

На правах рукописи

ЛАПИНСКИЙ
Игорь Вадимович



**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.01.04 – внутренние болезни

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Авалуева Елена Борисовна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Ардатская Мария Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра гастроэнтерологии, профессор

Мехтиев Сабир Насрединович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой, профессор

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Защита состоится «___» _____ 20__ года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д.208.086.08 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д.47, пав. 35.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://szgmu.ru/>.

Автореферат разослан «_____» _____ 20__ года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



И.А. Оганезова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) это состояние, описываемое как избыточное накопление жира в форме триглицеридов (стеатоз) в печени (гистологически в $> 5\%$ гепатоцитов) [Sanyal A. et al., 2002]. У группы пациентов НАЖБП с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в дополнение к избыточной аккумуляции жира в печени имеется гепатоцеллюлярное повреждение и воспаление.

НАЖБП является одним из самых распространенных в мире сложных метаболических состояний и все чаще признается в качестве основной причиной заболеваемости и смертности. НАЖБП, и особенно НАСГ, представляют собой большую проблему для мирового здравоохранения, пандемичны и одинаково затрагивают богатые и бедные страны. Недавние эпидемиологические исследования показывают, что НАЖБП присутствует у 33% населения в целом, а НАСГ – у 3–15% [Andronescu C. et al., 2018].

НАЖБП часто выявляют у лиц с метаболическим синдромом (МС), а распространенность НАЖБП, как правило, совпадает с распространенностью МС. В настоящее время предполагается, что связь между НАЖБП и МС, ранее известным как синдром X, и его отдельными компонентами, включая артериальную гипертонию, сахарный диабет (СД) 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания, является более сложной, чем считалось ранее, и что НАЖБП может быть как причиной, так и следствием метаболического процесса [Burne C. et al., 2015; Kim D. et al., 2018]. Установлено, что НАЖБП широко распространена у лиц с ожирением: распространенность может превышать 95%. Повышение индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² в 95–100% случаев сопровождается развитием стеатоза печени и в 10–25% – НАСГ [Milić S. et al., 2014]. В настоящее время становится все более очевидным, что НАЖБП является не только печеночным проявлением МС или ожирения: в патологический процесс при данном заболевании также вовлекаются внепеченочные органы, отмечается высокая распространенность других коморбидных состояний у пациентов с НАЖБП [Yki-Järvinen H., 2014].

Основной механизм развития НАЖБП является сложным и многофакторным и, несмотря на достижения в его понимании, является не до конца изученным [Lee D., 2017]. Развитие НАЖБП, как и метаболических нарушений, лежащих в основе ожирения, связывают с нарушением антиоксидантной системы (АОС), контролирующей течение, направленность и интенсивность процессов свободнорадикального окисления в органах и тканях, обеспечивающих приспособление организма к изменяющимся условиям внешней среды [Li L., Yang X., 2018]. Прогрессия НАЖБП характеризуется увеличением перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое напрямую связано с развитием оксидативного стресса, что, как полагают, лежит в основе патогенеза НАЖБП. Проводятся исследования влияния полиморфизма некоторых генов на развитие и формирование НАЖБП и исследования ассоциации полиморфизма таких генов с нарушениями в системе АОС.

Некоторые данные свидетельствуют о том, что не только изменение в функционировании АОС, но и межорганные перекрестные взаимодействия, в которых большая роль отводится гипоталамусу, жировой ткани и кишечнику, поддерживают все процессы, участвующие в патогенезе НАЖБП. В работе Е.И. Ткаченко было показано, что, так как желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и печень связаны анатомически, моторно-эвакуационные нарушения ЖКТ могут вносить значительный вклад в течение и развитие НАЖБП [Ткаченко Е. и соавт., 2014]. Е. Buzzetti с соавторами установлено, что, что ЖКТ выполняет множественные физиологические функции, в том числе активно принимает участие в метаболизме глюкозы и липидов, а моторика тонкой кишки влияет на абсорбцию нутриентов, что играет определенную роль в развитии ожирения и ассоциированной с ним НАЖБП [Buzzetti E. et al., 2016]. Клинические симптомы у пациентов с НАЖБП заболевания неспецифичны, при этом часто НАЖБП может манифестировать с внепеченочных проявлений. В литературных источниках представлено небольшое количество данных о том, как часто при наличии диспептических симптомов выявляется патология отделов ЖКТ у пациентов с НАЖБП и как взаимосвязаны нарушения функции гастроинтестинального тракта и НАЖБП. Только в небольшом количестве исследований были показаны нарушения интестинальной моторной функции и оценена взаимосвязь НАЖБП,

ожирения или повышенного индекса массы тела с желудочной и/или кишечной моторикой. Большая часть исследований моторики ЖКТ у пациентов с НАЖБП и ожирением противоречивы.

Мультифакториальная природа НАЖБП, ограниченность возможностей патогенетической терапии диктует необходимость дальнейшего совершенствования схем лечения и средств профилактики. В настоящее время важным компонентом комплексной терапии жирового гепатоза являются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), действие которых направлено на нормализацию метаболизма, функции и цитоархитектоники печени [Mueller M. et al., 2018]. Исследования влияния УДХК на клинико-функциональное состояние ЖКТ при НАЖБП, по результатам научного поиска, ограничены. Ассоциации клинических симптомов со стороны ЖКТ при НАЖБП, двигательная активность ЖКТ, состояние АОС и полиморфизм некоторых генов АОС и комплексная оценка их как компонентов патогенеза дисфункции печени при НАЖБП недостаточно полно изучены и, зачастую, носят регистрационно-описательный характер. Поиск взаимосвязи между патологическими изменениями в печени и вышеуказанными параметрами, оценка функционального состояния ЖКТ при использовании УДХК будет способствовать улучшению понимания патогенеза НАЖБП, что имеет решающее значение для определения целей по лечению, прогнозированию и профилактике данного заболевания.

Степень разработанности темы исследования.

НАЖБП является одной из наиболее важных проблем современной медицины. По результатам многих исследований, существует взаимосвязь между патологическим процессом в печени и состоянием ЖКТ [Borrelli A. et al., 2018]. В некоторых работах показано, что у пациентов с НАЖБП имеют место изменения метаболического статуса организма, АОС и взаимосвязь подобных изменений с нарушением функциональной активности желудка и кишечника [Appleby R. et al., 2019]. С другой стороны, достоверных доказательств данной взаимосвязи в научной литературе не представлено. Детальная оценка клинических симптомов со стороны ЖКТ, функциональной активности желудка и кишечника на фоне изменения метаболической активности печени и изменений АОС также недостаточно полно описана в научной литературе и, как правило, носит описательный характер.

В данной работе использование препаратов УДХК осуществлялось с целью оценки влияния на клинико-функциональное состояние ЖКТ и для достижения симптоматического клинического эффекта, что не проводилось ранее, тогда как гепатопротективный эффект УДХК при НАЖБП, а именно, улучшение резистентности к инсулину и уменьшение печеночного стеатоза, является доказанным. В настоящем исследовании показано, что использование комплексного подхода к клинико-функциональной оценке ЖКТ, исследование АОС и некоторых генов АОС при НАЖБП позволяет прогнозировать риск развития МС у данной группы пациентов.

Цель исследования: исследовать клинико-функциональные особенности желудочно-кишечного тракта и антиоксидантного статуса у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Задачи исследования:

1. Выявить симптомы и признаки заболеваний желудочно-кишечного тракта и охарактеризовать некоторые психо-социальные характеристики и качество жизни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.
2. Охарактеризовать антиоксидантный статус, частоту полиморфизмов некоторых генов антиоксидантной системы (*GSTA1*, *GSTP*, *UCP 2*, *UCP 3*, *GPX*, *PPARA*, *SOD2*) и уточнить особенности реализации антиоксидантной защиты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.
3. Проанализировать миоэлектрическую активность желудочно-кишечного тракта у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

4. Оценить эффективность применения препаратов урсодезоксихолиевой кислоты для коррекции функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и антиоксидантного статуса.

Научная новизна. Впервые охарактеризована клиническая симптоматика и миоэлектрическая активность ЖКТ у пациентов с НАЖБП.

Установлено, что у пациентов с НАЖБП имеет место высокая частота выявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), сопровождающаяся изменением моторики верхних отделов пищеварительного тракта, увеличением гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) и дуоденогастральных рефлюксов (ДГР) на фоне снижения миоэлектрической активности желудка.

Впервые выявлено, что у пациентов с НАЖБП в клинической картине преобладает нарушение стула по типу обстипационного синдрома, при этом впервые показано, что у данной группы пациентов имеет место снижение суммарной миоэлектрической активности желудочно-кишечного тракта и снижение пропульсивной активности толстой кишки. Данные изменения являются более выраженными у пациентов с НАЖБП в сочетании МС.

Впервые установлено, что у пациентов с НАЖБП, ассоциированной с МС, имеет место сочетание однонуклеотидных полиморфизмов в генах *SOD2*, *UCP2* и *UCP3*, высокий уровень ПОЛ и GST в сыворотке крови и низкая суммарная миоэлектрическая активность желудочно-кишечного тракта.

Впервые показано, что на фоне приема препаратов УХДК пациентами с НАЖБП отмечается снижение жировой массы на фоне улучшения антиоксидантного статуса и моторно-эвакуационной функции желудочно-кишечного тракта.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость исследования состоит в выявлении у пациентов с НАЖБП изменений некоторых показателей антиоксидантной защиты, полиморфизмов и сочетания полиморфизмов генов-кандидатов, ассоциированных с заболеванием, таких как *GSTA1*, *GSTP*, *UCP 2*, *UCP3*, *GPX*, *PPARA*, *SOD2* и изменений миоэлектрической активности ЖКТ, что в перспективе может являться основой для оценки персонализированного профиля таких пациентов.

Практическая значимость исследования состоит в том, что доказана необходимость коррекции клинико-функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у пациентов с НАЖБП, особенно при выявлении риска развития МС у пациентов с НАЖБП с целью оптимизации терапии.

Методология и методы исследования. Проводился респрос жалоб больных, сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, ретроспективное изучение выписных справок, результатов обследований и консультативных заключений специалистов для оценки клинического течения НАЖБП и сопутствующих заболеваний. Оценка патологии отделов ЖКТ проводилась по результатам видеоэзофагогастродуоденоскопии (ВЭГДС), ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, видеоколоноскопии (ВКС). Функциональное состояние органов пищеварения определялось с помощью методики периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ). Исследования клинических и биохимических показателей крови, антиоксидантного статуса и определение полиморфизмов генов *GSTA 1*, *GSTP*, *UCP 2*, *UCP 3*, *GPX*, *PPARA*, *SOD 2*. Все исследования проводились на базе СЗГМУ имени И.И. Мечникова.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с НАЖБП имеет место высокая частота выявления сопутствующей патологии ЖКТ и меньшая частота выявления жалоб на желудочную и кишечную диспепсию. Частота жалоб и сопутствующей патологии выше в группе пациентов с НАЖБП, ассоциированной с МС. Качество жизни и психосоциальные характеристики пациентов, такие как личная и реактивная тревожность, при НАЖБП изменяются умеренно.

2. У пациентов НАЖБП изменение миоэлектрической активности желудочно-кишечного тракта характеризуется увеличением ГЭР и ДГР на фоне снижения миоэлектрической активности желудка, снижением пропульсивной активности толстой кишки, снижением суммарной мощности отделов желудочно-кишечного тракта и неадекватным ответом на пищевую стимуля-

цию по гипокинетическому типу всех отделах. Данные изменения являются более выраженными у пациентов с НАЖБП, ассоциированной с МС.

3. У пациентов с НАЖБП наблюдается изменение некоторых показателей антиоксидантной защиты. У пациентов с НАЖБП, ассоциированной с МС, имеет место сочетание однонуклеотидного полиморфизма гена *SOD2*, однонуклеотидных полиморфизмов в генах *UCP2* и *UCP3*, высокого уровня ПОЛ, низкого уровня аскорбиновой кислоты в сыворотке крови. Риск развития МС у пациентов с НАЖБП зависит от некоторых показателей АОС и миоэлектрической активности желудочно-кишечного тракта.

4. При назначении пациентам с НАЖБП препаратов УДХК отмечается снижение жировой массы тела пациентов на фоне улучшения показателей АОС и улучшения моторно-эвакуационной функции желудочно-кишечного тракта.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Полученные результаты определялись достаточным и репрезентативным объемом выборки, количеством оцениваемых параметров, которые были определены с помощью современных методов лабораторно-инструментальной диагностики, результаты подвергнуты статистической обработке. Исследования проведены с использованием официально утвержденных методик, после подписания информированного согласия пациентами. Протокол исследования одобрен Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол №6 от 14.06.2016 г.).

Основные результаты и положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях:

- Научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (Санкт-Петербург, 2013 г.);
- 21-й Европейской неделе гастроэнтерологии (Берлин, 2013 г.);
- 16-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме – Гастро 2014 (Санкт-Петербург, 2014 г.);
- 19-м Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро – 2017» XVII Съезде Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) (Санкт-Петербург, 2017 г.).

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность 14-го терапевтического отделения с гастроэнтерологическими койками Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Госпиталь для ветеранов войн», отделения терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного учреждения «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» управления делами Президента Российской Федерации, отделения гастроэнтерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора. Автор участвовал в разработке дизайна исследования. Автором осуществлены анализ отечественных и зарубежных источников по теме научно-квалификационной работы (диссертации), сбор первичного материала, выборка пациентов по теме исследования. Автор самостоятельно проводил осмотр пациентов, оценивал функциональное состояние органов пищеварения у пациентов, определял с помощью методики периферической электрогастроэнтерографии моторно-эвакуационную функцию желудочно-кишечного тракта, участвовал в определении полиморфизмов генов. Автором была проведена статистическая обработка результатов исследования, их анализ и обобщение. Автор лично написал текст диссертации и автореферат. Автором проведена апробация и внедрение результатов исследования.

Подготовка основных публикаций по теме выполненной работы проведена совместно с Е.Б. Авалуевой.

Доля участия автора в сборе информации – 95%, в обработке результатов – 100%.

Информация о публикациях. По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 4 работы в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации научных результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения; обзора литературы; двух глав собственных исследований; заключения; выводов; практических рекомендаций; библиографического списка, включающего 218 источников (24 отечественных и 194 зарубежных источника литературы); 6 приложений. Работа содержит 35 таблиц и 13 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты обследования 139 пациентов в возрасте от 19 до 75 лет средний возраст $40,4 \pm 9,3$ лет из них 63 (45,3%) мужчины и 76 (54,7%) женщины. Все пациенты находились на амбулаторном и/или стационарном обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России с 2012 по 2016 гг. У всех пациентов диагноз НАЖБП был установлен на основании клинико-анамнестических данных, результатов ультразвуковых исследований (УЗИ органов брюшной полости), данных рентгенологических исследований (компьютерная томография органов брюшной полости). Всем больным было выполнено стандартное клиническое обследование, включая лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови), эндоскопические (видеоэзофагогастродуоденоскопия, видеоколоноскопия), ультразвуковые (УЗИ органов брюшной полости) или рентгенологические исследования (компьютерная томография органов брюшной полости), импедансометрия, ПЭГЭГ. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписывали информированное согласие в соответствии с этическими нормами, представленными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (2000 г.) и требованиями, изложенными в основных нормативных документах РФ по клиническим исследованиям.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, лица, которые подписали добровольное информированное согласие (типового образца) на участие в исследовании, верифицированный диагноз НАЖБП.

Критерии исключения: лица моложе 18 лет, пациенты с тяжелыми и осложненными формами заболеваний органов пищеварения, лица, получающие антибактериальную терапию, наличие тяжелых сопутствующих системных заболеваний, включая сердечную недостаточность 3 и 4 функциональный класс, дыхательную, печеночную и почечную недостаточность, пациенты с другими генетическими заболеваниями ЖКТ (в анамнезе), женщины в период беременности и лактации, больные, не подписавшие информированное согласие, лица, регулярно принимающие пробиотики и/или пребиотики и/или иные препараты (БАД к пище), содержащие бактериальные метаболиты.

С целью определения клинико-функциональных особенностей отделов органов пищеварения у пациентов с НАЖБП, все обследованные были разделены на три группы:

1. Основная группа пациентов с НАЖБП: 1а – 67 пациентов с НАЖБП и МС, 1б – 15 пациентов с НАЖБП без МС.
2. Группа сравнения: пациенты с синдромом раздраженного кишечника смешанная форма (Римские критерии III), не имеющие НАЖБП – 47 человек (группа 2).
3. Контрольная группа: условно здоровые пациенты – 10 пациентов (группа 4).

Общая характеристика пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, включенных в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, включенных в исследование

Наименование показателя	Всего пациентов, включенных в исследование	Пациенты основной группы (группа 1)		Пациенты группы сравнения (группа 2)	Пациенты группы контроля (группа 4)
Количество пациентов, n	139	82		47	10
		Группа 1а – пациенты с НАЖБП и МС, n (%)	Группа 1б – пациенты с НАЖБП, n (%)		
		67 (81,7)	15 (18,3)		
Распределение по полу					
мужчины, n (%)	63 (45,3)	43 (52,4)		18 (38,3)	6 (60)
женщины, n (%)	76 (54,7)	39 (47,6)		29 (61,7)	4 (40)
Возраст, лет, M±s	40,4 ± 9,3	46,5 ± 11,7		41,6 ± 14,1	33,2 ± 2,1
Вес, кг, M±s	75,5 ± 9,5	96,3 ± 14,2	79,6 ± 5,4	64,6 ± 8,9	61,4±1,9
ИМТ, кг/м ² , M±s	26,3 ± 2,9	35,2 ± 4,3	27,2 ± 1,2	22,2 ± 3,2	20,5±1,1

При включении в исследование у пациентов определяли наличие или отсутствие МС. Для диагностики использовались критерии МС ВНОК от 2009 года. МС был выявлен у 67 (100%) пациентов с НАЖБП. У 10 (14,9%) пациентов с НАЖБП выявлено 2 кластера метаболического синдрома, сочетание 3 кластеров встречалось чаще и было зарегистрировано у 38 (56,7%) пациентов, 4 кластера МС зарегистрированы у 19 (28,4%) пациентов.

В структуре кластеров МС у пациентов с НАЖБП часто встречалась артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 130/\geq 80$ мм рт.ст.) – выявлена у 70 (85,3%) пациентов, повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) – выявлено у 63 (76,8%) пациентов, повышение уровня глюкозы натощак ($\geq 6,1$ ммоль/л), которое наблюдалось у 51 пациентов (62,2%), изменение уровня ЛПВП ($\leq 1,0$ ммоль/л для мужчин, $\leq 1,2$ ммоль/л для женщин) – у 41 пациентов (50%).

Наиболее часто МС был зарегистрирован у пациентов НАЖБП с ожирением 1 и 2 степени. У этих пациентов выявлено сочетание 3 и более кластеров МС. У группы НАЖБП пациентов без МС гипертриглицеридемия была зарегистрирована у 7 (46,7%) пациентов из 15 пациентов с НАЖБП без МС, и артериальная гипертензия у 5 (33,3%) пациентов. Несмотря на сочетание артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии, являющихся кластерами МС, у данных пациентов МС не был диагностирован на основании отсутствия основных критериев диагностики (увеличении окружности талии (ОТ) у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см). У пациентов группы 2 гипертриглицеридемия была зарегистрирована в 8,5% (у 4 пациентов) случаях и артериальная гипертензия в 17,0% (у 8 пациентов) случаях.

Определение показателей антиоксидантной системы и генетическое исследование проводилось в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Лабораторные исследования проводили в образцах сыворотки крови, полученной из венозной крови стандартными методами. В сыворотке крови осуществляли спектрофотометрическое исследование активности общего антиоксидантного статуса и антиоксидантных ферментов: глутатион-S-трансферазы, ПОЛ, SOD, Alpha GST, глутатионредуктазы, восстановленного глутатиона, каталазы и аскорбиновой кислоты. Определение активности выполняли с использованием наборов фирмы «Randox», согласно инструкции производителя. Для определения частот полиморфизмов генов *GSTA 1*, *GSTP*, *UCP 2*, *UCP 3*, *GPX*, *PPARA*, *SOD 2* всем участникам исследования был выполнен ПЦР-ПДРФ

анализ. Использовали образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови с помощью наборов «Проба-Рапид-Генетика» («ДНК-технология»). ПЦР-ПДРФ анализ генов *GSTA 1*, *GSTP*, *UCP 2*, *UCP 3*, *GPX*, *PPARA*, *SOD 2* осуществляли с помощью соответствующих двухпраймерных систем (праймеры синтезированы в НПФ «Бигль», СПб, Россия). Для амплификации специфических фрагментов ДНК в реакционную смесь добавляли 2-3 мкл ДНК и проводили ПЦР на термоциклере «Терцик». Рестрикция синтезированных фрагментов ДНК проводилась с помощью специфической для каждого однонуклеотидного генетического полиморфизма эндонуклеазы. Анализ длин рестрикционных продуктов проводился электрофоретическим разделением в 8% полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете при помощи трансиллюминатора «ЕСХ-20М» (Vilber Lourmat, Франция).

Определение миоэлектрической активности желудочно-кишечного тракта и биоимпедансометрия проводились на гастроэнтерологическом отделении клиники Петра Великого ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Для проведения ПЭГЭГ использовали прибор гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ» (НПП «Исток-Система», г. Фрязино) и программу «Гастроскан-ГЭМ» версия 4.09 для обработки сигнала. Биоимпедансометрия проводилась на анализаторе структуры тела и параметров гемодинамики фирмы ДИАМАНТ-АИСТ (Санкт-Петербург). Для оценки двигательной активности ЖКТ группы пациентов были модифицированы: была введена группа контроля (группа 4), в которую были включены пациенты, не имеющие гастроинтестинальных жалоб и сопутствующей патологии органов и систем. Группа 4 включала 10 условно здоровых добровольцев (4 женщины и 6 мужчин), средний возраст добровольцев составил $33,2 \pm 2,1$ лет, ИМТ $20,5 \pm 1,1$ кг/м². В группе 1 пациенты, согласно данным клинического обследования и выявленной сопутствующей патологии, были разделены на группу пациентов с НАЖБП не имеющих СРК (собственно группа 1) и группу пациентов НАЖБП, страдающих СРК (группа 3). В группу 1 были включены 49 пациентов (73,1% всех пациентов НАЖБП, включенных в исследование), в группу 3 были включены 18 пациентов (26,9% всех пациентов с НАЖБП, включенных в исследование).

Для более точной оценки миоэлектрической активности (МИА) ЖКТ отношений после стандартной пищевой стимуляции и тощакковой фазой (ответ на пищевую стимуляцию) исследования методом ПЭГЭГ был предложен показатель нарастания мощности в постпрандиальный период (коэффициент прироста, coefficient of postprandial growth - kPG). Показатель рассчитывался как частное показателя МЭА после стандартной пищевой стимуляции и показателя МЭА тощакковой фазы ($kPG = \text{показатели МЭА после стандартной пищевой стимуляции} / \text{показатели МЭА тощакковой фазой}$). Учитывали значения kPG суммарной мощности (kPGP(s)) и мощности отделов ЖКТ (kPGP(i)); значения kPG относительной электрической активности (kPGP(i)/Ps).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Сравнения двух независимых групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ » – при отсутствии значимых отклонений их распределений от нормального закона; в противном случае показатели представлены медианой, нижним и верхним квартилем в формате « $Me (Q1; Q3)$ ». На всех графиках для количественных переменных среднее арифметическое обозначено точкой, медиана обозначена горизонтальным отрезком, внутриквартильный размах обозначен прямоугольником, минимальные и максимальные значения обозначены вертикальными отрезками. Анализ динамики показателей в случае сравнения двух периодов производился на основе непараметрического критерия Вилкоксона, в случае сравнения трех и более периодов – на основе непараметрического критерия Фридмана. Статистическая значимость различий для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона или Фишера. Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Для мо-

делирования некоторых качественных целевых переменных использовались деревья классификации – метод, позволяющий предсказывать принадлежность наблюдений или объектов к тому или иному классу категориальной зависимой переменной в зависимости от соответствующих значений одной или нескольких предикторных (независимых) переменных. Для оценки качества построенных деревьев применялся ROC-анализ. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты исследования

В процессе обследования пациентов с НАЖБП отмечено, что все пациенты имели повышенный ИМТ, из них 19 (23,2%) пациентов имели избыточную массу тела, а 62 (76,8%) – ожирение различной степени. Так же у 67 (81,7%) пациентов диагностирован метаболический синдром, что подтверждает данные литературы о частом сочетании двух заболеваний.

При оценке субъективных расстройств было установлено, что у пациентов с НАЖБП и МС чаще выявлялись жалобы на явления желудочной и кишечной диспепсии: метеоризм отмечали 45 (67,2%) пациентов группы 1а и 6 (40%) группы 1б, изжогу 28 (41,8%) группы 1а и 3 (20%) группы 1б, отрыжку 21 (31,3%) пациент группы 1а и 2 (13,3%) группы 1б. По данным эндоскопического исследования диагноз ГЭРБ был установлен у 1 (1,5%) пациента группы 1а, у 26 (38,8%) пациентов диагностирована НЭРБ, при этом в группе 1б ГЭРБ не выявлялась, а НЭРБ, подтвержденная клинически и эндоскопически, была выявлена у 4 (26,7%) пациентов. У 16,4% пациентов с НАЖБП и МС (группа 1а) была выявлена ГПОД, что соответствует распространенности ГПОД в общей популяции и у пациентов, страдающих ожирением, и по данным литературы широко варьирует и составляет от 10 до 50%. У пациентов других групп частота выявления ГПОД составила 0-1% (соответствует распространенности в общей популяции). Только 1/4 часть пациентов с НАЖБП в структуре гастроинтестинальных жалоб отметила периодические абдоминальные боли, у пациентов с СРК абдоминальный болевой синдром был выявлен в 38 (82,9%) случаев.

Нами было выявлено, что у всех пациентов НАЖБП с МС имело место нарушение регулярности акта дефекации, которое выражалось склонностью к обстипации, причем у 55 (82,1%) пациентов преобладали варианты 2 и 3 типов по Бристольской шкале (Рисунок 1). Следует отметить, что по результатам ПЭГЭГ у всех пациентов с НАЖБП и МС мы также наблюдали снижение суммарной мощности ЖКТ в постпрандиальный период и дискоординацию толстой кишки в обе фазы исследования. У 10 (66,7%) пациентов с НАЖБП без МС наблюдалось нарушение регулярности акта дефекации, которое выражалось в виде диарейного синдрома, преобладали варианты 5 и 6 типов стула по Бристольской шкале, обстипация была отмечена только у 2 (13,3%) пациентов. В нашем исследовании у пациентов с СРК нарушения стула в 55,3% (26 пациентов) случаев проявлялись диарейным синдромом, запоры были выявлены у 16 (34%) пациентов, у остальных пациентов стул был не изменен, что, по-видимому, может быть объяснено только, как особенность данной выборки пациентов с СРК.

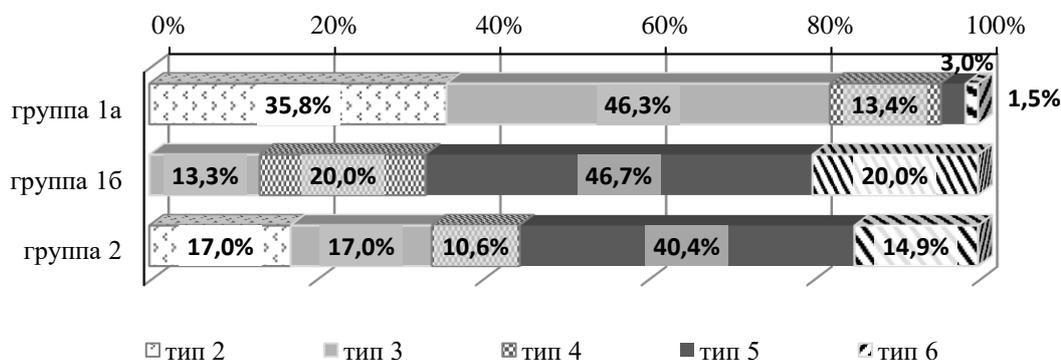


Рисунок 1 – Частота форм стула по Бристольской шкале. По оси ординат – группы пациентов; по оси абсцисс – частота выявления форм стула в группах (%)

Качество жизни пациентов с НАЖБП недостаточно изучено, хотя его значение является важным и расширяет наше понимание общего бремени заболевания. В нашем исследовании при оценке качества жизни пациентов с использованием опросника SF-36 у всех пациентов отмечались низкие показатели качества жизни по всем шкалам, но показатели качества жизни у пациентов с НАЖБП были выше, чем у пациентов с СРК, составляющие контрольную группу. Наиболее выраженные отклонения показателей качества жизни у пациентов НАЖБП были выявлены по шкалам SF (социальное функционирование) и VT (жизненная активность). При сравнении показателей качества жизни у пациентов с НАЖБП без МС и пациентов с НАЖБП и МС нами не было получено достоверных отличий (Таблица 2).

Данные, полученные нами при оценке качества жизни пациентов в области психического здоровья и психосоциального функционирования, согласуются с данными, полученными при оценке психофункциональных характеристик больных, включенных в исследование, посредством опросников ШАС и Спилберга-Ханина. Психологический компонент здоровья у пациентов с НАЖБП, оцененный посредством ШАС и тестом самооценки Спилбергера-Ханина, по сравнению с пациентами СРК был также изменен незначительно (Таблица 3): у пациентов с НАЖБП астенический синдром выявлен у 11 (13,4%) пациентов и личностная тревожность у 72 (88%) пациентов, реактивная тревожность – у 77 (94%) пациентов, в то время как астенический синдром – у 18 (38,3%) с СРК, личностная тревожность – у 44 (94%) и реактивная тревожность – у 45 (96%) пациентов.

Таблица 2 – Показатели качества жизни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (опросник SF-36)

Показатель	Группа 1а (N=67), M±s	Группа 1б (N=15), M±s	Группа 2 (N=47), M±s	Значения p (df=2)
GH (общее состояние здоровья)	72,7 ± 21,3	64,6 ± 28,5	56,0 ± 21,1	< 0,001
PF (физическое функционирование)	84,2 ± 20,9	79,0 ± 25,2	78,8 ± 23,2	0,26
RP (ролевое функционирование, обусловлено физическим состоянием)	68,3 ± 36,8	61,9 ± 36,2	57,1 ± 38,7	0,21
RE (ролевое функционирование обусловлено эмоциональным состоянием)	80,7 ± 30,6	69,9 ± 35,8	58,7 ± 34,8	0,0021
SF (социальное функционирование)	57,5 ± 18,0	55,7 ± 18,9	54,5 ± 15,8	0,77
BP (интенсивность боли)	79,3 ± 24,4	65,7 ± 24,2	63,3 ± 26,2	0,0023
VT (жизненная активность)	64,7 ± 19,9	69,8 ± 22,8	58,6 ± 24,8	0,11
MH (психическое здоровье)	68,1 ± 17,1	72,5 ± 20,8	60,5 ± 19,0	0,031

Таблица 3 – Показатели психологического статуса у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Показатель	Референтные значения	Группа 1а (N=67), M±s	Группа 1б (N=15), M±s	Группа 2 (N=47), M±s	Значения p (df=2)
Шкала самооценки Спилбергера-Ханина					
ЛТ (личностная тревожность), баллы	< 30	40,9 ± 9,0	44,8 ± 11,4	47,9 ± 10,8	0,0045
РТ (реактивная тревожность), баллы	< 30	41,9 ± 9,4	43,1 ± 9,8	46,5 ± 10,1	0,032
Шкала астенического состояния					
Астения, баллы	30–50	41,3 ± 7,0	44,9 ± 12,1	51,7 ± 13,6	<0,001

При обследовании пациентов НАЖБП получены ожидаемые результаты клинических и биохимических показателей крови, где отмечалось статистически значимое повышение марке-

ров цитолиза (АЛТ и АСТ) у пациентов в группах 1а и 1б и преобладание некоторых маркеров холестаза (ГГТП и ЩФ) у пациентов группы 1а. У пациентов с НАЖБП и МС, по сравнению с пациентами других групп, было отмечено статистически значимое повышение уровня глюкозы, триглицеридов, холестерина и более низкий уровень ЛПВП.

Антиоксиданты, представляющие интерес для клинической и доклинической оценки НАЖБП/НАСГ, включают GSH, SOD, CAT и GPX. В представленном исследовании не было отмечено значимого снижения глутатион-S-трансферазы в обследуемой группе пациентов с НАЖБП, средние значения этого показателя по группе оставались в пределах референсных значений, а сниженная активность фермента отмечена менее чем в половине случаев – у 31 (46,3%) больного. Кроме того, в группе сравнения, у пациентов, не имеющих НАЖБП, выявлены статистически значимо более низкие показатели активности глутатион-S-трансферазы (Таблица 4). У обследуемых пациентов в обеих группах отмечалась высокая частота полиморфизма генов-кандидатов *GSTA* и *GSTP* (система глутатиона), но достоверных различий получено не было.

Таблица 4 – Распределение разных уровней глутатион-S-трансферазы (относительно референтных значений) в сыворотке крови в группах обследованных пациентов.

Уровень глутатион-S-трансферазы	Группа 1а (N=67), n (%)	Группа 1б (N=15), n (%)	Группа 2 (N=47), n (%)	Уровень P (df=4)
Выше нормы	16 (23,9%)	0 (0,0%)	2 (5,1%)	0,0050
Ниже нормы	31 (46,3%)	12 (80,0%)	30 (76,9%)	
Норма	20 (29,9%)	3 (20,0%)	7 (17,9%)	

У обследованных нами пациентов с НАЖБП активность каталазы в целом была выше нормативных значений, высокая активность фермента выявлена у большего количества пациентов, чем в контрольной группе, но при этом не отличалась статистически значимо. Повышение уровня каталазы свидетельствует о повышении уровня активных форм кислорода (ROS) и является признаком окислительного стресса. Нами не было получено достоверных различий между группами по показателю активности SOD: уровень SOD отмечен в пределах референтных значений в группах с НАЖП и МС и СРК, а снижение показателя отмечалось чаще у 9 (60%) пациентов группы 1б и у 37 (55,2%) пациентов группы 1а, чем у 19 (40,4%) пациентов группы 2, что может указывать на более высокий уровень окислительного стресса у пациентов с НАЖБП, чем у пациентов с СРК. При этом внутри группы с НАЖБП полиморфизм гена *SOD2* диагностирован в 100% случаях у пациентов без МС, что достоверно чаще, чем у 50 (74,6%) пациентов с НАЖБП и МС. Тем не менее, при оценке однонуклеотидного полиморфизма гена *PPARα* не были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота полиморфизма генов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Полиморфизм гена		Группа 1а (N=67), n (%)	Группа 1б (N=15), n (%)	Группа 2 (N=47), n (%)
SOD2	ala	50 (74,6%)	15 (100,0%)	39 (83,0%)
	val	17 (25,4%)	0 (0,0%)	8 (17,0%)
	Значения p между группой 1а и группой 1б = 0,033			
PPARA	c	31 (46,3%)	9 (60,0%)	29 (61,7%)
	g	36 (53,7%)	6 (40,0%)	18 (38,3%)

Так же в нашем исследовании обращает на себя внимание низкий уровень аскорбиновой кислоты в обеих группах, которая является важным звеном антиоксидантной защиты, способное поглощать практически все физиологически важные свободные радикалы. В нашем ис-

следовании активность аскорбиновой кислоты была значимо выше у пациентов с НАЖБП и более выражена у пациентов с НАЖБП и МС (Таблица 6), вероятно, как компенсаторный механизм на более значимый оксидативный стресс, не смотря на то, что пациенты обеих групп имели показатели аскорбиновой кислоты ниже референтных значений.

Таблица 6 – Показатели аскорбиновой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Показатель	Группа			значения P (df=2)
	Группа 1a (N=67), M±s	Группа 1б (N=15), M±s	Группа 2 (N=47), M±s	
Суммарная форма аскорбиновой кислоты (Еф), мг/л	18,1 ± 7,3	15,0 ± 7,8	12,3 ± 6,5	<0,001
Оксисленная форма (Оф) аскорбиновой кислоты, мг/л	14,2 ± 6,8	11,6 ± 6,0	9,4 ± 5,8	<0,001
Восстановленная форма (Вф) аскорбиновой кислоты, мг/л	3,9 ± 2,4	3,4 ± 2,4	2,8 ± 2,2	0,024
Коэффициент Вф/Оф аскорбиновой кислоты	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,78

При исследовании ПОЛ у пациентов в НАЖБП в данном исследовании отмечены более высокие значения показателей, что демонстрирует его активный статус. Значения ПОЛ выше референтных у пациентов группы 1 наблюдались чаще – у 64 (95,5%) пациентов против 27 (69,2%) пациентов без НАЖБП, но при этом показатели общего антиоксидантного статуса у 53 (79,1%) пациентов группы 1 были ниже референтных (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели ПОЛ и общего антиоксидантного статуса в сыворотке крови у наблюдаемых пациентов относительно референтных значений

Показатель	Группа 1a (N=67), n (%)	Группа 1б (N=15), n (%)	Группа 2 (N=47), n (%)	Уровень P (df=2)
Общий антиоксидантный статус (мкмоль/л), ниже нормы	53 (79,1%)	11 (73,3%)	38 (97,4%)	0,82
ПОЛ (М/л), выше нормы	64 (95,5%)	6 (40,0%)	27 (69,2%)	< 0,001

Результаты корреляционного анализа продемонстрировали четкую взаимосвязь между показателями АОС, что подтверждает правильность выполнения нашей работы. Такие показатели как глутатионредуктаза очень сильно коррелирует с показателями глутатион-S-трансферазы прямой связью и сильно коррелирует с показателями восстановленного глутатиона. Показатель глутатион-S-трансферазы умеренно связан с восстановленным глутатионом прямой связью, показатель ПОЛ умеренно был связан с коэффициентом Вф/Оф аскорбиновой кислоты прямой связью.

Полученные в нашем исследовании данные – снижение SOD, повышение активности ферментов антиоксидантной защиты, в частности, каталазы, общего антиоксидантного статуса вероятно, можно связать с активацией защитных систем и ответным протективным «ударом» в ответ на усиление ПОЛ. Несмотря на то, что некоторые исследования показывают связь между уровнями продуктов окисления липидов и активностью заболевания, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что такие соединения, как реактивные альдегиды и продукты окисления холестерина, являются маркерами окислительного повреждения печени, могут вести себя как активные участники поражения печени и развитие НАЖБП.

В ходе нашего исследования у пациентов с НАЖБП была установлена более высокая частота мутаций гена *UCP2* в виде замены ala на val и увеличение частоты комбинации однонуклетидных полиморфизмов, аллелей val и t, в генах *UCP2* и *UCP3* (Таблица 8).

Таблица 8 – Частота полиморфизма генов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Полиморфизм гена		Группа 1а (N=67), n (%)	Группа 1б (N=15), n (%)	Группа 2 (N=47), n (%)
UCP2	ala	14 (20,9%)	6 (40,0%)	20 (42,6%)
	val	53 (79,1%)	9 (60,0%)	27 (57,4%)
Значения p между группой 1а и группой 2 = 0,013				
UCP3	c	23 (34,3%)	6 (40,0%)	23 (48,9%)
	t	44 (65,7%)	9 (60,0%)	24 (51,1%)
UCP2 и UCP3	Сочетание полиморфизма val и t	38 (56,7%)	5 (33,3%)	15 (31,9%)
	Нет сочетания полиморфизма	29 (43,3%)	10 (66,7%)	32 (68,1%)
	Значения p между группой 1а и группой 2 = 0,0090			

Возможно, предположить, что высокая частота мутаций в генах разобщающих белков 2 и 3 ассоциирована с НАЖБП и вносит вклад в патогенез этого заболевания, вероятнее всего за счет дефектов разобщения жирных кислот, что, в свою очередь, способно вызывать митохондриальное повреждение, тем самым запуская порочный круг метаболических нарушений. Отмечены статистически значимые различия между группой 1а и группой 2 при оценке полиморфизма гена *UCP2*, где аллель Val встречался чаще у пациентов группы 1а (у 53 (79,1%) пациентов), чем у группы 2 (у 27 (57,4%) пациентов); $p < 0,05$. При этом комбинация полиморфизма генов *UCP2* и *UCP3* статистически значимо чаще была выявлена у пациентов группы 1а (у 38 (56,7%) пациентов) по сравнению с группой 2 (у 15 (31,9%) пациентов); $p < 0,05$.

Согласно полученным нами данным, двигательная активность ЖКТ у больных с НАЖБП, характеризуется функциональными нарушениями как в тощачовую, так и в постпрандиальную фазы исследования. Наше исследование продемонстрировало, что у пациентов с НАЖБП в постпрандиальный период отмечается значительное снижение прироста суммарной мощности и снижение прироста мощности каждого из отделов ЖКТ в номинальных значениях и при сравнении с другими исследуемыми группами.

Анализ kPGP(s) после проведенного исследования показал, что у пациентов группы 1, имеющих отсутствие прироста суммарной мощности в постпрандиальный период, kPGP(s) составил 0,58. У пациентов в группах 2, 3 и 4 значение kPGP(s) было значимо выше и составило 1,54, 1,66 и 2,11 соответственно (Рисунок 2) ($p < 0,05$).

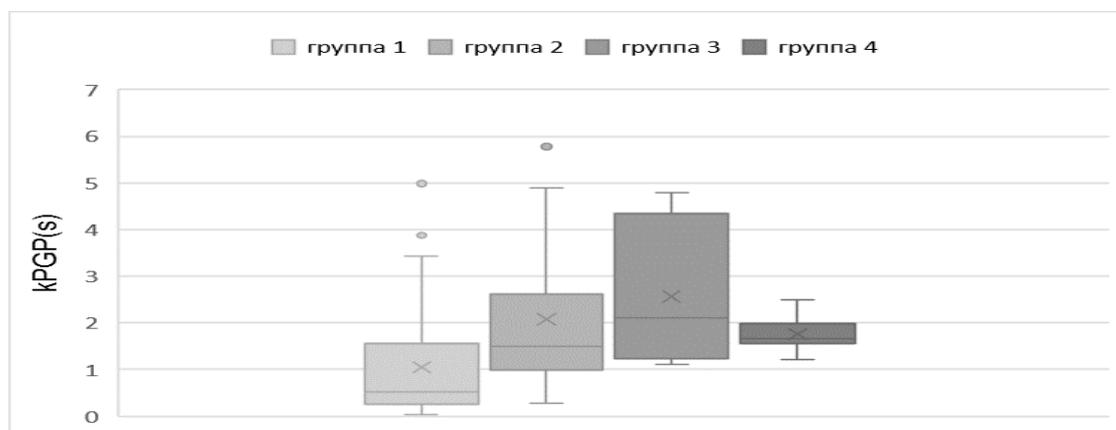


Рисунок 2 – Показатель нарастания (коэффициент прироста, kPGP(s)) суммарной мощности (P(s)) всех отделов гастроинтестинального тракта после пищевой стимуляции. По оси абсцисс – группы пациентов; по оси ординат – коэффициент прироста, kPGP(s); $p < 0,05$

Изменение ритма кишечника после пищевой нагрузки у пациентов с НАЖБП также было более значительным: в отличие от пациентов СРК и здоровых добровольцев у них отмечено снижение ритмичности ЖКТ в ответ на пищевую нагрузку, при этом наибольшие изменения и мощности, и ритмичности зарегистрированы на частоте «толстая кишка». Нам представляется интересным, что у пациентов, а не у здоровых добровольцев отмечено снижение ритмичности тощей кишки после пищевой нагрузки (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатель нарастания коэффициента ритмичности отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Показатель	Группа			
	Группа 1 (N=49)	Группа 2 (N=47)	Группа 3 (N=18)	Группа 4(N=10)
1	2	3	4	5
Желудок, Kritm	-8%	+41%	+32%	+30%
	Значения p между группой 1 и группой 2, и группой 3, p<0,05			
ДПК, Kritm	-1%	+27%	+29%	+39%
	Значения p между группой 1 и группой 4, p<0,05			
Тощая кишка, Kritm	-3%	+35%	+34%	+65%
	Значения p между группой 1 и группой 2, p<0,05			
Подвздошная кишка, Kritm	-8%	+58%	+34%	+59%
	Значения p между группой 1 и группой 2, и группой 4 p<0,05			
Толстая кишка, Kritm	-15%	+10%	+22%	+7%
	Значения p между группой 1 и группой 2, и группой 3, p<0,05			

Показанные изменения моторно-эвакуационных нарушений ЖКТ при НАЖБП могут свидетельствовать о более значимом вовлечении пищеварительного тракта в патогенез развития жировой дегенерации печени. Мы полагаем, что дискоординация работы ЖКТ, такая, как возможное снижение скорости эвакуации пищевого химуса по тонкой кишке, низкий тонус и снижение ритмичности толстой кишки у больных НАЖБП, а так же формирование патологических ДГР после пищевой нагрузки способствует нарушению соотношения питательных веществ в составе кишечного потока, тем самым изменяя темп их переноса из энтеральной во внутреннюю среду, приводя к нарушению гомеостаза и усугублению метаболических нарушений, в том числе и обмена липидов.

При анализе ГЭР и ДГР тощачовой фазы и после стандартной пищевой стимуляции методом ПЭГЭГ было отмечено, что у пациентов группы 1 статистически достоверно чаще регистрировались ГЭР, чем у пациентов группы 2 и группы 3 (Рисунок 3). Частота регистрации ГЭР в тощачовой фазе по данным ПЭГЭГ соответствует данным эндоскопического обследования, где НЭРБ диагностирован чаще у группы 1а (26 (38,8%) пациентов), чем в группах 1б (4 (26,7%) пациентов) и 2 (11 (23,4%) пациентов), но статистически значимых различий получено не было. При этом достоверных различий между исследуемыми группами после стандартной пищевой стимуляции зарегистрировано не было.

Было отмечено статистически достоверно чаще у пациентов группы 1, чем у пациентов группы 2 и группы 3, регистрировался ДГР, как в тощачовой фазе (Рисунок 4), так и после стандартной пищевой стимуляции (Рисунок 5). Частота регистрации ДГР в тощачовой фазе по данным ПЭГЭГ соответствует данным эндоскопического обследования, где ДГР отмечен у 26 (38,3%) пациентов группы 1а, что было статистически достоверно выше, чем у пациентов 2 группы, где ДГР отмечен только у 1 (2,1%) пациента (p=0,0091).

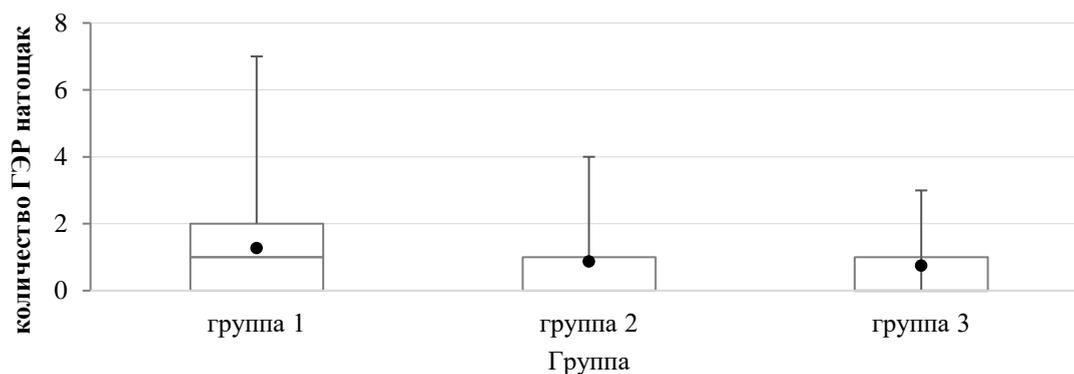


Рисунок 3 – Количество регистраций ГЭР в тощачовой фазе. По оси абсцисс – группы пациентов; по оси ординат – количество ГЭР; $p < 0,05$

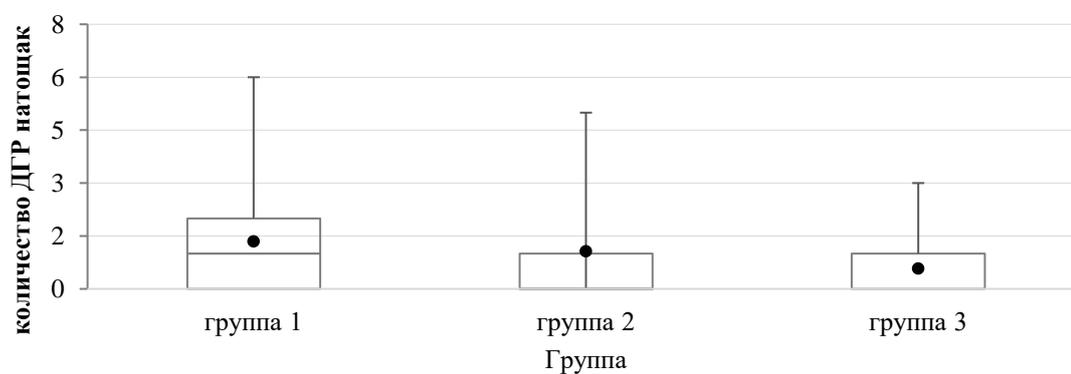


Рисунок 4 – Количество регистраций ДГР в тощачовой фазе. По оси абсцисс – группы пациентов; по оси ординат – количество ДГР; $p < 0,05$

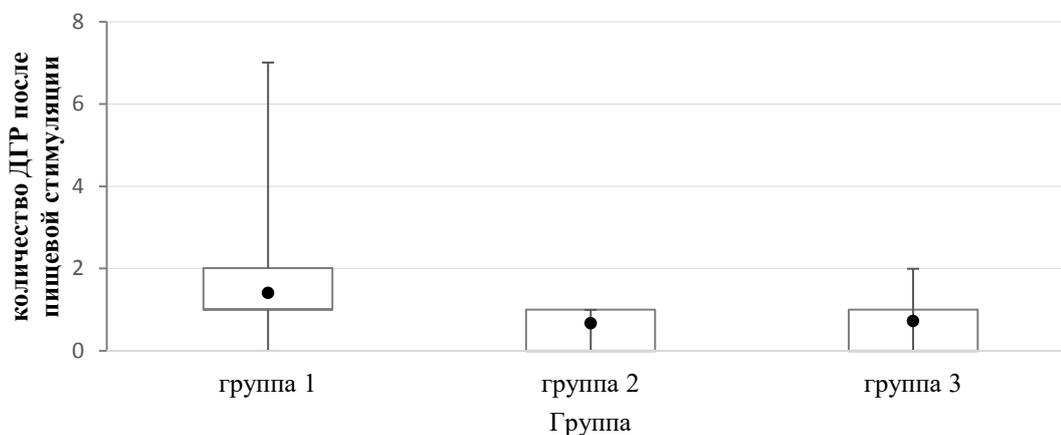


Рисунок 5 – Количество регистраций ДГР после пищевой стимуляции. По оси абсцисс – группы пациентов; по оси ординат – количество ДГР; $p < 0,05$

Учитывая данное предположение, нами была оценена взаимосвязь между клиническими показателями и функциональными показателями ЖКТ. Модель дерева решений построена для решения этих задач. Включено 129 пациентов, из них у 67 (51,9%) пациентов диагностирован НАЖБП с МС, а у 62 (48,1%) пациентов не было (Рисунок 6).

Предложенная модель получилась достаточно прогностичной: AuROC = 0,86, чувствительность = 94%, эффективность = 77,6%, что значит, что почти 80% всех случаев идентифицированы верно (Рисунок 7).

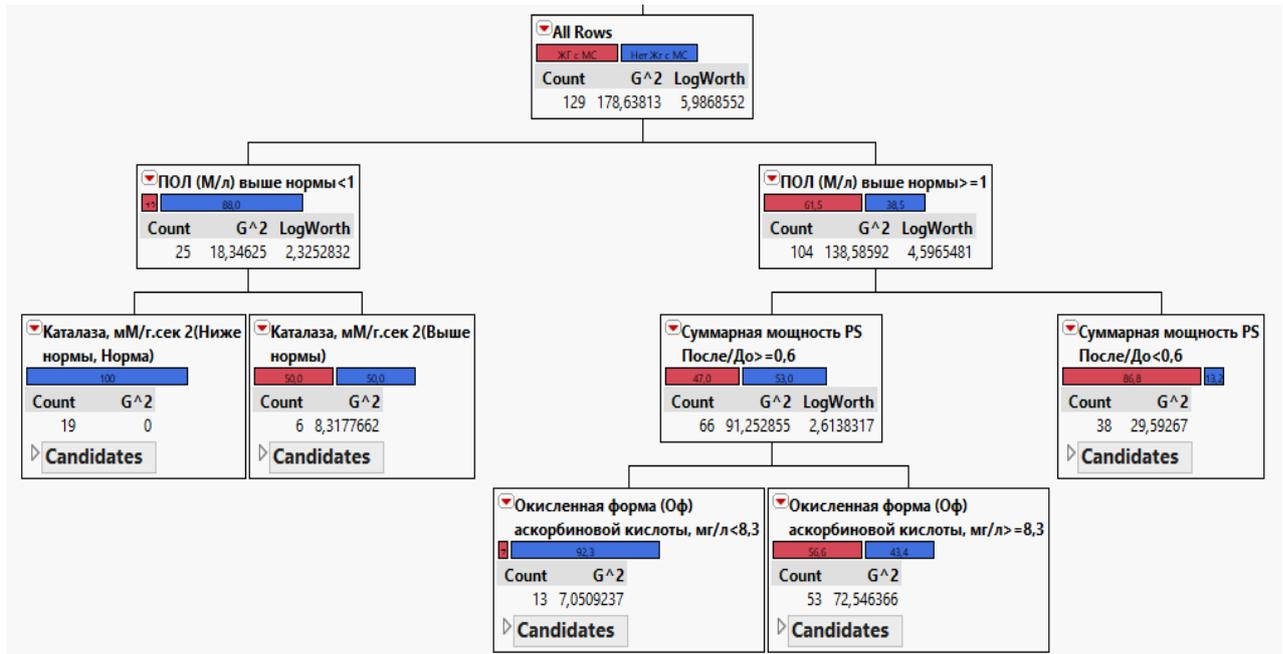


Рисунок 6 – Модель факторов риска НАЖБП с МС

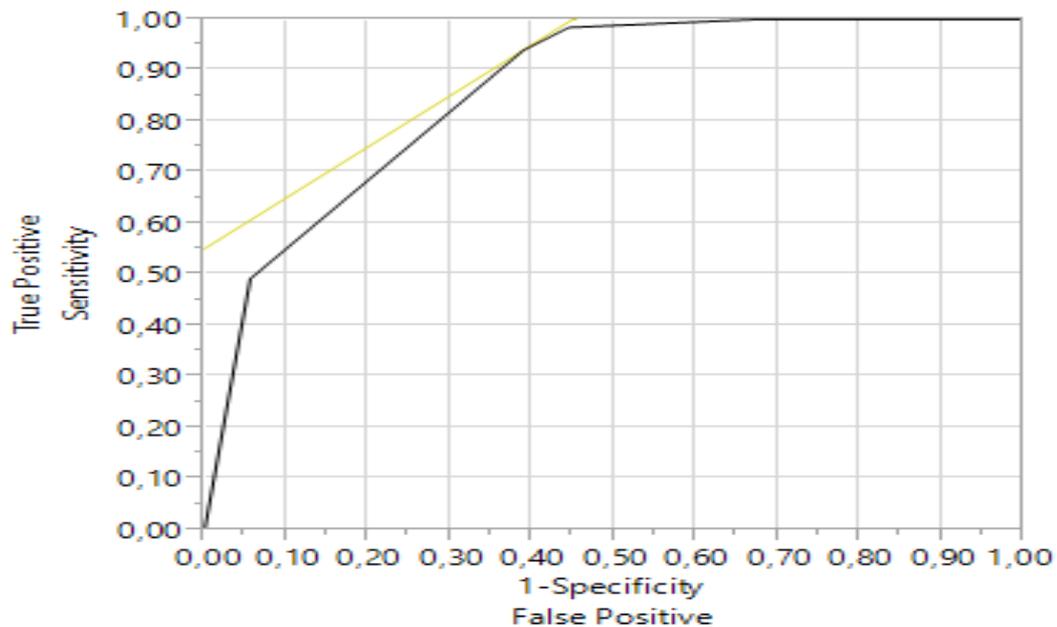


Рисунок 7 – ROC-кривая – отражающие верно идентифицированных случаев НАЖБП с МС. Ось абсцисс: False Positive – 1–специфичность модели, единицы измерения – отн. ед.; ось ординат: True Positive Sensitivity – чувствительность модели, единицы измерения – отн. ед.

Статистический анализ показывает, что самый высокий риск (86,8%) наличия НАЖБП с МС у тех, у кого показатели ПОЛ выше референтных значений и коэффициент прироста суммарной мощности (кPGPs) <0,6. Риск существенно уменьшается (до 56,6%), если значения ПОЛ выше референтных значений и коэффициент прироста суммарной мощности $\geq 0,6$ и Оф аскорбиновой кислоты $\geq 8,3$ мг/л, и до 50%, если значения ПОЛ в пределах референтных значений и показатели каталазы выше референтных значений. Если значения ПОЛ в пределах референтных значений и показатели каталазы в пределах референтных значений или ниже их, то риск развития НАЖБП с МС составляет 0% (Таблица 10). Таким образом, демонстрируется взаимосвязь миоэлектрической активности ЖКТ и нарушениями антиоксидантной системы.

Мы наблюдаем, что у пациентов с нарушением моторно-эвакуационной функции усугубляется антиоксидантный стресс, который демонстрируется увеличением ПОЛ. Видимо, за счет нарушения липидного обмена, в связи с метаболическими нарушениями, моторно-эвакуационные нарушения не только могут усугублять течение НАЖБП, но и являются одним из предикторов ее манифестации.

Таблица 10 – Результаты построения дерева решений

	Правило	Объем группы	Риск НАЖБП с МС
1	ПОЛ выше нормы и коэффициент прироста суммарной мощности <0,6	8	86,8%
2	ПОЛ выше нормы и коэффициент прироста суммарной мощности $\geq 0,6$ и Оф аскорбиновой кислоты $\geq 8,3$ мг/л	3	56,6%
3	ПОЛ в норме и каталаза выше нормы	6	50,0%
4	ПОЛ выше нормы и коэффициент прироста суммарной мощности $\geq 0,6$ и Оф аскорбиновой кислоты <8,3 мг/л	13	7,7%
5	ПОЛ в норме и каталаза в норме или ниже нормы	19	0,0%

В нашем исследовании пациенты получали лечение препаратами УДХК в течение 3-х месяцев в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки. При этом было отмечено уменьшение гастроинтестинальных жалоб, статистически значимо уменьшились жалобы на метеоризм (у 10 (62,5%) пациентов до лечения и у 4 (25%) пациентов после лечения) (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика гастроинтестинальных жалоб у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Гастроинтестинальные жалобы	Основная группа, 1-й день (N=16)	Основная группа, 90-й день (N=16)	Уровень P
Тошнота	3 (18,75%)	1 (6,25%)	0,29
Изжога	4 (25%)	3 (18,75%)	0,62
Отрыжка	4 (25%)	1 (6,25%)	0,15
Метеоризм	10 (62,5%)	4 (25%)	0,025

Динамика стула по Бристольской шкале у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Динамика стула по Бристольской шкале у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Тип по Бристольской шкале	Основная группа, 1-й день (N=16)	Основная группа, 90-й день (N=16)	Уровень P
2	5 (31,25%)	0 (0,0%)	<0,05
3	7 (43,75%)	1 (6,25%)	
4	3 (18,75%)	8 (50%)	
5	1 (6,25%)	7 (43,75%)	
6	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Отмечена тенденция к учащению регулярности акта дефекации, что продемонстрировано статистически значимым преобладанием 4 и 5 типом стула по Бристольской шкале на 90 день приема гепатотропной терапии.

У пациентов основной группы показано повышение качества жизни, что демонстрируется увеличением количества баллов по шкалам GH, SF, MH опросника SF-36 и отмечены достоверные различия в динамике на 1-й и 90-й день наблюдения (Таблица 13). При этом показатели ШАС не выявили астению, но наблюдалась статистически значимое снижение количества баллов астении у пациентов с НАЖБП ($p < 0,001$).

Таблица 13 – Результаты динамики оценки качества жизни пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Показатель	Основная группа, 1-й день, $M \pm s$ (N=16)	Основная группа, 90-й день, $M \pm s$ (N=16)	Уровень P
GH (общ состояние здоровья)	68,8 ± 21,9	80,2 ± 16,5	0,041
SF (социальное функционирование)	59,5 ± 15,6	73,5 ± 19,3	0,011
MH (психическое здоровье)	69,5 ± 19,2	84,5 ± 14,9	0,0010

Обращает на себя внимание статистически значимое снижение жировой массы тела на 6% у основной группы на фоне гепатотропной терапии в течение 90 дней ($p < 0,001$), при этом ИМТ значимо не изменился.

При оценке АОС нами не было получено достоверных различий в показателях SOD и GPX до и после лечения препаратами УДХК (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика показателей антиоксидантного статуса крови у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Показатель	Основная группа, 1-й день, $M \pm s$ (N=16)	Основная группа, 90-й день, $M \pm s$ (N=16)	Уровень P
Суммарная форма аскорбиновой кислоты (Еф), мг/л	17,5 ± 6,3	13,4 ± 3,5	0,047
Окисленная форма (Оф) аскорбиновой кислоты, мг/л	14,4 ± 6,9	9,3 ± 2,6	0,015
Восстановленная форма (Вф) аскорбиновой кислоты, мг/л	3,2 ± 1,9	4,1 ± 2,2	0,21
Коэффициент Вф/Оф аскорбиновой кислоты	0,3 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,041
Супероксиддисмутаза (СОД), ед. акт/г с	33,7 ± 20,8	30,7 ± 16,0	0,44
Глутатионредуктаза (ГР), мкМ/г с	29,9 ± 12,1	30,7 ± 10,8	0,24
Восстановленный глутатион мМоль/л	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,0	0,028

При этом статистически значимо снизился уровень восстановленного глутатиона и окислительной формы аскорбиновой кислоты, что может служить признаком снижения уровня оксидативного стресса, не смотря на то, что основные маркеры данного процесса значимо не изменились.

Согласно нашим результатам исследования у пациентов было обнаружено значимое снижение концентрации триглицеридов и увеличения ЛПВП после введения урсодезоксихолевой кислоты, при этом уровень холестерина оставался в пределах 6,0 ммоль/л. Так же статистически достоверно отмечено снижение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) до уровня референтных значений, $p < 0,05$.

Анализ kPGP(s) после проведенного исследования показал, что у пациентов основной группы, на фоне лечения препаратами УДХК имеет место тенденция прироста суммарной мощности в постпрандиальный период (Рисунок 8).

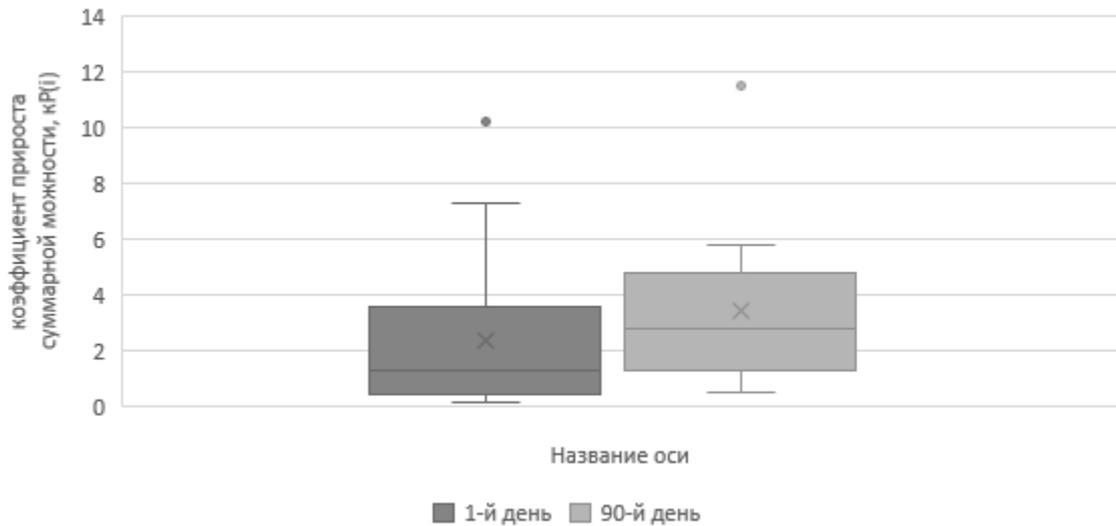


Рисунок 8 – Показатель нарастания суммарной мощности всех отделов гастроинтестинального тракта после пищевой стимуляции на фоне терапии. По оси абсцисс – период наблюдения; По оси ординат – коэффициент прироста, kPGPs; $p > 0,05$

При анализе количества ГЭР и ДГР тощачовой фазы и после стандартной пищевой стимуляции исследования методом ПЭГЭГ в динамике было отмечено, что после проведенного лечения количество ДГР натощак и после пищевой стимуляции статистически значительно снижались (на 60,6% и на 70,6% соответственно).

Достоверных различий между ГЭР в динамике как в тощачовую фазу, так и после пищевой стимуляции выявлено не было.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять биологические механизмы, с помощью которых НАЖБП влияет на риск ГЦК и внепеченочных заболеваний, не в последнюю очередь, чтобы установить, существуют ли ключевые «общие нити» (например, резистентность к инсулину и активация воспалительных путей), которые связывают НАЖБП с развитием внепеченочных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний. Улучшение знаний о патофизиологических связях между НАЖБП и этими внепеченочными осложнениями не только поможет разработать новые фармакологические методы лечения этого заболевания печени, но также может помочь уменьшить глобальное бремя распространенных неинфекционных заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с НАЖБП сопутствующая патология органов ЖКТ выявляется в 100% случаев. У пациентов с НАЖБП, ассоциированной с МС, в структуре патологии органов ЖКТ преобладает хронический гастрит, НЭРБ, грыжа ПОД, ДГР и СРК. У пациентов с НАЖБП без МС более часто выявляется недостаточность кардии и хронический дуоденит.
2. У пациентов с НАЖБП частота выявления жалоб со стороны верхних отделов пищеварительного тракта составляет 59,8%, симптомы кишечной диспепсии встречаются у 68,3% пациентов. У пациентов с НАЖБП, ассоциированной с МС, более часто отмечаются симптомы диспепсии, в том числе метеоризм, изжога, отрыжка и тошнота, а у 82 % пациентов имеет место обстипационный синдром. Качество жизни пациентов с НАЖБП характеризуется умеренным снижением всех показателей, преимущественно за счет снижения показателя социального функционирования и показателя жизненной активности, у 88% пациентов с НАЖБП наблюдается умеренное повышение личностной и реактивной тревожности.

3. У пациентов с НАЖБП наблюдается высокий уровень ПОЛ, каталазы, низкий уровень аскорбиновой кислоты в сыворотке крови. При этом у пациентов с НАЖБП, ассоциированной с МС, имеет место сочетание данных изменений с полиморфизмом гена *SOD2* и дефектными аллелями в генах *UCP2* и *UCP3*.
4. НАЖБП сопровождается нарушением координированности сократительной активности желудка и кишечника, что подтверждается снижением миоэлектрической активности желудка, высокими показателями частоты ДГР и низкой пропульсивной активностью толстой кишки; снижением суммарной мощности отделов желудочно-кишечного тракта; неадекватным ответом на пищевую стимуляцию по гипокинетическому типу всех отделов ЖКТ. Данные изменения являются более выраженными у пациентов с НАЖБП и МС.
5. Риск развития МС у пациентов с НАЖБП связан не только с изменением АОС, но и с изменением моторно-эвакуаторной деятельности ЖКТ. Риск МС увеличивается при повышении уровня ПОЛ в сыворотке крови и при уменьшении прироста суммарной мощности ЖКТ в постпрандиальный период до уровня *kPGPs* менее 0,6 и составляет 86,8%. При величине *kPGPs* от 0,6 до 1,0 риск развития МС составляет 56,6%.
6. Назначение пациентам с НАЖБП и МС препаратов УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела способствует уменьшению явлений кишечной диспепсии, нормализации частоты стула, улучшению миоэлектрической активности пищеварительного тракта, улучшению антиоксидатного статуса и гармонизации компонентного состава массы тела.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С учетом высокой частоты выявления заболеваний ЖКТ у пациентов НАЖБП рекомендовано плановое выполнение эндоскопических исследований верхних и нижних отделов пищеварительного тракта у данной группы пациентов для своевременного назначения терапии и улучшения качества жизни.
2. Больным с НАЖБП целесообразно рекомендовать определение ПОЛ, каталазы, окислительной формы аскорбиновой кислоты в сыворотке крови и ПЭГЭГ для оценки риска развития МС.
3. Препараты УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела следует рекомендовать пациентам с НАЖБП для уменьшения явлений кишечной диспепсии, нормализации частоты стула, улучшения миоэлектрической активности пищеварительного тракта, улучшения антиоксидатного статуса и гармонизации компонентного состава массы тела.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛТНЕЙЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в изучении степени выраженности НАЖБП и ее клинических особенностей в разных возрастных группах, оценке ответа пациентов с НАЖБП на лечебные мероприятия в части коррекции психологического статуса и параметров качества жизни.

Актуальным направлением дальнейшей разработки темы является изучение микробиоты ЖКТ у пациентов с НАЖБП и ее взаимосвязи с клинико-функциональными особенностями ЖКТ и выявлении закономерностей с ПОЛ и полиморфизмом генов-кандидатов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Нарушения моторики пищеварительного тракта при неалкогольной жировой болезни печени / И. В. Лапинский, Е. Б. Авалуева, И. А. Оганезова [и др.] // Доктор.Ру. – 2019. – № 3. – С. 15–20.**
2. **Особенности антиоксидантной системы и полиморфизмов некоторых генов-кандидатов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / И. В. Лапинский, Е. Б. Авалуева, И. Г. Бакулин [и др.] // Фарматека. – 2018. – № 9. – С. 48–55.**
3. **Особенности миоэлектрической активности пищеварительного тракта у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с метаболическим син-**

дромом / Е. И. Ткаченко, Е. Б. Авалуева, С. В. Иванов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 8. – С. 46–53.

4. Эффективность урсодеоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическим синдромом / Е. Б. Авалуева, Е. И. Ткаченко, Е. В. Сказываева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 11. – С. 26–30.

5. The ursodeoxycholic acid as a monotherapy of patients with non-alcoholic fatty liver disease coupled with metabolic syndrome syndrome / S. Ivanov, I. Lapinskii, E. Tkachenko [et al.] // United European Gastroenterology Journal. – 2013. Vol. 1, № S1. – A150.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

γ-ГТП – гаммаглутамилтранспептидаза

GSH – глутатион

SOD – супероксиддисмутаза

SOD2, MnSOD – марганец-зависимая супероксиддисмутаза

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АОС – антиоксидантная система

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

ВКС – видеокколоноскопия

ВЭГДС – видеоэзофагогастродуоденоскопия

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МС – метаболический синдром

МЭА – миоэлектрическая активность

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПЭГЭГ – периферическая электрогастроэнтерография

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СЗГМУ – Северо-Западный государственный медицинский университет

СРК – синдром раздраженного кишечника

ТГ – триглицериды

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХС – холестерин

ЩФ – щелочная фосфатаза

Лапинский И.В. Клинико-функциональные особенности желудочно-кишечного тракта у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 / Лапинский Игорь Вадимович. – СПб., 2020. – 23 с.

Формат 60×90/16.

Цифровая печать. Тираж 100 экз.

Подписано в печать 16.09.2020.

ИП Бараненко Д.А. ИНН 783801303482
190068, г. Санкт-Петербург,
проспект Римского-Корсакова, д.29, кв.11

Отпечатано в КЦ «Лесная»
Россия, г. Санкт-Петербург,
ул. Кантемировская, 22
тел: 702-70-70