличения продолжительности жизни больных, это имеет еще и важное экономическое значение [9].

В гастроэнтерологии наиболее часто сочетаются между собой гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и целый ряд клинических проявлений метаболического синдрома [10, 11]. До настоящего времени в широкую клиническую практику еще не внедрены методы скрининга при синтропии НАЖБП и ГЭРБ как гастроэнтерологических маркеров метаболического синдрома.

Материал и методы

Обследованы 47 амбулаторных больных гастроэнтерологического профиля с коморбидными НАЖБП и ГЭРБ в возрасте от 37 до 67 лет (17 мужчин и 30 женщин, средний возраст $48,06 \pm 3,12$ и $49,66 \pm 0,94$ года, соответственно). В исследование не включали больных с хронической обструктивной болезнью легких, хронической сердечной недостаточностью, психиатрическими, инфекционными, онкологическими болезнями, а также лиц, систематически употребляющих алкогольные напитки (40 и более раз за последние 12 месяцев или 3–5 раз за последние 30 дней, или более 20 г/сутки для женщин и более 30 г/сутки для мужчин в переводе на абсолютный алкоголь) [12]. Всем больным было проведено анкетирование с выяснением пищевых предпочтений, табакокурения (выкуривание 1-й и более сигарет в сутки). *Гастро-эзофагеальный рефлюкс (ГЭР) диагностировали при наличии изжоги и/или регургитации кислоты не реже 1 раза в неделю (согласно эпидемиологического критерия клиники Мейо)* [13]. Антропометрические исследования включали измерение роста, окружности талии (ОТ), массы тела с вычислением индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ(кг/м^2) = МТ(кг) / Рост(м^2)$. Из инструментальных методов исследования проводили измерение артериального давления, ЭКГ, биоимпедансметрию с определением уровня висцерального жира (в норме – 1–9 усл. единиц). При измерении ОТ верхними границами нормативных значений считали менее 94 см для мужчин и менее 80 см для женщин. Помимо физикального и общеклинических методов исследования, всем больным были проведены ультразвуковое исследование (УЗИ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эзофагогастроудоденоскопия (ЭГДС), а также колоноскопия по показаниям. При ЭГДС изменения слизистой оболочки (СО) пищевода оценивали согласно 2-му пересмотру Лос-Анджелесской классификации: степень N – отсутствие изменений; степень M – минимальные изменения; степень A – одна или более эрозий <5 мм длиной между двумя складками СО; степень B – одна или более эрозий >5 мм длиной между двумя складками СО [14]. Рефлюкс-эзофагит (РЭ) A–B степени мы относили к эрозивной ГЭРБ, а изменения СО пищевода N–M степени – к неэрозивной рефлюксной

Целью работы было изучение клинико-лабораторных особенностей НАЖБП, коморбидной с ГЭРБ, а также выявление клинико-патологических конstellаций для определения мишеней терапевтических воздействий при синтропии ГЭРБ и НАЖБП (стеатогепатоза и стеатогепатита) с учетом уровня аммониемии на амбулаторном этапе.

болезни (НЭРБ). Биохимические исследования включали определение глюкозы, общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), альбумина, гамма-глутамин-транспептидазы (ГГТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гликированного гемоглобина (HbA1c), щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевины, креатинина и общего билирубина. Уровень аммиака в крови определяли методом микродиффузии на анализаторе PocketChem™VA за 200 секунд с использованием набора реагентов Ammonia Test KitII с предусмотренным диапазоном измерения 7–286 мкмоль/л. Диагностику НАЖБП (стеатогепатоза и стеатогепатита) основывалась, помимо клинико-лабораторных показателей и УЗИ печени, на автоматизированном вычислении индекса ожирения печени (Fatty Liver Index – FLI) и шкалы фиброза печени (Liver Fibrosis Score – LFS) с помощью интернет-калькулятора. Значения FLI оценивались следующим образом: менее 30 ед. – отсутствие жировой дистрофии, 30–60 ед. – вероятная жировая дистрофия, более 60 ед. – достоверное наличие жировой дистрофии [15, 16]. Интернет-калькуляция шкалы фиброза печени учитывала возраст, ИМТ, натощаковую гипергликемию или сахарный диабет (СД), АЛТ, АСТ, количество тромбоцитов, уровень альбумина. Трактовка степени фиброза печени при НАЖБП была следующей: < -1.455 = F0-F2; НАЖБП -1.455–0.675 = неопределенный (промежуточный) фиброз; НАЖБП > 0.675 = F3-F4 [17].

Статистическую обработку проводили, используя программы MS Excel 10 и Wizard-Statistics (США). При нормальном математическом распределении в соответствующих выборках (критерий Колмогорова) использовали критерий Стьюдента (t-критерий) с представлением данных в виде среднего значения (X) и стандартной ошибки среднего значения (m) с указанием статистически значимого уровня $p < 0,05$. В выборках с неправильным распределением использовали критерии хи-квадрат (χ^2), Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни. Расчет коэффициентов корреляции проводили по Пирсону или Спирмену, а дисперсионный анализ – однофакторным методом ANOVA.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования среди 47 больных НАЖБП, коморбидной с ГЭРБ, стеатогепатоз был диагностирован у 36 (средний возраст

$57,63 \pm 1,32$ года), а стеатогепатит – у 11 пациентов (средний возраст $51,18 \pm 3,20$). При этом, у 37 больных была выявлена НЭРБ, а у 10 – ГЭРБ (А и Б степеней).

Рисунок 1.

Структура и частота полиморбидной патологии у пациентов с коморбидными ГЭРБ и НАЖБП

Figure 1.

Structure and frequency of polymorbid pathology in patients with comorbid GERD and NAFLD

Примечание.

1. ГЭРБ/НЭРБ. 2. Ожирение 1–3 ст. 3. Хронический панкреатит (ХП). 4. Хронический гастрит (ХГ) типа В. 5. Желчно-каменная болезнь (ЖКБ). 6. Синдром избыточного бактериального роста (СИБР). 7. Полипы толстой кишки. 8. Хронический запор. 9. Полипы желудка. 10. Киста печени. 11. НПВП-гастропатия. 12. Дивертикулез сигмовидной кишки. 13. Сахарный диабет 2 типа. 14. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). 15. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). 16. Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ). 17. Лактазная недостаточность.

Note.

1. GERD/NERD. 2. Obesity 1–3 degrees. 3. Chronic pancreatitis (CP). 4. Chronic gastritis (CG) of type B. 5. Cholelithiasis (JCD). 6. Syndrome of excess bacterial growth (SIBR). 7. Polyps colon. 8. Chronic constipation. 9. Polyps of the stomach. 10. Liver cyst. 11. NSAID gastropathy. 12. Diverticulosis of the sigmoid colon. 13. Type 2 diabetes. 14. Axial hernia. 15. Duodenal ulcer (PUD). 16. Peptic ulcer of the stomach (PUD). 17. Lactase deficiency.

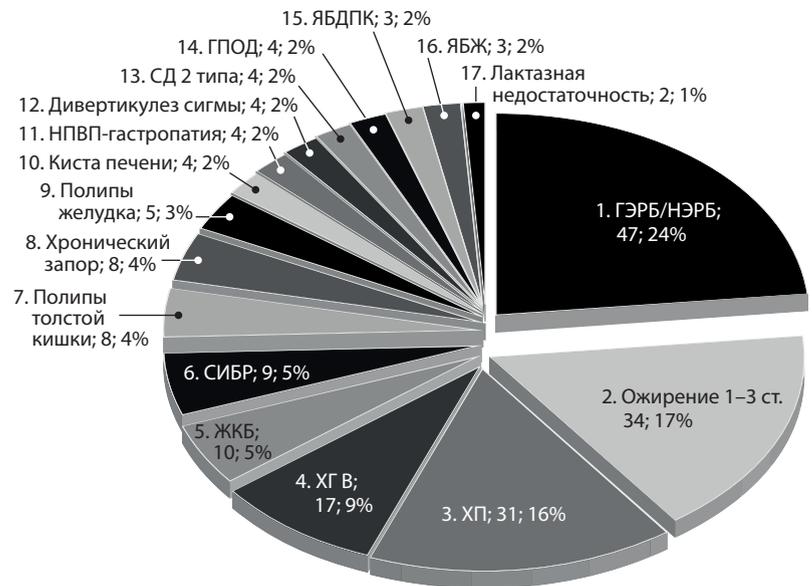


Рисунок 2.

Количественная полиморбидность у больных с сочетанием НАБЖП и ГЭРБ

Figure 2.

Quantitative polymorbidity with the patients with a combination of NAFLD and GERB

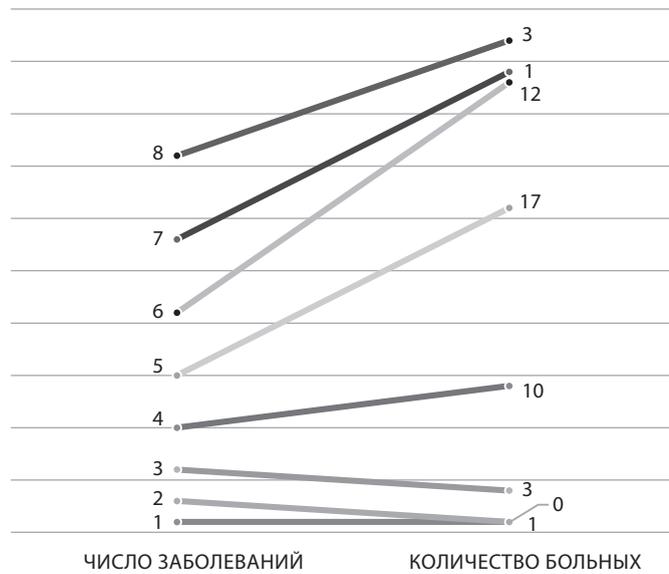


Рисунок 3.

Порочный круг полиморбидности и клинико-лабораторных проявлений у больных с коморбидными ГЭРБ и НАЖБП

Figure 3.

The vicious cycle of polymorbidity and clinical laboratory manifestations in patients with comorbid GERD and NAFLD



У 34 больных было определено ожирение от 1-й до 3-й степени. Помимо преобладающей коморбидной триады, включающей НАЖБП, ГЭРБ и ожирение, полиморбидный список гастроинтестинальных и метаболических заболеваний у пациентов, включенных в исследование, дополнился еще 14 болезнями (Рис. 1). Оказалось, что количество болезней в пересчете на одного пациента составило $5,06 \pm 0,19$. При этом, в разных сочетаниях менее 4-х болезней было у 4 человек (одно заболевание – только у одного человека), 4 заболевания – у 10, 5 болезней – у 17 и от 6 до 8 заболеваний – у 16 пациентов (Рис. 2). Такая полиморбидность не могла не проявиться метаболическими нарушениями. Так, уровень глюкозы крови статистически значимо был выше у 33 лиц с пятью и более заболеваниями по сравнению с 14 больными с количеством болезней менее 5 у одного человека ($5,7 \pm 0,16$ и $3,5 \pm 0,23$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,001$). По данным параметрических и непараметрических статистических методов положительная корреляция была выявлена между количеством болезней в расчете на одного человека и следующими параметрами, симптомами и болезнями: ИМТ и ОТ, уровнями глюкозы и HbA1c, а также изжогой и кислой регургитацией, наличием желчно-каменной болезни (ЖКБ) и СД 2 типа (Рис. 3).

Небезынтересно то, что между больными НЭРБ и ГЭРБ (А и В-степени) не было выявлено статистически значимых клинико-лабораторных отличий ($p = 0,91$), равно как и при сравнении больных со стеатогепатитом и стеатогепатозом ($p > 0,05$).

С целью детальной оценки ассоциации метаболических изменений при коморбидных НАЖБП и ГЭРБ, нами было предпринято сравнение 2-х подгрупп больных: 1-я ($n = 38$) – со значениями FLI менее ≤ 30 усл. ед. ($8,34 \pm 1,90$) и 2-я ($n = 9$) – более 30 усл. ед. ($59,75 \pm 3,3$). Во 2-й подгруппе больных, по сравнению с первой, были выявлены не только статистически значимые более высокие параметры, включенные в формулу для вычисления FLI, такие как ИМТ ($37,0 \pm 1,22$ и $22,19 \pm 2,3$ кг/м², $p = 0,04$) и ГГТ ($65,72 \pm 14,5$ и $30,3 \pm 6,04$ ммоль/л, $p = 0,016$), но и показатели, отражающие нарушение углеводного обмена, такие как глюкоза ($12,1 \pm 1,02$ и $8,20 \pm 1,00$ ммоль/л, $p = 0,045$) и HbA1c ($7,32 \pm 0,57$ и $5,8 \pm 0,11\%$, $p < 0,001$).

При проведении детального статистического анализа очевидным явилось, во-первых, подтверждение положительной корреляции FLI со значениями ИМТ (коэффициент Пирсона, $p < 0,001$; тест Крускалла-Уоллиса, $p < 0,001$; ANOVA, $p < 0,001$), ОТ (коэффициент Пирсона, $p = 0,002$; ANOVA, $p = 0,015$; тест Крускалла-Уоллиса, $p = 0,003$), ТГ (коэффициент Пирсона, $p < 0,001$; ANOVA, $p = 0,031$), ГГТ (коэффициент Пирсона, $p = 0,016$; ANOVA, $p = 0,039$), и, во-вторых, выявление других показателей нарушенного углеводного, жирового и метаболического статусов, таких как уровни глюкозы (коэффициент Пирсона, $p < 0,001$; тест Крускалла-Уоллиса, $p = 0,040$; ANOVA, $p = 0,046$), HbA1c (коэффициент Пирсона, $p < 0,001$), ВЖ (коэффициент Пирсона, $p = 0,008$; тест Крускалла-Уоллиса, $p = 0,023$), ОХ (коэффициент Пирсона, $p = 0,017$; тест Крускалла-Уоллиса, $p = 0,033$), щелочной фосфатазы (коэффициент Пирсона, $p < 0,001$), креатинина (коэффициент Пирсона, $p = 0,022$).

Следующим этапом мы с помощью интернет-калькулятора провели неинвазивное определение степени фиброза печени (LFS) с учетом возраста, ИМТ, натощаковой гликемии или наличия СД, АСТ, АЛТ, тромбоцитов и альбумина. Проведенный сравнительный анализ показателей у пациентов ($n = 25$) с более выраженным фиброзом (Indeterminant score) по сравнению с больными ($n = 22$) с меньшей степенью фиброза (F0-F2) выявил статистически значимые более высокие показатели ИМТ ($34,02 \pm 0,52$ и $30,72 \pm 0,71$ кг/м², $p < 0,001$), уровня глюкозы ($6,60 \pm 0,40$ и $5,42 \pm 0,08$ ммоль/л, $p = 0,013$) и HbA1c ($6,32 \pm 0,28$ и $5,55 \pm 0,08\%$, $p = 0,033$), а также ОТ ($114,70 \pm 2,31$ и $103,72 \pm 1,81$ см, $p < 0,001$), ЛПНП ($3,79 \pm 0,2$ и $2,83 \pm 0,34$ ммоль/л, $p = 0,038$) и ВЖ ($11,6 \pm 1,07$ и $6,94 \pm 1,021$ усл. ед., $p = 0,04$). При этом были подтверждены положительные корреляции наличия фиброза печени со значениями ОТ (χ^2 , $p = 0,022$), глюкозы (χ^2 , $p = 0,006$), HbA1c (χ^2 , $p = 0,048$), а также ГГТ (χ^2 , $p = 0,043$). Указанными изменениями можно объяснить выявленную нами статистически значимую зависимость показателей шкалы фиброза печени и индекса ожирения печени (коэффициент Пирсона, $p = 0,044$), равно как и прямую корреляцию между интегральными их значениями (ANOVA, $p = 0,009$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p = 0,019$).

Исходя из того, что у больных НАЖБП одним из значимых факторов риска является нерациональное питание, нами была проведена сопоставление особенностей пищевых предпочтений и выраженности поражения печени. Рандомизированные исследования свидетельствуют о том, что недостаточное употребление в пищу фруктов занимает 3-ю позицию среди всех модифицированных факторов риска развития осложнений ХНИЗ в глобальном масштабе [18]. По результатам нашего исследования оказалось, что уровень индекса ожирения печени прямо коррелирует с недостаточным употреблением в пищу (менее 500 г) фруктов и овощей (t-test, $p = 0,003$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p = 0,020$; тест Манна-Уитни, $p = 0,021$) и, наоборот, с преобладанием в пищевом рационе колбасных изделий (t-test, $p = 0,007$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p = 0,024$; тест Манна-Уитни, $p = 0,026$) (Рис. 4). При этом, значения индекса ожирения печени прямо коррелируют с наличием ЖКБ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p = 0,035$; t-test, $p = 0,019$; тест Манна-Уитни, $p = 0,037$) и СД 2 типа (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p < 0,001$; t-test, $p < 0,001$; тест Манна-Уитни, $p = 0,001$) так же, как и величины шкалы фиброза печени, которые ассоциируются с наличием и ЖКБ (χ^2 , $p = 0,004$), и СД 2 типа (χ^2 , $p < 0,001$).

Исходя из того, что НАЖБП является одной из самых распространенных болезней ЖКТ и может приводить к тяжелым осложнениям, включая развитие печеночной энцефалопатии, возникает необходимость диагностировать ее на ранних стадиях. При этом, минимальная печеночная энцефалопатия (МПЭ) протекает без очевидных неврологических расстройств, но с когнитивными нарушениями, которые могут быть выявлены психометрическим тестированием. Вместе с тем, сложные специфические

Рисунок 4.

Индекс ожирения печени (FLI) в зависимости от некоторых пищевых предпочтений

Примечание.

Обратная статистически значимая корреляция индекса ожирения печени от суточного употребления фруктов и овощей (t-test, t(47)=3,147, p=0,003) и прямая положительная корреляция от употребления колбасных изделий (t-test, t(47)=2,693, p=0,007).

Figure 4.

Fatty liver index (FLI) depending on some food preferences

Note.

An inverse statistically significant correlation of the liver obesity index from daily consumption of fruits and vegetables (t-test, t(47)=3,147, p=0,003) and a direct positive correlation from sausage consumption (t-test, t(47)=2,693, p=0,007).

Рис 4.а. Индекс ожирения печени (fatty liver index; FLI) в зависимости от суточного употребления фруктов и овощей (знак (+) – более 500 г/день, а знак (-) – менее 500 г/день).

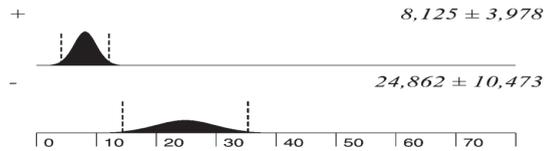
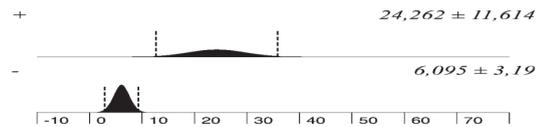


Рис 4.б. Индекс ожирения печени (fatty liver index; FLI) в зависимости от приверженности к употреблению колбас (знак (+) - приверженность; знак (-) - не приверженность).



Индекс ожирения печени (усл. ед.)

Рисунок 5.

Уровень аммионии в зависимости от табакокурения и эпизодического употребления алкоголя

Примечание.

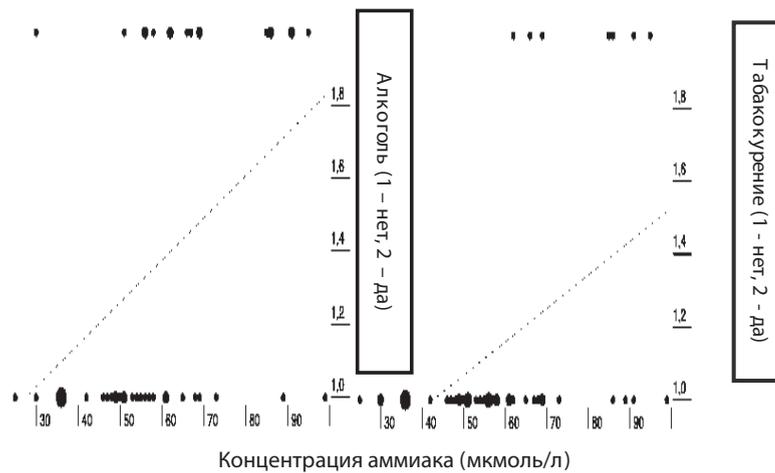
Прямая статистически значимая корреляция табакокурения (корреляция Пирсона, r(47)=0,467, p<0,001), а также эпизодического употребления алкоголя с уровнем аммиака в крови (корреляция Пирсона, r(47)=0,438, p=0,002).

Figure 5.

Ammonium level depending on smoking and episodic alcohol use

Note.

Direct statistically significant correlation of tobacco smoking (Pearson correlation, r(47)=0.467, p<0.001), as well as episodic alcohol consumption with blood ammonia level (Pearson correlation, r(47) = 0.438, p = 0,002).



методы исследования мало приемлимы в амбулаторной практике и имеют неоднозначный характер. Общеизвестно, что основным звеном патогенеза печеночной энцефалопатии является гипераммониемия. Гипераммониемия, причины которой весьма многообразны, без лечения может привести к необратимым повреждениям головного мозга или смерти. В связи с этим клинически значимым является выявление гипераммониемии на ранних стадиях. Логичным решением может стать определение сывороточного NH₃ для подтверждения МПЭ у пациентов с дисфункцией печени, включая НАЖБП [19].

Вместе с тем, по данным нашего исследования, концентрация аммиака у лиц контрольной группы (здоровые лица 8 мужчин и 12 женщин со средним возрастом 28,2±3,5 лет, не употреблявших алкоголь и не курящих) и у больных с НАЖБП была практически одинаковой (55,4±4,35 и 59,8±2,53 мкмоль/л, соответственно; p>0,05). При этом диапазон колебаний концентрации аммиака у лиц контрольной группы составлял 21–111 мкмоль/л, а у больных НАЖБП – 24–99 мкмоль/л. Только у 9 (45,0%) из 20 пациентов контрольной группы и 23 (48,9%) из

47 больных НАЖБП концентрация аммиака была в пределах условной нормы (11–32 мкмоль/л).

У больных с разной степенью начального фиброза печени (F0-F2 и Indeterminant score) нами не было получено статистически значимых различий уровня аммионии (57,9±3,09 и 63,25±4,36 мкмоль/л, соответственно; p>0,05), равно как и при сравнении больных с разной степенью FLI. При FLI ≤30 усл. ед. концентрация аммиака была 61,5±3,22 мкмоль/л, а при FLI ≥30 усл. ед. концентрация аммиака составила 54,75±6,57 мкмоль/л. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований, исходя из того, что концентрация аммиака в крови зависит от многих факторов, что затрудняет определение значений абсолютной нормы, равно как и порога гипераммониемии [20, 21]. *Следует подчеркнуть, что* доказательное значение имеет динамика индивидуальных показателей концентрации аммиака, так как при прогрессировании поражения печени и развитии ПЭ уровень аммионии даже снижается [22]. Необходимо отметить выявленную нами положительную корреляцию уровня концентрации аммиака у больных с коморбидными НАЖБП и ГЭРБ в зависимости

от табакокурения (корреляция Пирсона, $p < 0,001$; ANOVA, $p = 0,025$; тест Крускалла-Уоллиса, $p = 0,034$; χ^2 , $p = 0,031$), а также от эпизодического употребле-

ния алкогольных напитков (корреляция Пирсона, $p = 0,002$; ANOVA, $p = 0,008$; тест Крускалла-Уоллиса, $p = 0,014$; χ^2 , $p = 0,013$). (Рис. 5).

Заключение

Проведенное нами исследование свидетельствует, что интегральная оценка клинико-лабораторных особенностей ГЭРБ и ряда клинически значимых проявлений метаболического синдрома, таких как НАЖБП и сахарный диабет, имеет важное значение для формирования общего терапевтического плана и выделения мишеней для лечебных воздействий. Полиморбидность при синдромах ГЭРБ и НАЖБП характеризуется широким спектром патологических состояний, оказывающих негативное содружественное влияние на развитие стеатогепатита. Рост заболеваемости и болезненности НАЖБП становится глобальной социальной и клинической проблемой [23] и фиксируется параллельно с пандемией ожирения и СД [24]. Усилия междисциплинарной команды врачей и пациентов, направленные на изменения образа жизни, остаются краеугольным камнем профилактики и лечения НАЖБП. Практически значимым является выявление патогенетических конstellаций клинико-лабораторных изменений для определения мишеней для терапевтических воздействий.

При диагностике НАЖБП в виде стеатогепатита необходимо учитывать не только общепринятые критерии для расчета индекса ожирения печени и шкалы фиброза печени, но и уровень ВЖ, нерациональное питание (низкое содержание в пищевом рационе фруктов и овощей и высокое – колбасных изделий), табакокурение, а также такие сопутствующие заболевания как ЖКБ и СД 2 типа. Наконец, ранняя диагностика гипераммониемии и лечение МПЭ остается огромной неосуществленной потребностью, решение которой требует больших совместных усилий ученых и практических врачей [25]. Хорошо известна ключевая роль печени в метаболизме аммиака, в связи с чем не вызывает удивления развитие гипераммониемии

на доцирротической стадии у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [22], что хорошо задокументировано как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях [26]. Известно, что L-ornithine-L-aspartate (LOLA, Гепамерц Германия) – комбинация эндогенных аминокислот – продемонстрировал свою способность к повышению метаболизма избыточного аммиака как резидуальными гепатоцитами, так и скелетной мускулатурой у пациентов с циррозом печени [27]. Проведенные исследования показали, что LOLA, помимо хорошо установленной функции сквенжера аммиака, может оказывать прямой гепатопротективный эффект. В исследовании Grüngreifand Lambert-Baumann [28] 463 пациента со стеатогепатозом, 29% из которых страдали НАЖБ, получали перорально различные дозы LOLA на протяжении 30–90 дней. После курсового введения LOLA повышенные в крови уровни ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ) существенно снизились (до 70% от исходного уровня) и этот эффект был дозо-зависимым. Лечебное действие курсового введения LOLA, обладающего аммоний-редуцирующим, антиоксидантным, противовоспалительным и улучшающим кровоток действиями [29], было более выражено у пациентов с НАСГ, по сравнению с больными с циррозом печени. Субгрупповой анализ продемонстрировал, что у лиц с полным отказом от приема алкоголя была отмечена оптимальная эффективность препарата в отношении гиперферментемии. В проведенном нами исследовании выявлена положительная корреляционная взаимосвязь уровня концентрации аммиака и табакокурения, и даже несистематического употребления алкогольных напитков, что следует учитывать при планировании индивидуализированных лечебных мероприятий.

Выводы

1. Коморбидность НАЖБП и ГЭРБ ассоциирована с ожирением, а также с выраженной полиморбидностью (в среднем более 5 заболеваний на одного человека). На фоне высокой полиморбидности метаболические нарушения жирового и углеводного обмена сопровождаются не только более выраженными изжогой и кислой регургитацией, но и положительной корреляцией с ЖКБ и СД 2 типа.
2. У больных НАЖБП на амбулаторном этапе чаще определяются минимальные изменения жирового гепатоза (FLI) и начальные степени фиброза печени (LFS). Предикторами FLI и LFS можно считать не только измененные показатели, учитываемые в формулах медицинского калькулятора, но и повышение уровней ВЖ (более 9 усл. ед.), ОХ, ЛПНП, щелочной фосфатазы и креатинина.
3. С целью уменьшения риска стеатоза печени и возможного фиброза в рационе питания больных НАЖБП в большей степени, чем в общей популяции необходимо контролировать ежедневное достаточное количество фруктов и овощей и минимизацию употребления гастрономических продуктов, в частности, колбас.
4. Определение концентрации аммиака в амбулаторных условиях может открыть перспективы раннего выявления МПЭ при нарушении функций печени. Вместе с тем, данная методика требует дальнейшего усовершенствования как в плане разработки технологической регламентации, так и в определении нормативных значений и показателей к динамическому индивидуализированному мониторингованию при наличии факторов риска, таких как табакокурение и даже несистематическое употребление алкогольных напитков.

Литература | References

- Marengoni A., Angleman S., Melis R. et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res. Rev.* 2011;10:430–9; doi:10.1016/j.arr.2011.03.003.
- Multimorbidity: technical series on safer primary care. Geneva: World Health Organization. 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/252275>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(6):5–56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
- Oganov R. G., Denisov I. N., Simanenkova V. I. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(6):5–56. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56>.
- Ward B.W., Schiller J.S. Prevalence of multiple chronic conditions among US adults: estimates from the National Health Interview Survey. *Prev. Chronic Dis.* 2013;10: E65. doi:10.5888/pcd10.120203.
- Barnett K., Mercer S.W., Norbury M. et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37–43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
- Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. 11-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019. – 512 с. ISBN978-5-9704-5073-4.
- Belyalov F.I. Treatment of internal diseases in terms of comorbidity. 11th ed. revised and add. М.: GEOTAR-media, 2019. – 512 pp. SBN978-5-9704-5073-4.
- Boyd C., Fortin M. Future of multimorbidity research: How should understanding of multimorbidity inform health system design? *Public Health Rev.* 2010;32:451–74.
- Гинард К.Н. Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня. Новая медицина тысячелетия, 2012; 6: 22–4.
- Ginard K.N. When one interferes with another – comorbidity on the topic of the day. *New Medicine of the Millennium,* 2012; 6: 22–4.
- Верткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо. 2015. 150 pp. ISBN: 978-5-699-83378-8.
- Vertkin A.L. Comorbid patient. A guide for practitioners. М.: Eksmo. 2015. 150 pp. ISBN: 978-5-699-83378-8.
- Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2017;2(138):22–37.
- Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: clinical presentation, diagnosis, treatment (recommendations for therapists, 2nd version). *Eksp. Klin. Gastroenterol.* 2017; 138 (2): 22–37.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: МИА. 2011. 220 pp. ISBN-13(EAN): 9785998600555
- Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Korneeva O. N. Clinical options for metabolic syndrome. М.: MIA. 2011. 220 pp. ISBN-13(EAN): 9785998600555.
- Оказание медицинской помощи взрослому населению в центрах здоровья. Методические рекомендации. Под ред. Бойцова С.А. 2012. – 122 pp.
- Providing medical care to adults in health centers. Guidelines. Ed. Boytsov S.A. 2012. – 122 pp.
- Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54(5):710–7. doi:10.1136/gut.2004.051821.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101:1900–1920. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
- Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R., Charlotte F., Housset C., Ratziu V. LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014;40(10):1209–22. <https://doi.org/10.1111/apt.12963>.
- Kahl S., Straßburger K., Nowotny B., Livingstone R., Kluppelholz B. et al. Comparison of Liver Fat Indices for the Diagnosis of Hepatic Steatosis and Insulin Resistance. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e94059. doi:10.1371/journal.pone.0094059.
- Almpanis Z., Demonakou M., Tiniakos D. Evaluation of liver fibrosis: “Something old, something new...” *Annals of Gastroenterology.* 2016; 29:445–453. DOI: <http://dx.doi.org/10.20524/aog.2016.0046>.
- Ezzati M. and Riboli E. Behavioral and Dietary Risk Factors for Noncommunicable Diseases. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:954–64. DOI:10.1056/NEJMra1203528.
- Levitt D.G., Levitt M.D. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2018;11:193–215. <https://doi.org/10.2147/CEG.S160921>.
- Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P. et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J. Hepatol.* 2014;60:1–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>.
- Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D., Easley K.A., Karafa M.T. et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am. J. Med.* 2003; 114:188–93. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01477-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01477-8).
- Felipo V., Urios A., Montesinos E. et al. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2012; 27:51–58. <https://doi.org/10.1007/s11011-011-9269-3>.
- Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34(3):274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>.
- Hanefeld M., Pistrosch F., Bornstein S.R., Birkenfeld A.L. The metabolic vascular syndrome – guide to an individualized treatment. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2016; 17(1):5–17. DOI: 10.1007/s11154-016-9345-4.
- Morgan M.Y., Amodio P., Cook N.A. et al. Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2016; 31:1217. <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9726-5>
- Gutierrez-de-Juan V., Lopez de Davalilo S., Fernandez-Ramos D. et al. A morphological method for ammonia detection in liver. *PLoSOne.* 2017; 12: e0173914. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173914.g003>
- Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W. Effect of L-ornithine-L-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.05.004>
- Grüngreiff K., Lambert-Baumann J. Efficacy of L-ornithine L-aspartate granules in chronic liver diseases. *Med. Welt.* 2001; 52:219–26.
- Butterworth R.F., Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases.* 2018. DOI:10.1159/000491429