

УДК [616.33-002-009.81:616.36.-003.826]:616-06

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С КОМОРБИДНОЙ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ПЕЧЕНИ**

Корочанская Наталья Всеволодовна – д-р мед. наук,
профессор
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар

Крушельницкий Владимир Станиславович –
канд. мед. наук
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Хропова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Горбань Елена Витальевна – канд. мед. наук
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

В статье представлено клинико-морфофункциональное исследование 47 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Среди больных рефлюксной болезнью с коморбидной неалкогольной жировой болезнью печени преобладали пациенты с неэрозивной рефлюксной болезнью и значительной полиморбидностью (пять болезней на одного человека), на фоне которой метаболические нарушения сопровождались частой изжогой и прямой корреляцией с билиарной патологией и сахарным диабетом 2-го типа. Предикторами метаболической ассоциированной болезни печени считают повышение уровня висцерального жира, общего холестерина и креатинина, т. е. параметров, не учитываемых в обеих формулах – индекса ожирения и шкалы фиброза печени.

Повышение показателей индекса ожирения печени ассоциировано с нарушениями рационального питания: незначительным объемом употребляемых в пищу фруктов и овощей и повышенным – гастрономических продуктов (колбасных изделий). У больных с повышенными значениями индекса ожирения и показателя фиброза печени выявлена прямая корреляция с частотой желчнокаменной болезни и сахарного диабета 2-го типа.

Установление диапазона нормальных значений аммониемии капиллярной крови направлено на продолжение исследований с апробацией разных методик и анализаторов, учитывается динамика индивидуальных показателей аммониемии, имеющих определенное диагностическое значение.

Ключевые слова: НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ, ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

UDC [616.33-002-009.81:616.36.-003.826]:616-06

**CLINICAL LABORATORY
FEATURES OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX
DISEASE WITH COMORBID NON-ALCOHOLIC
FATTY LIVER DISEASE**

Korochanskaya Natalia Vsevolodovna – MD,
professor
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar

Krushelnitsky Vladimir Stanislavovich – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Khropova Tatiana Nikolaevna – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Gorban' Elena Vitalievna – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

The article presents a clinical and morpho-functional study of 47 patients with non-alcoholic fatty hepatic disease and gastroesophageal reflux disease. The patients with non-erosive reflux disease and significant polymorbidity (five diseases per person) predominated among patients with reflux disease and co-morbid non-alcoholic fatty hepatic disease. Their metabolic disorders were accompanied by frequent heartburn and a direct correlation with biliary pathology and type 2 diabetes mellitus. Predictors of metabolic associated liver disease are considered to be an increase in the level of visceral fat, total cholesterol and creatinine, i.e. parameters that are not taken into account in both formulas - the obesity index and the liver fibrosis scale.

An increase in the index of fatty liver is associated with malnutrition: a small amount of fruits and vegetables eaten and an increased amount of gastronomic products (sausages). Patients with elevated values of the obesity index and the index of liver fibrosis manifested a direct correlation with the frequency of cholelithiasis and type 2 diabetes mellitus.

Establishing the range of normal values of ammonemia in capillary blood is aimed at continuing research with the testing of various methods and analyzers. The dynamics of individual indicators of ammonemia, which have a certain diagnostic value, is taking into account.

Key words: NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Введение

Прогрессирующее возрастание случаев гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в мире [1, 2], ее мультифакториальный характер [3, 4, 5], хроническое течение и повышенный риск онкологических заболеваний определяют глобальную актуальность проблемы, которая усугубляется наличием коморбидной патологии [6]. Ассоциированные с ГЭРБ заболевания являются мультисистемными, взаимно отягчающими, изменяющими и дополняющими клиническую картину. Поэтому важно определять клинические, патофизиологические и гистологические связующие звенья патогенеза при таких видах синтропии [7], как ожирение [8], заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая язвенную болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) и язвенную болезнь желудка (ЯБЖ) [9, 10, 11], неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [10, 12, 13, 14, 15].

С учетом мультисистемного характера НАЖБП, коморбидной с ГЭРБ [8], и развития обратимых метаболических нарушений в печени [12] необходимо на ранних стадиях малоинвазивными методами диагностировать ее стеатоз и фиброз, а также гипераммониемию при минимальной печеночной энцефалопатии (МПЭ) [16, 17, 18]. Поэтому предложено внедрение адаптированных к амбулаторной практике малоинвазивных методик, таких как определение аммониемии в капиллярной крови.

Однако подходы к своевременной диагностике неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), внепищеводных проявлений ГЭРБ, а также маршрутизации пациентов для патогенетически обоснованного индивидуализированного лечения коморбидных больных с ГЭРБ разработаны недостаточно. В клиническую практику внедряются алгоритмы, большинство из которых предусматривают диагностику и лечение одного заболевания [19, 20, 21, 22]. Актуальной клинической задачей является разработка патогенетически обоснованного лечения пациентов на основе идентификации фенотипов ГЭРБ, коморбидной с язвенной болезнью (ЯБ) [23], НАЖБП [24].

Цель исследования

Повышение эффективности индивидуализированных диагностических мероприятий у больных ГЭРБ с коморбидной гастроинтестинальной и печеночной патологией на основании исследования клинико-морфофункциональных и патобиохимических взаимосвязей заболеваний.

Материал и методы

Исследование было проведено на кафедре хирургии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (ФПК и ППС) на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2». Выполнен фенотипический скрининг у пациентов с факторами риска ГЭРБ, такими как ожирение и НАЖБП. У пациентов с ГЭРБ были проведены следующие обследования: анкетирование, физикальный осмотр, антропометрия, а также комплексные исследования, включающие эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), биохимическое исследование крови.

Пациентам с ГЭРБ и НАЖБП были проведены биоимпедансометрия, биохимические исследования для неинвазивной калькуляции стеатогепатоза и фиброза печени. Содержание аммиака в капиллярной крови определяли с применением методики микродиффузии на анализаторе RocketChemТМВА. У больных с разными типами коморбидной ГЭРБ был проведен анализ полученных результатов с фиксацией частоты полиморбидности, наличия факторов риска и синдромных ассоциаций; клинико-функциональных, морфологических и биохимических маркеров, а также их взаимосвязи. Приведено обоснование диагностического лечения на амбулаторном и стационарном этапах в зависимости от коморбидного фенотипа ГЭРБ.

Результаты и обсуждение

Были обследованы 47 больных с коморбидными НАЖБП и ГЭРБ в возрасте от 37 до 67 лет. Пациентам были проведены анкетирование, биоимпедансометрия, эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ ЖКТ, биохимические исследования с калькуляцией степени стеатогепатоза и фиброза печени. У 37 больных (78,7 %) была выявлена НЭРБ (N- и M-степеней), а у 10 – ГЭРБ (A- и B-степеней), (рисунок1).

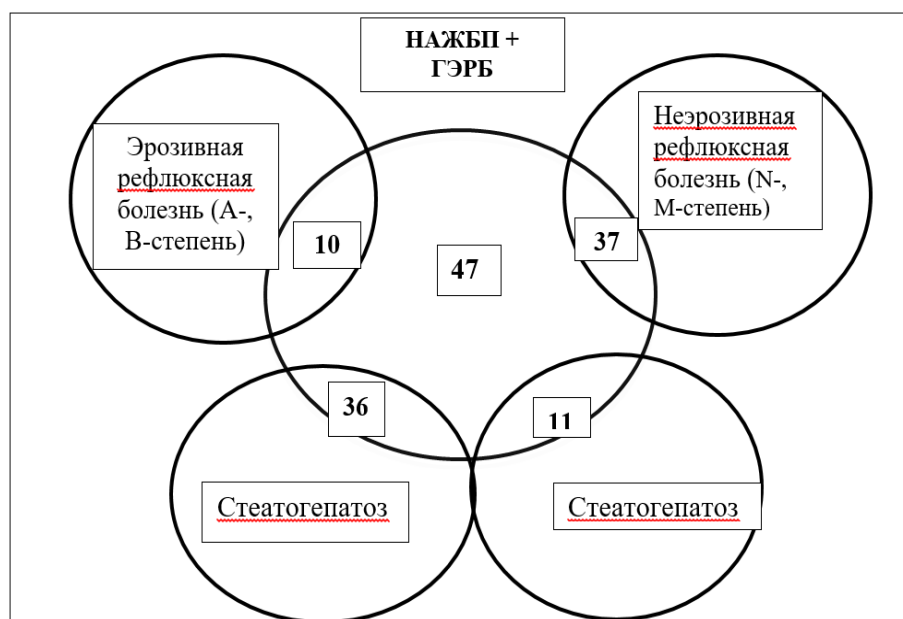


Рисунок 1 – Структура и объем исследования

У пациентов с НЭРБ и больных ГЭРБ с коморбидной НАЖБП не было обнаружено значимых клинико-лабораторных отличий (таблица 1).

По результатам обследования у 34 из 47 больных было диагностировано ожирение 1-й и 3-й степени. У больных ГЭРБ с коморбидной НАЖБП, кроме ожирения, были обнаружены 14 гастроинтестинальных и метаболических заболеваний и синдромов (рисунок 2).

Число заболеваний на одного больного в среднем составляло $5,1 \pm 0,2$. Менее четырех заболеваний в разных сочетаниях были диагностированы у четырех пациентов, одно – только у одного, четыре – у 10, пять – у 17 и

шесть – восемь – у 16 больных (рисунок 3). Таким образом, почти все больные с разными формами коморбидной ГЭРБ и НАЖБП были полиморбидными.

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика больных НЭРБ и ГЭРБ с коморбидной НАЖБП

Показатель	ГЭРБ ($n = 10$)	НЭРБ ($n = 37$)	<i>P</i>
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	31,6 ± 1,18	33,2 ± 0,67	>0,05
Висцеральный жир (ВЖ), усл. ед.	12,5 ± 0,85	13,0 ± 0,68	>0,05
Общая жировая масса, %	30,4 ± 2,38	33,8 ± 2,42	>0,05
Общая жировая масса, кг	23,4 ± 7,22	30,7 ± 2,42	>0,05
Окружность талии (ОТ), см	108,9 ± 5,23	110,8 ± 1,56	>0,05
Объем бедер (ОБ), см	113,42 ± 6,38	114,4 ± 1,80	>0,05
Тромбоциты в 1 л	245,4 ± 6,54	243,5 ± 3,86	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,7 ± 0,24	5,5 ± 0,32	>0,05
Общий холестерин (ОХ), ммоль/л	5,4 ± 0,60	5,5 ± 0,23	>0,05
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	3,3 ± 0,35	3,6 ± 0,22	>0,05
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	1,4 ± 0,13	1,3 ± 0,046	>0,05
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	2,0 ± 0,52	2,2 ± 0,31	>0,05
Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), ед./л	47,9 ± 13,6	42,3 ± 5,38	>0,05
Альбумин, г/л	46,1 ± 0,74	46,7 ± 0,56	>0,05
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ед./л	28,3 ± 3,35	34,8 ± 3,83	>0,05
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), ед./л	25,0 ± 3,69	31,6 ± 4,81	>0,05
HbA1c, %	5,7 ± 0,16	6,1 ± 0,21	>0,05
Щелочная фосфатаза (ЩФ), ед./л	80,6 ± 7,83	82,3 ± 3,65	>0,05
Мочевина, ммоль/л	5,2 ± 0,50	5,8 ± 0,23	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	79,6 ± 3,14	76,2 ± 2,7	>0,05
Билирубин, мкмоль/л	12,1 ± 1,21	13,2 ± 1,11	>0,05
Аммоний, мкмоль/л	60,1 ± 4,83	60,5 ± 3,28	>0,05

Для изучения зависимости числа заболеваний от изменений метаболических параметров больные были разделены на две подгруппы: первая – с наличием менее пяти заболеваний; вторая – с пятью заболеваниями и более в расчете на одного человека. У 33 больных второй подгруппы показатель глюкозы крови статистически значимо был выше, чем у 14 пациентов

первой подгруппы ($(5,7 \pm 0,17)$ и $(3,5 \pm 0,22)$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$).

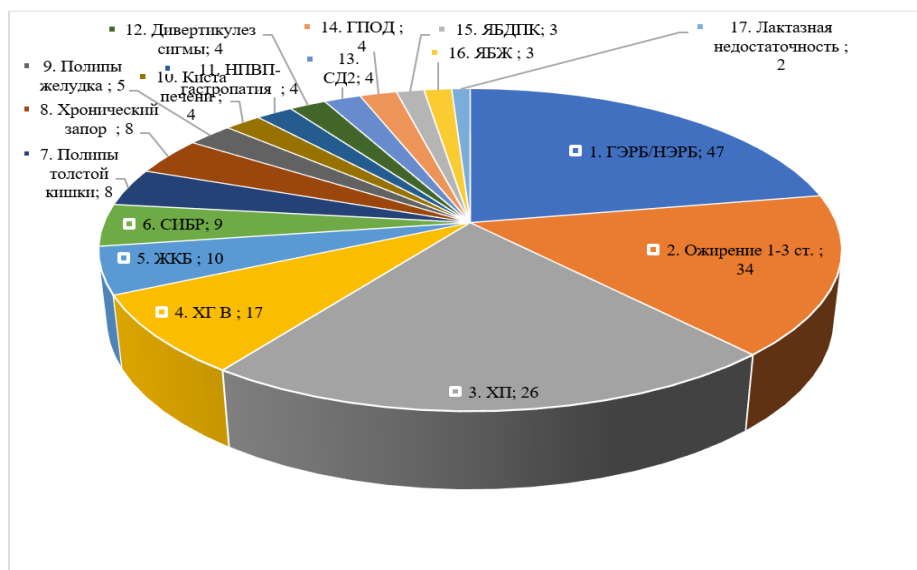


Рисунок 2 – Структура полиморбидности у пациентов с коморбидными гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и неалкогольной жировой болезнью печени: 1 – ГЭРБ/НЭРБ; 2 – ожирение 1–3 ст.; 3 – хронический панкреатит (ХП); 4 – хронический гастрит (ХГ) типа В; 5 – желчнокаменная болезнь (ЖКБ); 6 – синдром избыточного 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-го типа (СД 2-го типа); 14 – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД); 15 – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК); 16 – язвенная болезнь желудка (ЯБЖ); 17 – лактазная недостаточность

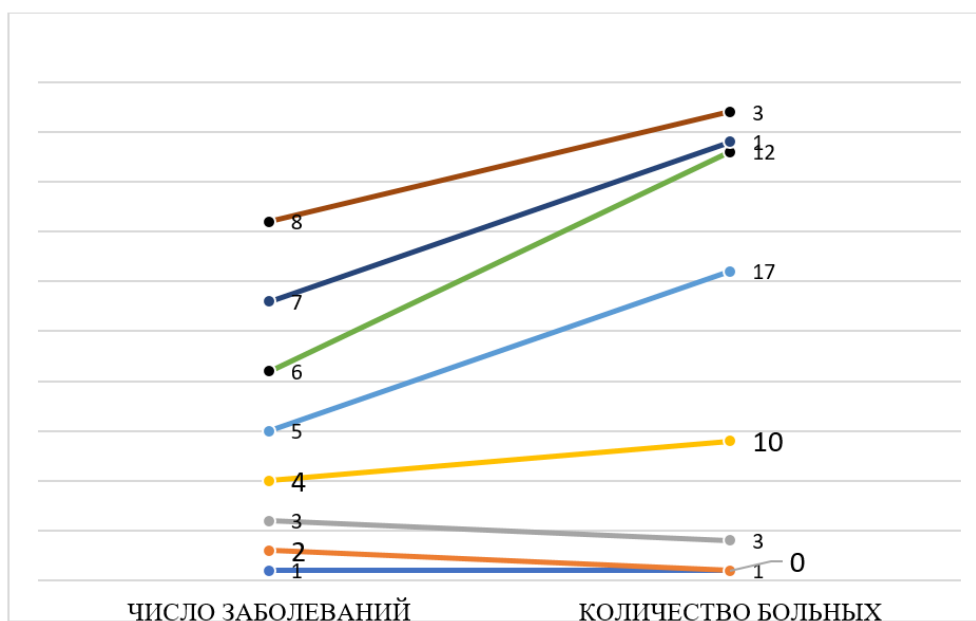


Рисунок 3 – Частота нозологической полиморбидности у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, коморбидной с неалкогольной жировой болезнью печени

У больных с коморбидными ГЭРБ/НЭРБ и НАЖБП количество обнаруженных болезней показано на положительной числовой (t-критерий, $p < 0,001$; коэффициент ранговой корреляции, $p < 0,001$; тест Манна – Уитни, $p < 0,001$) и ранговой (χ^2 , $p = 0,019$) корреляции с наличием разной первой – третьей степени ожирения (рисунок 4).



Рисунок 4 – Корреляция между количеством болезней у одного человека и частотой ожирения

У пациентов выраженная полиморбидность сопровождалась другими клиническими и метаболическими нарушениями. По данным исследования положительная статистически значимая корреляция была обнаружена между числом заболеваний в расчете на одного человека и наличием симптома изжоги (рисунок 5, а), а также билиарной патологии (болезней печени и желчевыводящих путей) (рисунок 5, б).

Обнаружена статистически значимая положительная корреляция степени полиморбидности с такими клиническими показателями, как ИМТ (коэффициент Пирсона, $p = 0,009$; ANOVA, $p = 0,006$; тест Краскела – Уоллиса, $p = 0,013$; χ^2 , $p = 0,022$) и показатель ОТ (коэффициент Пирсона, $p = 0,003$; тест Краскела – Уоллиса, $p = 0,018$), (рисунок 6, а, б).

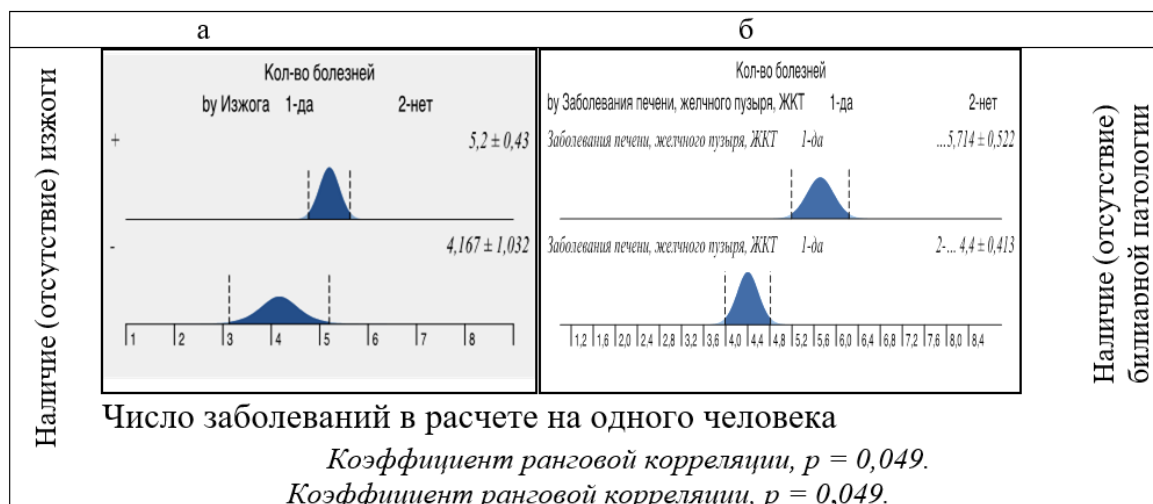


Рисунок 5 – Корреляция между количеством болезней, наличием изжоги (а) и билиарной патологии (б)

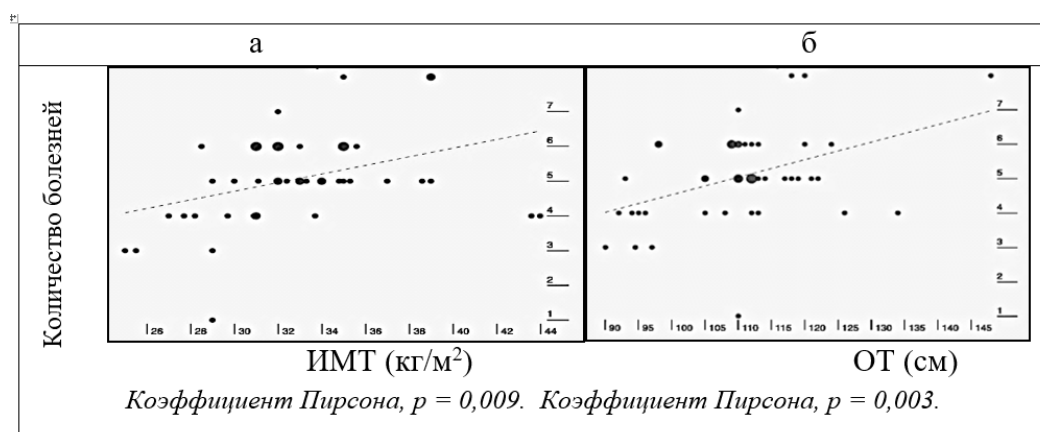


Рисунок 6 – Уровень корреляции между количеством болезней и показателями индекса массы тела (а) и окружности талии (б)

Показатели углеводного обмена – уровни глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c) – также были ассоциированы со степенью полиморбидности, что отражает статистически значимую положительную корреляцию (рисунок 7, а, б).

Таким образом, транссиндромная и транснологическая коморбидность создает сложную палитру причинно-следственных клинических и патофизиологических изменений у больных разными формами ГЭРБ с коморбидной НАЖБП (рисунок 8).

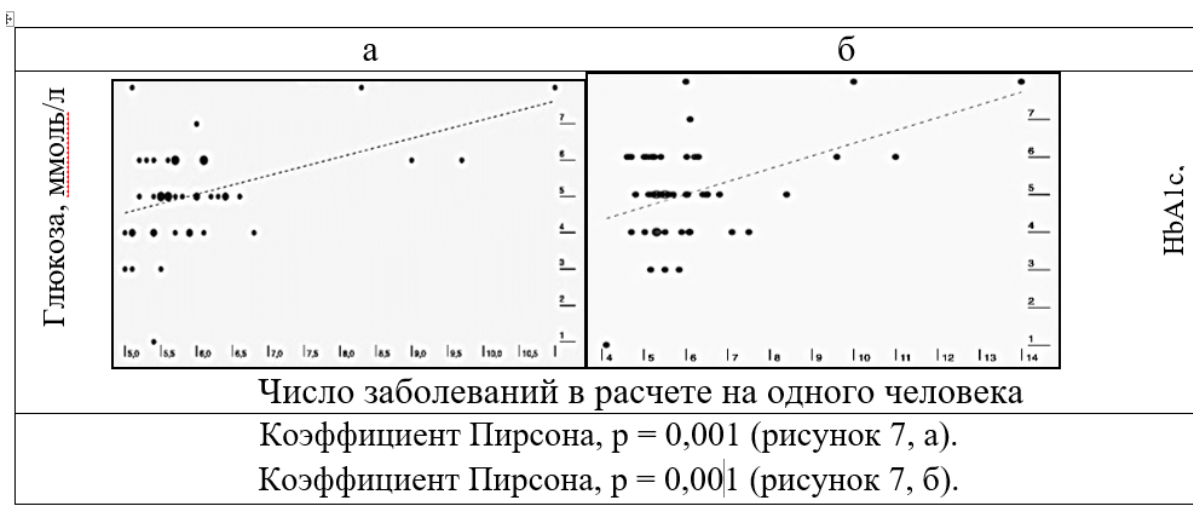


Рисунок 7 – Уровень корреляции между количеством болезней, показателями глюкозы (а) и гликированного гемоглобина (б)

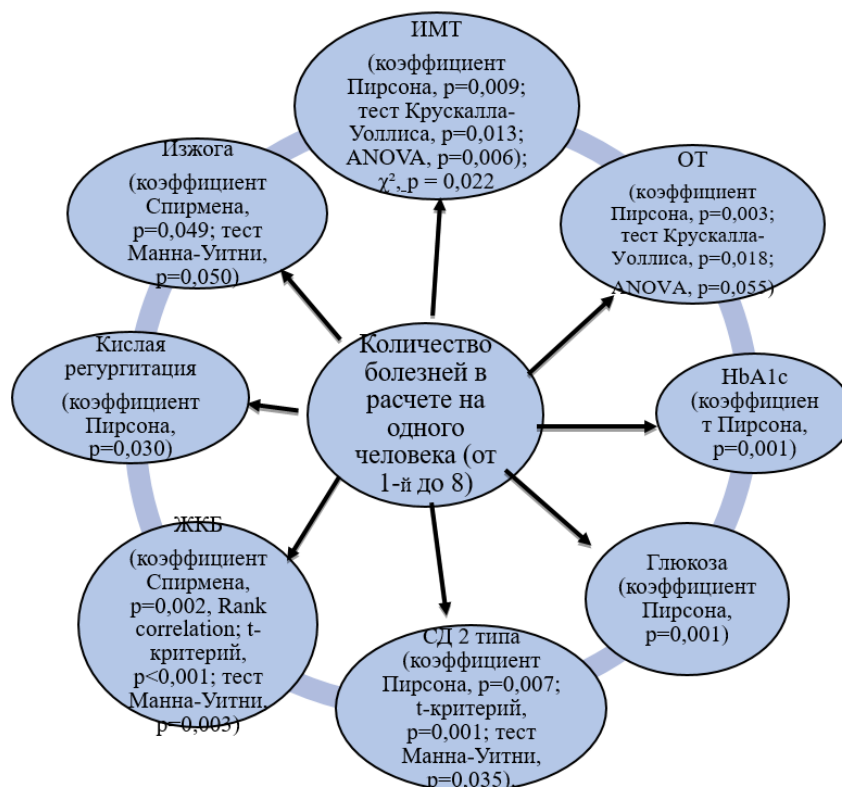


Рисунок 8 – «Порочный круг» полиморбидности и клиничко-лабораторных проявлений у больных разными формами ГЭРБ с коморбидной неалкогольной жировой болезнью

У больных коморбидными ГЭРБ/НЭРБ и НАЖБП выраженная полиморбидность сопровождалась многочисленными клиническими проявлениями и нарушениями показателей, характеризующих углеводный и жировой

обмен, а количество болезней также имело прямую статистически значимую корреляцию с индексом ожирения печени (рисунок 9).

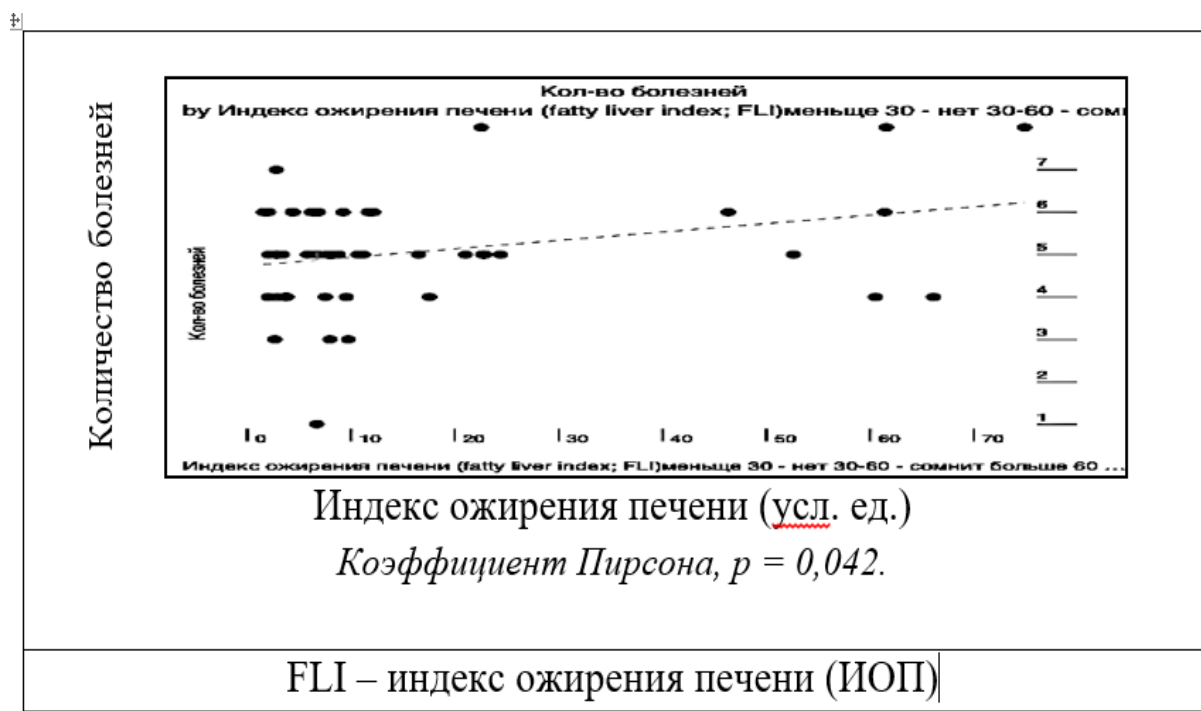


Рисунок 9 – Корреляция между количеством болезней и показателями индекса ожирения печени

Детализация метаболических изменений у больных ГЭРБ, коморбидной с НАБЖП, позволила выделить две подгруппы пациентов: первая ($n = 38$) – с величинами индекса ожирения печени (ИОП) ≤ 30 усл. ед. ($(8,3 \pm 1,90)$ усл. ед.) и вторая ($n = 9$) – с ИОП > 30 усл. ед. ($(59,7 \pm 3,3)$ усл. ед.).

Сравнительный анализ подтвердил наличие у больных второй подгруппы, по сравнению с первой, более высоких показателей, отражающих индекс ожирения печени (FLI) – ИМТ и ГГТ, а также параметров нарушенного углеводного обмена – глюкоза, HbA1c (таблица 2).

Итогом пробельного анализа оказалось наличие прямой статистически значимой корреляции между величиной индекса ожирения печени (FLI/ИОП) и значениями следующих метаболических показателей:

– ИМТ (коэффициент Пирсона, $p < 0,001$; тест Краскела – Уоллиса, $p < 0,001$; ANOVA, $p < 0,001$);

- окружность талии (ОТ) (коэффициент Пирсона, $p = 0,002$; ANOVA, $p = 0,015$; тест Краскела – Уоллиса, $p = 0,003$) (рисунок 10, а, б);
- ТГ (коэффициент Пирсона, $p < 0,001$; ANOVA, $p = 0,030$);
- ГГТ (коэффициент Пирсона, $p = 0,016$; ANOVA, $p = 0,038$), (рисунок 11, а, б).

Таблица 2 – Изменения метаболических показателей у больных с коморбидными ГЭРБ и НАЖБП в зависимости от значений индекса ожирения печени

Показатель	ИОП >30 усл. ед. (59,75 ± 3,3)	ИОП ≤30 усл. ед. (8,34 ± 1,90)	<i>P</i>
Индекс массы тела, кг/м ²	37,0 ± 1,22	22,19 ± 2,3	$p = 0,04$
Гамма-глутамилтранс-пептидаза (ГГТ), ммоль/л	65,72 ± 14,5	30,3 ± 6,04	$p = 0,016$
Глюкоза, ммоль/л	12,1 ± 1,02	8,20 ± 1,00	$p = 0,045$
НbA1c, %	7,32 ± 0,57	5,8 ± 0,11	$p < 0,001$

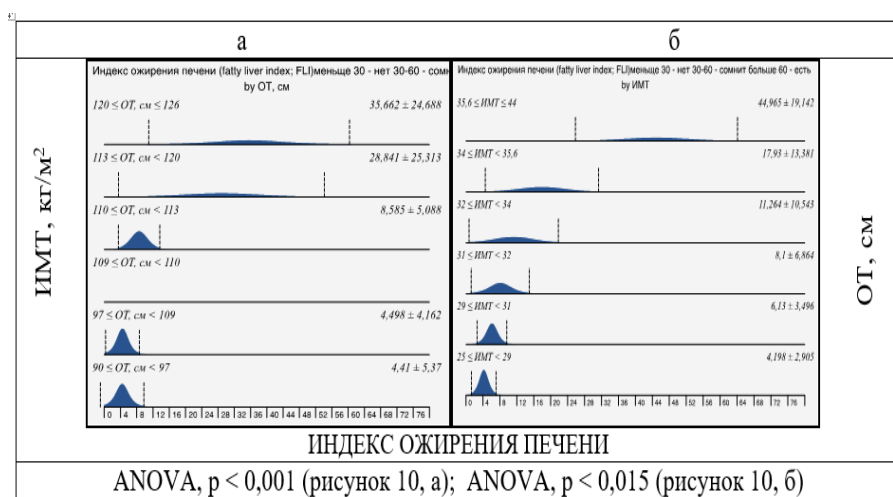


Рисунок 10 – Корреляция между индексом ожирения печени и величинами индекса массы тела (а) и окружности талии (б)

Определена прямая статистически значимая корреляция (коэффициент Пирсона, $p < 0,05$) значений ИОП с другими показателями метаболического гомеостаза, не включенными в формулу расчета индекса: ВЖ ($p = 0,008$), ОХ ($p = 0,017$), глюкозы ($p < 0,001$), НbA1c ($p < 0,001$), щелочной фосфатазы ($p < 0,001$), креатинина (коэффициент Пирсона, $p = 0,022$).

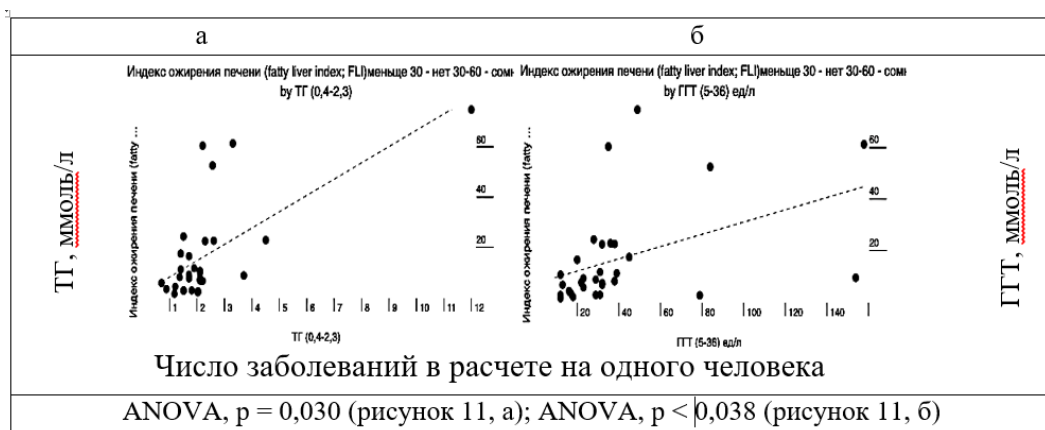


Рисунок 11 (а, б) – Корреляция между количеством болезней и величинами показателей триглицеридов и гамма-глутамилтранспептидазы

Таким образом, индекс ожирения печени был ассоциирован с более значительными изменениями параметров не только жирового, но и углеводного обмена, кроме показателей, которые учитываются в формуле. Наличие перхлеста признаков, характеризующих жировой гепатоз, с признаками фиброза печени, отражает уровни глюкозы и HbA1c. В обеих формулах не учитывали параметры – уровень ВЖ, креатинина и ОХ.

У больных с различными формами ГЭРБ и НАЖБП степень полиморбидности также имела статистически значимую корреляцию со значениями шкалы фиброза печени (рисунок 12).

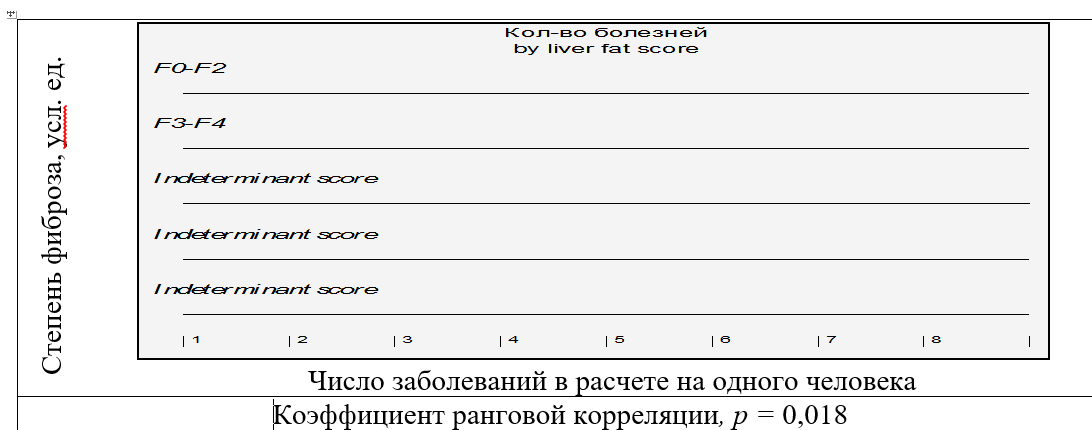


Рисунок 12 – Корреляция между числом заболеваний и значениями шкалы фиброза печени

Следующим этапом было неинвазивное определение степени фиброза печени (LFS). Оказалось, что наличие у 25 больных более высоких показате-

телей шкалы фиброза печени (Indeterminantscore) по сравнению с 22 пациентами с меньшими значениями фиброза (F0-F2) сопровождалось статистически значимыми более высокими значениями следующих параметров:

- ИМТ ($34,02 \pm 0,52$ и $30,72 \pm 0,71$ кг/м², $p < 0,001$),
- глюкозы ($6,60 \pm 0,40$ и $5,42 \pm 0,08$ ммоль/л, $p = 0,013$),
- HbA1c ($6,32 \pm 0,28$ и $5,55 \pm 0,08$ %, $p = 0,033$),
- 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, $p = 0,038$),
- ВЖ ($11,6 \pm 1,07$ и $6,94 \pm 1,021$ усл. ед., $p = 0,04$).

Наличие большей выраженности фиброза печени сопровождалось прямой корреляцией 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 , $p = 0,043$). Полученные данные в определенной мере объясняют обнаруженную прямую статистически значимую ассоциацию параметров индекса ожирения печени и шкалы ее фиброза (коэффициент Пирсона, $p = 0,044$), а также прямую корреляцию их интегральных значений (ANOVA, $p = 0,003$; коэффициент Спирмена, $p = 0,02$), (рисунок 13).



Рисунок 13 – Взаимосвязь значений индекса ожирения печени и шкалы фиброза

Таким образом, у больных с признаками фиброза печени показатели шкалы (LFS) помимо тех, которые учитываются в формуле LFS, дополня-

лись изменениями параметров, характеризующих состояние жирового обмена. Перехлест признаков у больных с проявлениями фиброза печени, характеризующих индекс ее ожирения, относятся к уровням ОТ и ГГТ. Вышеизложенное определенно объясняет наличие корреляции между показателями индекса ожирения печени и шкалы фиброза печени. В обеих формулах не учитываются параметры – уровни ВЖ, ЛПНП, ОХ, креатинина.

С учетом того, что нарушение рационального питания является одним из главных факторов развития НАЖБП, нами были изучены некоторые особенности питания у больных ГЭРБ с коморбидной НАЖБП с разными степенями ИОП и шкалы фиброза печени. Проведенный сопоставительный анализ показал, что значения индекса ожирения печени прямо коррелировали с малым количеством в потребляемой пище (меньше 500 г) овощей и фруктов (t-тест, $p = 0,003$; коэффициент Спирмена, $p = 0,020$; тест Манна – Уитни, $p = 0,021$) и, наоборот, с избыточным употреблением в пищу колбасных изделий (t-тест, $p = 0,007$; коэффициент Спирмена, $p = 0,024$; тест Манна – Уитни, $p = 0,026$), (рисунок 14, а, б).

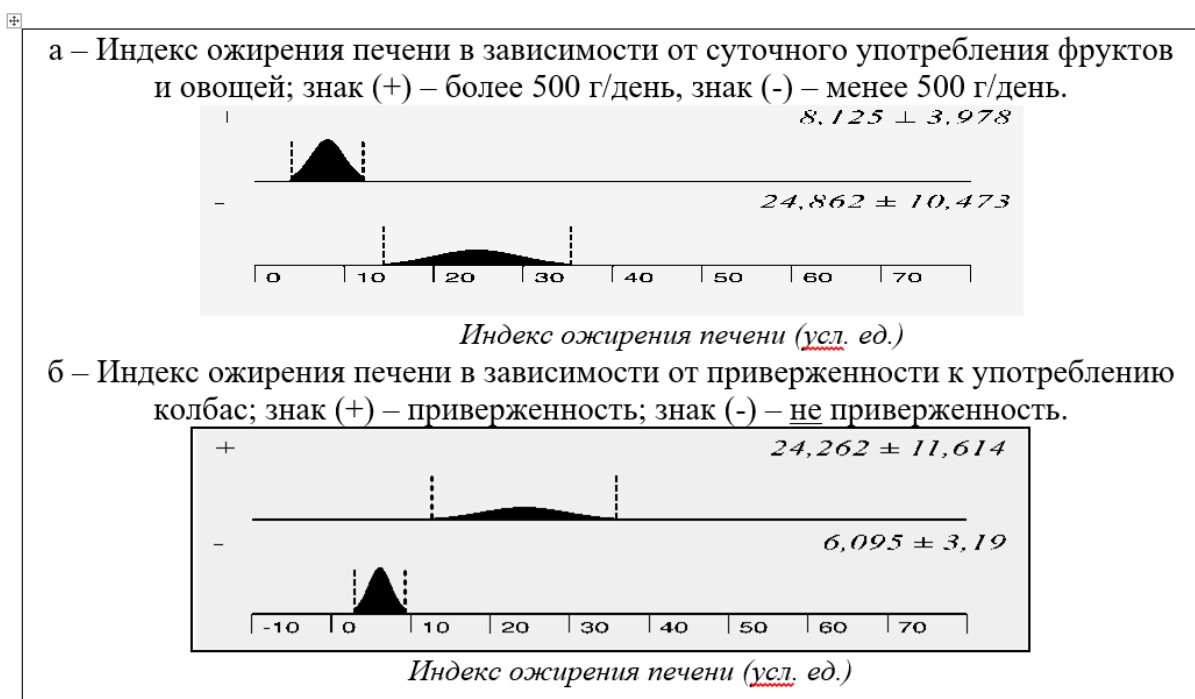


Рисунок 14 – Индекс ожирения печени (fatty liver index; FLI) в зависимости от некоторых пищевых предпочтений

Наблюдаются обратная статистически значимая корреляция индекса ожирения печени от суточного употребления фруктов и овощей (t-test, $p = 0,003$) и прямая положительная корреляция в результате предпочтения колбасных изделий (t-тест, $p = 0,007$).

Необходимо отметить, что значения ИОП прямо коррелировали с наличием желчнокаменной болезни (коэффициент Пирсона, $p = 0,025$) и СД 2-го типа (коэффициент Пирсона, $p < 0,001$; t-test, $p < 0,001$; тест Манна – Уитни, $p = 0,001$) (рисунок 15, а, б).

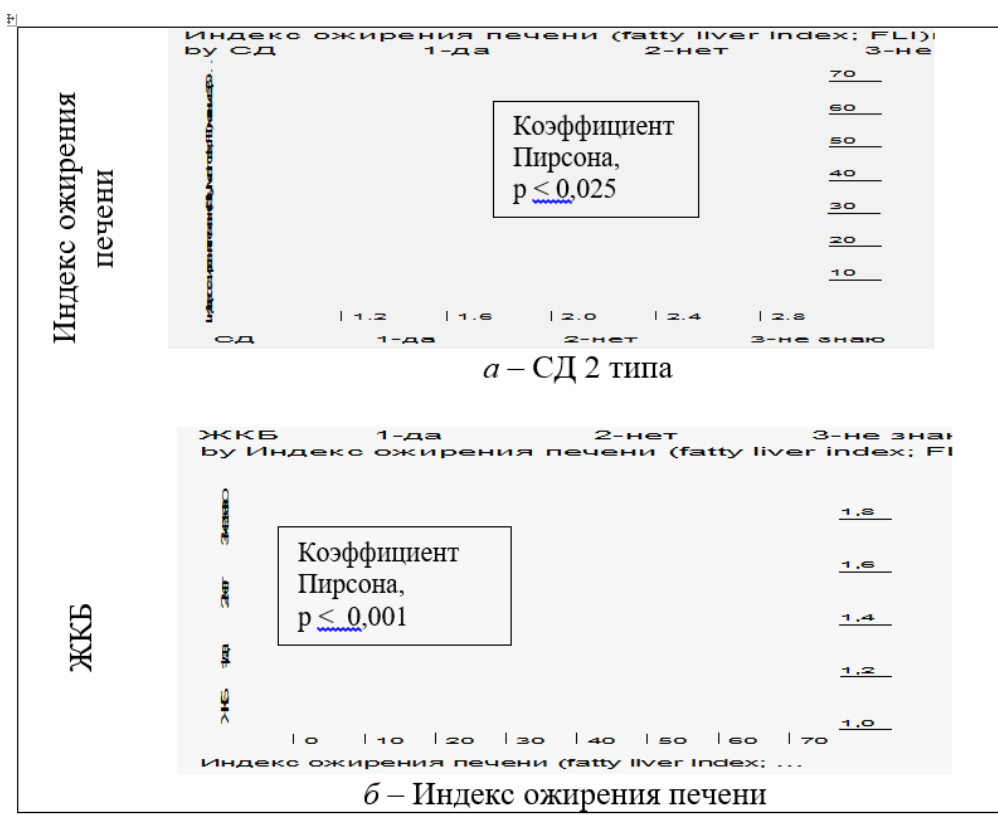


Рисунок 15 – Корреляция между наличием желчнокаменной болезни, СД 2-го типа (а) и значениями индекса ожирения печени (б)

Повышение значений шкалы фиброза печени также обнаружило прямую статистически значимую корреляцию с наличием желчнокаменной болезни (ANOVA, $p < 0,001$; тест Краскала – Уоллиса, $p = 0,003$; χ^2 , $p = 0,004$), и СД 2-го типа (ANOVA, $p = 0,039$; тест Краскала – Уоллиса, $p = 0,038$; χ^2 , $p < 0,001$) (рисунок 16, а, б).

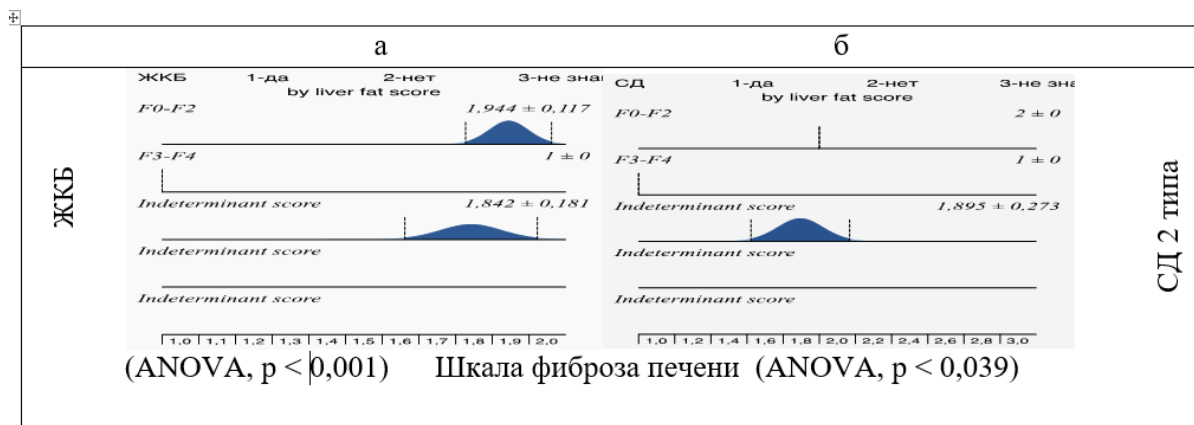


Рисунок 16 – Корреляция между наличием желчнокаменной болезни, СД 2-го типа (а) и величинами шкалы фиброза печени (б)

Таким образом, повышение показателей индекса ожирения печени коррелирует со снижением в пищевом рационе фруктов и овощей и увеличением колбасных изделий. Между повышением величин показателей FLI, LFS и частотой желчнокаменной болезни и СД 2-го типа обнаружена положительная корреляция.

С учетом того НАБЖП является одним из самых распространенных заболеваний и может сопровождаться МПЭ с когнитивными нарушениями, необходимо выявлять ее начальные проявления. На этапе оказания первичной медико-санитарной помощи клинически значимым является определение главного критерия печеночной энцефалопатии – гипераммониемии, а у больных с коморбидными ГЭРБ – аммиака и НАЖБП методами, приемлемыми в амбулаторной практике.

По данным проведенного исследования, концентрация аммония у лиц контрольной группы (8 мужчин и 12 женщин в возрасте $(28,2 \pm 3,5)$ лет, без статуса табакокурения и систематического употребления алкоголя) и у больных с коморбидной НАЖБП не имела существенных различий ($(55,4 \pm 4,35)$ и $(59,8 \pm 2,53)$ мкмоль/л, соответственно; $p > 0,05$). Разброс колебаний содержания аммония в контрольной группе составлял 21–111 мкмоль/л, а в группе больных НАЖБП – 24–99 мкмоль/л. У 9 (45,0 %) из 20 пациентов

контрольной группы и у 23 (48,9 %) из 47 больных НАЖБП концентрация аммония находилась в границах условной нормы (11–32 мкмоль/л).

Таким образом, у больных НАЖБП с подозрением на развитие фиброзных изменений в начальной (F0-F2) и неопределенной (промежуточной) стадиях концентрация аммония статистически не различалась ((57,9 ± 3,10) и (63,3 ± 4,36) мкмоль/л соответственно; $p > 0,05$). Сходные данные демонстрировали пациенты с разной выраженностью ИОП. У больных с отсутствием жировой дистрофии печени (ИОП ≤30 усл. ед.) концентрация аммония равнялась (61,5 ± 3,23) мкмоль/л; у пациентов с вероятной жировой дистрофией (ИОП ≥30 усл. ед.) концентрация аммония была (54,7 ± 6,58) мкмоль/л.

Важно отметить обнаруженную нами у больных с коморбидными НАЖБП и ГЭРБ прямую статистически значимую корреляцию концентрации аммония со статусом табакокурения (корреляция Пирсона, $p < 0,001$; ANOVA, $p = 0,025$; тест Краскела – Уоллиса, $p = 0,034$; χ^2 , $p = 0,031$) в отличие от «некурящих» пациентов. Более того, уровень аммониемии позволил обнаружить прямую зависимость у пациентов, эпизодически употребляющих алкогольные напитки (корреляция Пирсона, $p = 0,002$; ANOVA, $p = 0,008$; тест Краскела – Уоллиса, $p = 0,014$; χ^2 , $p = 0,013$) в отличие от «непьющих» (рисунок 17).

Таким образом, у больных с коморбидными НАЖБП и ГЭРБ обнаружены положительная корреляция между концентрацией аммония в крови, с одной стороны, и статусом табакокурения эпизодического употребления алкоголя – с другой, прямая статистически значимая корреляция табакокурения, а также эпизодического употребления алкоголя с уровнем аммиака в крови.

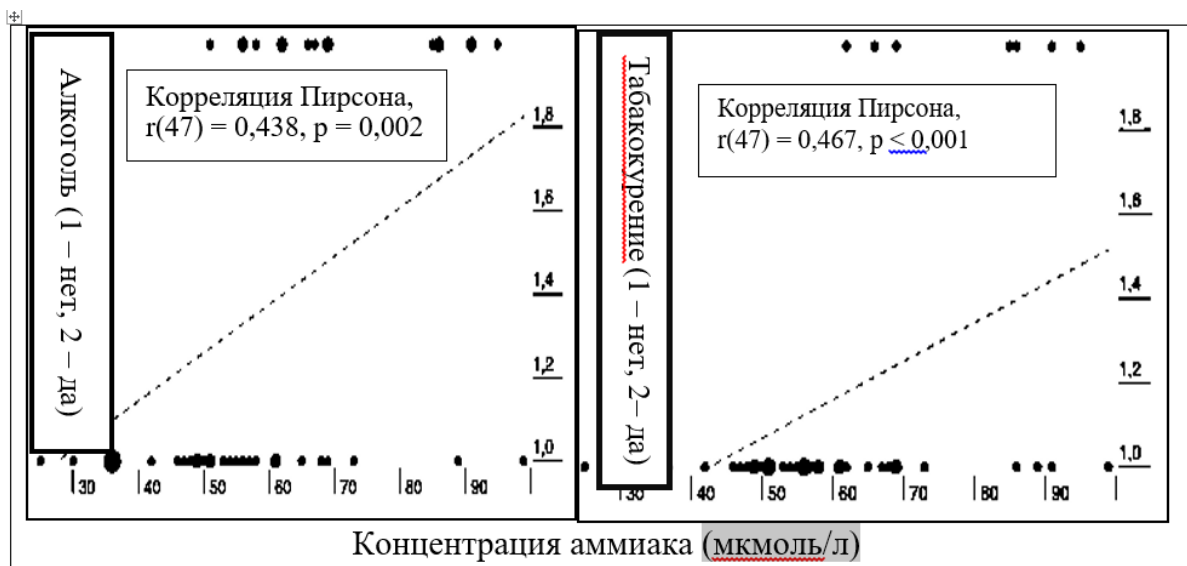


Рисунок 17 – Уровень аммониемии в зависимости от табакокурения и эпизодического употребления алкоголя

Вывод

Среди больных рефлюксной болезнью с коморбидной НАБЖП преобладали пациенты с НЭРБ и значительной полиморбидностью (пять болезней на одного человека), на фоне которой метаболические нарушения сопровождались более частой изжогой и прямой корреляцией с билиарной патологией и СД 2-го типа.

Предикторами метаболической ассоциированной болезни печени можно считать повышение уровня ВЖ, ОХ и креатинина, т. е. параметров, не учитываемых в обеих формулах – ИОП и шкалы фиброза печени.

Повышение показателей индекса ожирения печени ассоциировано с нарушениями рационального питания: низким употреблением в пищу фруктов и овощей и повышенным – гастрономических продуктов, в частности колбас. У больных с повышенными значениями индекса ожирения печени, а также с увеличенными показателями ее фиброза выявлена прямая корреляция с частотой желчнокаменной болезни и СД 2-го типа.

Установление диапазона нормальных значений аммониемии капиллярной крови предусматривает продолжение исследований с апробацией

разных методик и анализаторов, исходя из того, что динамика индивидуальных показателей аммониемии имеет определенное диагностическое значение.

Заключение

У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с коморбидной неалкогольной жировой болезнью печени предиктором стеатоза и фиброза является уровень висцерального жира. Концентрация аммиака капиллярной крови даже в нормальных пределах прямо коррелирует со статусом табакокурения и эпизодического употребления алкоголя.

Финансирование. Исследование выполнялось без привлечения спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 4–21.
2. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis / L. H. Eusebi, R. Ratnakumaran, Y. Yuan [et al.] // Gut. – 2018. – Vol. 67(3). – P. 430–440.
3. Association between gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis / K. Wijarnpreecha, P. Panjawatanan, C. Thongprayoon [et al.] // Saudi J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23(6). – P. 311–317.
4. Hepatic steatosis is associated with increased risk and severity of erosive esophagitis / H. C. Chung, H. Lee, J. C. Park [et al.] // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 146. – S–751.
5. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk for gastroesophageal reflux symptoms / R. Catanzaro, F. Calabrese, S. Occhipinti [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2014. – Vol. 59. – P. 1939–45.
6. Вёрткин А. Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение / А. Л. Вёрткин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 74–79.
7. Бордин Д. С. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему / Д. С. Бордин, А. А. Машарова, С. Г. Хомерики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – Т. 5, № 99. – С. 106.
8. Byrne C. D. NAFLD: A multisystem disease / C. D. Byrne, G. J. Targher // Hepatol. – 2015. – Vol. 62. – S47–64.
9. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. С. Трухманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 75–95.
10. Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / И. В. Маев, Г. Л. Юренев, Е. М. Миронова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 2. – С. 126–133.
11. Reflux episodes and esophageal impedance levels in patients with typical and atypical symptoms of gastroesophageal reflux disease / B. X. Ye, L. Q. Jiang, L. Lin [et al.] // Medicine. – 2017. – Vol. 96(37). – P. 79–78.
12. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 24–42.
13. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-версия) / Л. Б. Лазебник, В. Г. Радченко, Е. В. Голованова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 138, № 2. – С. 22–37.
14. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z. M. Younossi, A. B. Koenig, D. Abdelatif [et al.] // Hepatology. – 2016. – Vol. 64. – P. 73–84.
15. Obesity and gastrointestinal liver disorders in Lapan / B. Matsuura, H. Nuno, T. Miyake [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 28(4). – P. 48–53.

16. Латентная печеночная энцефалопатия у пациентов с минимальным фиброзом печени / П. О. Богомолов, А. О. Буеверов, О. В. Уварова [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – Т.10. – С. 164–167.
17. *Butterworth R. F.* Hepatoprotection by l-ornithine l-aspartate in non-alcoholic fatty liver disease / *R. F. Butterworth, A. Canbay* // *Dig. Dis. Basel. Switz.* – 2018. – Vol. 37(1). – P. 63–68.
18. Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy / *M. Y. Morgan, P. Amodio, N. A. Cook [et al.]* // *Metab. Brain Dis.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1217.
19. Диспепсия неуточненная»: дифференциальный диагноз, тактика ведения пациента на амбулаторном этапе / Е. А. Лялюкова, В. Н. Дроздов, Е. Н. Карева [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – № 8. – С. 1–5.
20. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. А. Шентулин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 50–61.
21. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии / Л. Б. Лазебник, С. А. Алексеенко, Е. А. Лялюкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 153, № 5. – С. 4–18.
22. Положения к алгоритму по ведению первичных необследованных пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи / И. В. Маев, О. М. Драпкина, Л. Б. Лазебник [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 35–42.
23. Анализ способов лечения неалкогольной жировой болезни печени: фокус на инновации / Л. В. Тарасова, Ю. В. Цыганова, Е. И. Бусалаева [и др.] // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 2. – С.37–41.
24. Безопасность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: систематизация литературных данных / Д. Н. Андреев, И. В. Маев, А. А. Самсонов [и др.] // Фарматека. – 2017. – Т. 13, № 346. – С. 71–79.