

Уровень аммиака капиллярной крови у больных воспалительными заболеваниями кишечника с неалкогольной жировой болезнью печени

М. Ф. Осипенко, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней
Я. А. Краснер, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней
И. Д. Бородин, ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней
В. Д. Холин, студент лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Ammonia level of capillary blood in patients with inflammatory bowel diseases and nonalcoholic fatty liver disease

M. F. Osipenko, Ya. A. Krasner, I. D. Borodin, V. D. Kholin
 Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Резюме

В статье продемонстрированы результаты исследования уровня аммиака капиллярной крови у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Отмечается тенденция к повышению уровня аммиака капиллярной крови у больных ВЗК при наличии НАЖБП, особенно при вовлечении в патологический процесс тонкой кишки.

Ключевые слова: аммиак, кишечник, неалкогольная жировая болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника.

Summary

The article demonstrates results of research of ammonia level in capillary blood in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) depending on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) presence. There is a trend in elevation of ammonia level in capillary blood in patients with IBD and NAFLD, especially if small intestine is affected.

Key words: ammonia, intestine, nonalcoholic fatty liver disease, inflammatory bowel diseases.

Вступление

В настоящее время активно изучаются ассоциации заболеваний кишечника и печени. Было продемонстрировано значение оси «кишечник – печень» как в патогенезе неалкогольной, так и алкогольной жировой болезни печени [1]. В качестве основных механизмов реализации взаимодействия печени и кишечника рассматриваются повышенная кишечная проницаемость и изменения количественного и качественного состава кишечной микробиоты. Предполагается, что эти отклонения приводят к транслокации микробов и продуктов их жизнедеятельности из просвета кишки, в том числе липополисахаридов и бактериальных нуклеиновых кислот, в систему воротной вены и дальнейшему захвату клетками Купфера и звездчатыми клетками печени [2, 3, 4].

Одним из продуктов жизнедеятельности кишечной микробиоты является аммиак. Продукция аммиака микробиотой кишечника традиционно рассматривается как ключевой фактор развития печеночной энцефалопатии. Однако остается неясной роль аммиака в формировании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Существуют исследования,

демонстрирующие способность аммиака активировать звездчатые клетки печени, что, в свою очередь, может приводить к прогрессированию патологии печени и в том числе НАЖБП [5, 6].

Различные варианты воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) сопровождаются повышенной кишечной проницаемостью и соответственно могут приводить к повышенному поступлению аммиака в систему воротной вены, поэтому закономерен интерес в попытке оценить ассоциацию уровня аммиака сыворотки крови с НАЖБП [7, 8, 9]. В целом ряде исследований продемонстрированы ассоциации между НАЖБП и ВЗК, однако остается неизвестным, играет ли какую-либо роль аммиак в развитии НАЖБП у больных ВЗК [10, 11].

Цель исследования: оценка уровня аммиака капиллярной крови у больных ВЗК в зависимости от наличия или отсутствия неалкогольного стеатогепатоза.

Материалы и методы

По дизайну исследование являлось одномоментным поперечным. В исследование были включены 31 боль-

ной ВЗК в возрасте от 19 до 54 лет, проходившие стационарное лечение по поводу основного заболевания в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 12» (г. Новосибирск). Диагноз болезни Крона и язвенного колита устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона и язвенного колита 2017 года [12, 13].

Стеатоз печени устанавливался на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации при наличии таких диагностических критериев, как диффузное повышение эхогенности паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и (или) подчеркнутость сосудистого рисунка, более высокая эхогенность печени в сравнении с корковым веществом почек. Диагноз НАЖБП устанавливался при

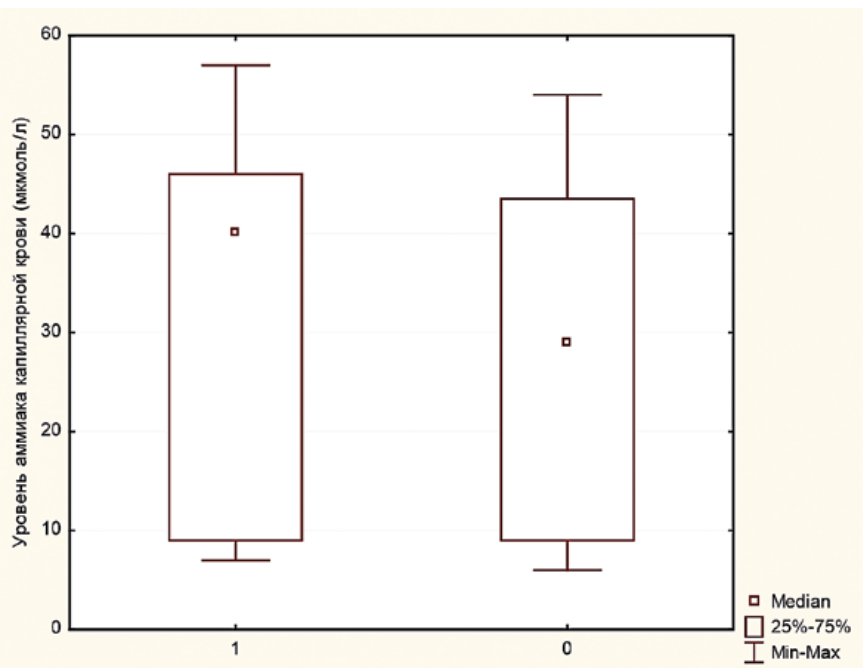


Рисунок. Уровень аммиака капиллярной крови у больных ВЗК с НАЖБП (1) и без НАЖБП (0).

наличии признаков стеатоза, по данным УЗИ, и исключении злоупотребления алкоголем, аутоиммунного гепатита, вирусного гепатита, нарушений обмена меди. У всех больных НАЖБП определялись значения неинвазивных индексов фиброза печени [14].

У всех больных определялся уровень аммиака капиллярной крови при помощи полуавтоматического анализатора Pocket Chem BA (Arkray, Япония), работающего по методу одноволновой фотометрии (635 нм). Использовался набор реагентов Ammonia Test Kit II с капиллярными трубками для забора крови. Забор капиллярной крови производился утром натощак, после чего капля капиллярной крови (20 мкл) наносилась на тест-полоску. По истечении 180 с с тест-полоски удалялся слой (прокладка). После этого тест-полоска устанавливалась в лоток для фотометрии. Результат исследования появлялся на экране анализатора и фиксировался в первичной документации.

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи пакета программ Statistica 12.0. Для сравнения количественных показателей в разных группах больных использовался критерий Манна-Уитни (сравнивались медианы показателей). Для оценки взаимосвязи двух количественных показателей применялся корреляционный анализ Спирмена.

Результаты и их обсуждение

В исследование были включены 31 больной, из них 14 (45 %) с ЯК, 17 (55 %) – с БК; мужчин – 15 (48,3 %), женщин – 16 (51,7 %). Средний возраст пациентов составлял $37,20 \pm 13,52$ года. Медиана длительности основного заболевания составляла 5,4 [1,3–6,7] года. Среди включенных в исследование больных НАЖБП была выявлена у 15 (48,3 %) человек. Ни у одного из больных не было выявлено признаков выраженного фиброза печени по результатам подсчета неинвазивных индексов фиброза APRI и fib4, фиброэластометрии.

Ни у одного больного не было зафиксировано превышения верхней границы референсных значений уровня аммиака капиллярной крови (60 мкмоль/л). Статистически значимых различий в уровне аммиака капиллярной крови между пациентами с ЯК и БК выявлено не было (медиана уровня аммиака крови равна 33,5 [9–50] против 33,0 [9–42] мкмоль/л соответственно; $p = 0,75$). В группе больных ВЗК и НАЖБП отмечалась тенденция к более высокому уровню аммиака капиллярной крови по сравнению с больными без НАЖБП, однако данные различия не были статистически значимыми (медиана уровня аммиака крови равна 40 [9–46] против 30,2 [9,0–43,5]

мкмоль/л; $p = 0,71$). У больных ВЗК и НАЖБП также отмечалась тенденция к повышению уровня аммиака капиллярной крови при повышении значения индексов fib4 и APRI, однако корреляция не была статистически значимой ($r = 0,13$; $p = 0,56$). Уровень аммиака капиллярной крови у больных БК с поражением тонкой кишки был выше по сравнению с больными без поражения тонкой кишки, однако эти различия не были статистически значимыми (медиана уровня аммиака крови равна 36 [8–45] против 21,5 [9–36] мкмоль/л; $p = 0,73$).

Данные результаты не позволяют убедительно утверждать, что уровень аммиака ассоциирован с наличием НАЖБП у больных ВЗК. В то же время в исследуемой группе больных не было ни одного пациента с выраженным фиброзом печени, в то время как предыдущие исследования показывают именно профибротический эффект аммиака, реализуемый через звездчатые клетки печени [15].

В частности, в работе F. de Chiara и соавт. на животных продемонстрированы способность аммиака активировать экспрессию профибротических генов и, напротив, антифибротический эффект орнитина фенилацетата, способствующего снижению уровня аммиака [16]. Также следует учитывать, что уровень аммиака капиллярной крови может быть ниже уровня аммиака в крови воротной вены, поскольку в норме аммиак, поступающий из кишечника, метаболизируется печенью [17].

Поэтому гипераммониемия, являемая стандартными методами, может быть зарегистрирована лишь при развитии печеночной недостаточности, которая не наблюдалась ни у одного из больных. С этой точки зрения, для фундаментального понимания патогенеза НАЖБП большой интерес представляют методы определения уровня аммиака непосредственно в ткани печени. Такой метод, в частности, был продемонстрирован V. Gutiérrez de Juan и соавт. [18]. Также весьма перспективными выглядят исследования уровня аммиака у пациентов с НАЖБП и выраженным фиброзом печени, а также длительные проспективные исследования, в ходе которых отслеживался бы риск раз-

вития фиброза печени у больных НАЖБП в зависимости от исходного уровня аммиака.

Заключение

Таким образом, при язвенном колите и болезни Крона при наличии НАЖБП значения аммиака капиллярной крови не выходили за границы предлагаемых нормативных значений. Однако отмечается тенденция к повышению уровня аммиака капиллярной крови у больных ВЗК при наличии НАЖБП, особенно при вовлечении в патологический процесс тонкой кишки, и корреляция между уровнем аммиака капиллярной крови и значениями неинвазивных индексов фиброза fib4 и APRI. Полученные данные, выполненные на небольшой выборке, требуют увеличения числа наблюдаемых больных и включения пациентов с большей тяжестью фиброза печени для формирования окончательных выводов.

Список литературы

1. Tripathi A., Debelius J., Brenner D. A. et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome // *Nature Reviews of Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 15, N7. – P. 397–411.
2. Uesugi T., Froh M., Arteel G. E. et al. Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 101–108.
3. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. // *The Journal of Physiology*. – 2012. – Vol. 590. – P. 447–458.
4. Konturek P. C., Harsch I. A., Konturek K. et al. Gut–Liver Axis: How Do Gut Bacteria Influence the Liver? // *Medical Sciences (Basel)*. – 2018. – Vol. 6, N3. – P. 79.
5. Habtensio N., Davies F., Andreola K. et al. Early increase in ammonia is a feature of non-alcoholic fatty liver disease and the ammonia lowering drug, ornithine phenylacetate (OCR-002) prevents progression of fibrosis in a rodent model. // *Journal of Hepatology*. – 2017. – Vol. 66, N1. – P. S170.
6. Shen T. C., Albenberg L., Bittiger K. Engineering the gut microbiota to treat hyperammonemia. // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2015. – Vol. 125, N7. – P. 2841–2850.
7. Miele L., Valenza V., La Torre G. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49, N6. – P. 1877–1887.
8. Wigg A. J., Roberts-Thomson I. C., Dymock R. B. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Gut*. – 2001. – Vol. 48, N2. – P. 206–211.
9. Michielan A., D'Incà R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut // *Mediators of Inflammation*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–10.
10. Bargiggia S., Maconi G., Elli M. et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones

- in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 36, N5. – P. 417–420.
11. Saroli Palumbo C., Restellini S., Chao C. Y. et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort Study Using Transient Elastography // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2018. – Vol. 0. – P. 1–10.
 12. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона / В.Т. Ивашкин [и др.] // *Колопроктология*. – 2017. – № 2. – С. 7–29.
 13. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // *Колопроктология*. – 2017. – № 1. – С. 6–30.
 14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Гепатология*. – 2016. – № 2. – С. 24–42.
 15. Jalan R., de Chiara F., Balasubramanian V., et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64, N4. – P. 823–833.
 16. De Chiara F., Thomsen K. L., Habtesion A. et al. Ammonia Scavenging Prevents Progression of Fibrosis in Experimental Nonalcoholic Fatty Liver Disease. // *Hepatology*. – 2020. – Vol. 71, N3. – P. 874–892.
 17. Бугеров А. О. Аммиак как нейро- и гепатотоксин: клинические аспекты. // *Медицинский совет*. – 2015. – № 13, С. 80–84.
 18. Gutiérrez-de-Juan V., López de Dávalillo S., Fernández-Ramos D. et al. A morphological method for ammonia detection in liver. // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N3, published online e0173914.

Для цитирования: Осипенко М.Ф., Краснер Я.А., Бородин И.Д., Холин В.Д. Уровень аммиака капиллярной крови у больных воспалительными заболеваниями кишечника с неалкогольной жировой болезнью печени. Медицинский алфавит. 2020; (10): 49–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-49-51>

For citation: Osipenko M.F., Krasner Ya. A., Borodin I.D., Kholin V.D. Ammonia level of capillary blood in patients with inflammatory bowel diseases and nonalcoholic fatty liver disease. Medical alphabet. 2020; (10): 49–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-10-49-51>

5 ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ + АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ (ФАКТPLUS2020)

29–31 октября 2020 года, Москва

