

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лю Кристина Мишевна

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ
С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ,
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
И ПРИ ИХ АССОЦИИРОВАННОМ ТЕЧЕНИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН
Хлынова Ольга Витальевна

Пермь 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	9
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания.....	17
1.2. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиальная патология..	24
1.3. Влияние сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени на сердечно-сосудистые риски.....	34
Глава 2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Объем наблюдений. Дизайн исследования.....	38
2.2. Материалы и методы исследования.....	41
2.2.1. Анкетирование пациентов и общеклиническое обследование.....	41
2.2.2. Методы верификации ГЭРБ.....	49
2.2.3. Методы верификации НАЖБП.....	49
2.2.4. Методы оценки состояния сердечно-сосудистой системы....	50
2.2.5. Методы оценки метаболического статуса пациентов.....	55
2.2.6. Методы определения сердечно-сосудистых рисков.....	58
2.3. Методы статистической обработки полученных результатов.....	61
Глава 3. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ С ГЭРБ, НАЖБП И ПРИ СОЧЕТАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	64
3.1. Характеристика основных метаболических показателей у лиц с ГЭРБ и ее эндоскопическими вариантами.....	64
3.2. Метаболические нарушения у пациентов с изолированной НАЖБП и ее фенотипами.....	68

3.3. Особенности метаболических нарушений при ассоциированном течении ГЭРБ и НАЖБП.....	76
Глава 4. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННЫМ И СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГЭРБ И НАЖБП.....	88
4.1. Особенности циркадных характеристик АД, ритма сердца и структурно-функциональное состояние миокарда при ГЭРБ и ее эндоскопических вариантах.....	88
4.2. Состояние сердечно-сосудистой системы при НАЖБП с ее фенотипами.....	95
4.3. Особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с сочетанным течением ГЭРБ и НАЖБП.....	103
4.4. Результаты оценки кардиоваскулярных рисков у пациентов с изолированным и сочетанным течением ГЭРБ и НАЖБП.....	115
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ, ОЦЕНКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ И НАЖБП И ПРИ ИХ КОМОРБИДНОСТИ...	123
5.1. Данные пятилетнего наблюдения с регистрацией сердечно-сосудистых заболеваний у лиц групп наблюдения и контроля.....	123
5.2. Результаты оценки сердечно-сосудистых рисков в группах через пять лет.....	124
5.3. Результаты математического моделирования прогнозирования АГ и ИБС в группах с изолированным и коморбидным течением ГЭРБ и НАЖБП.....	127
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	135
ВЫВОДЫ.....	151

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	153
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	155
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	156

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБП – алкогольная болезнь печени
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АсТ – аспаратаминотрансфераза
- АлТ – аланинаминотрансфераза
- АО – абдоминальное ожирение
- ВАК – Высшая академическая комиссия
- ВАР САД – вариабельность систолического АД
- ВАР ДАД – вариабельность диастолического АД
- ВВФСУ – время восстановления функции синусового узла
- ВРС – вариабельность ритма сердца
- ВЖО – висцеральный жир в организме
- ВУП – величина утреннего подъема АД
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВЭМ – велоэргометрия
- ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
- ГЭР – гастроэзофагеальной рефлюкс
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
- ДАД – диастолическое АД
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЖЭС – желудочковые экстрасистолы
- ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ИА – индекс атерогенности
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВ – индекс времени

ИП – индекс площади
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ИМТ – индекс массы тела
ИМЖ – индекс массы жира
ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИР – инсулинорезистентность
ККА – кальциноз коронарных артерий
КДР – конечно-диастолический размер
КСР – конечно-систолический размер
КДО – конечно-диастолический объем
КСО – конечно-систолический объем
КЗЗ – кислотозависимые заболевания
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МЖП – межжелудочковая перегородка
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОАК – общий анализ крови
ОТ – обхват талии
ОБ – обхват бедер
ОЖО – общий жир в организме
ОХ – общий холестерин
ПНС – парасимпатическая нервная система
ПТИ – протромбиновый индекс
РЭ – рефлюкс-эзофагит
РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация
САД – систолическое АД
СВЭС – суправентрикулярные экстрасистолы
СЖК – синтетические жирные кислоты

СД – сахарный диабет
СМАД – суточное мониторирование АД
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССР – сердечно-сосудистые риски
ССС – сердечно-сосудистая система
СС – сердечно-сосудистые
СИАД – суточный индекс АД
СРП – С-реактивный протеин
СУП – скорость утреннего подъема АД
СМ ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ
ТГ – триглицериды
ФР – факторы риска
ЩФ – щелочная фосфатаза
ФП – фибрилляция предсердий
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь
НПС – нижний пищеводный сфинктер
НРС – нарушения ритма сердца
НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы
ТЭЖ – толщина эпикардальной жировой ткани
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭР – эрозивный рефлюкс
ЭФГДЗ – эзофагогастроуденальная зона
ЭФГДС – эзофагогастроуденофиброскопия
ЭЖ – эпикардальный жир
ЭКГ – электрокардиография
ЭХО – КГ – эхокардиография
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХС – холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХМ – холтеровское мониторирование

ЦИ – циркадный индекс

ЧП ЭФИ – чреспищеводное электрофизиологическое исследование

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

HF – высокочастотный парасимпатический спектр волн

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

LF – низкочастотный симпатический спектр волн

SDNN – стандартное отклонение от средней арифметической длительности интервалов RR

RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных интервалов RR

PNN50% – процент от числа пар последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс в общем числе интервалов

SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation

SDANN – стандартное отклонение от среднего значения усредненных длительностей интервалов, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи

SDNN-index – среднее для стандартных отклонений от средних значений продолжительности интервалов RR, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи, на которые поделен период регистрации

WMA – World Medical Association

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на успехи медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее положение среди причин смертности населения индустриально развитых стран [20, 58, 85]. Весомый вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность приносят метаболические заболевания, включая ожирение и сахарный диабет 2-го типа, пандемия которых распространяется по всем миру [33, 170].

Понимая непосредственную связь между висцеральным (абдоминальным) ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, продолжается изучение патологических состояний, способных войти в сердечно-сосудистый континуум, благодаря своим составляющим: инсулинорезистентность (ИР), оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушение секреции цитокинов и адипокинов [2, 22, 48, 95, 154].

Одними из кандидатов на эту роль в последние десятилетия рассматриваются болезни системы пищеварения, в частности, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), относящиеся к самым распространенным гастроэнтерологическим заболеваниям XXI в. [19, 41, 77, 120].

Точных эпидемиологических данных о частоте встречаемости НАЖБП в популяции нет. Согласно протоколу DIREG2, распространенность НАЖБП в Российской Федерации составляет 37,3 %, причем на долю стеатоза приходится 70,4 % случаев, стеатогепатита – 24,6 %, цирроза печени – 5,0 % [21]. В мире распространенность НАЖБП за последний 20-летний период увеличилась вдвое и на сегодняшний день, по данным различных авторов, составляет более 40 % среди населения развитых стран [78, 88]. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов

демонстрируют убедительные данные о необходимости рассматривать НАЖБП как независимый фактор риска ССЗ, трехкратно повышающий риск развития диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [94, 116], в 5,5 раза увеличивающий число госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности в течение года [84], а также фактор, способствующий развитию субклинического атеросклероза [19, 49, 142].

По данным многоцентрового исследования эпидемиологии ГЭРБ в России («МЭГРЕ»), организованного Научным обществом гастроэнтерологов России, распространенность ГЭРБ составила 13,3 % с разбросом по городам 11,3–14,3 %. Крупное российское многоцентровое исследование «АРИАДНА» показало встречаемость изжоги у 59,7 % амбулаторных больных [41]. Тогда как по результатам 15 эпидемиологических исследований выявлено, что распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы и Северной Америки составляет 10–20 %, в странах Азии – 5 %, в Турции – 20 %, в странах Южной Америки – 10 % [131, 134, 149].

Не исключая несомненную медико-социальную актуальность и значимость ГЭРБ как гастроэнтерологического заболевания, следует иметь в виду, что ГЭРБ, как и НАЖБП, – патология, ассоциированная с абдоминальным ожирением и секреторной активностью висцеральной жировой ткани, и она в настоящее время представляет собой клиническую платформу, способную повышать кардиоваскулярные риски у пациентов без фоновой патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) [30, 49, 51, 116].

Проблема сочетанных заболеваний в клинике внутренних болезней в настоящее время приобретает все большую значимость в связи с тем, что клиницисту приходится встречаться не с одним заболеванием, а как минимум с сочетанием двух болезней и более, что создает значительные трудности в лекарственной терапии, прогнозировании качества жизни пациентов и исходах заболеваний [31].

Особенности патогенетических механизмов при ГЭРБ и НАЖБП позволяют обсуждать их ассоциированное течение как коморбидное

состояние, что в свою очередь требует более глубокого и всестороннего анализа вопросов диагностики, терапии, профилактики и реабилитации, как это уже проведено для отдельных нозологических форм [1, 12, 23, 63, 120, 155].

Ассоциация ГЭРБ и НАЖБП в свете разнообразия своих фенотипических вариантов, метаболических нарушений и особенностей состояния ССС изучена недостаточно, что и послужило обоснованием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить основные показатели, характеризующие метаболические изменения и особенности сердечно-сосудистой системы у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и неалкогольной жировой болезнью печени при их изолированном и сочетанном течении.

Основные задачи исследования

1. Оценить метаболический профиль пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и неалкогольной жировой болезнью печени и при их сочетании.

2. Дать характеристику состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и неалкогольной жировой болезнью печени и в случае ассоциированного течения нозологий.

3. Изучить особенности факторов кардиоваскулярных рисков среди пациентов с изолированными формами и при наличии ассоциации: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени.

4. Проанализировать заболеваемость артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной

болезнью, неалкогольной жировой болезнью печени и при их сочетанном течении при проспективном пятилетнем наблюдении.

5. С целью профилактики сердечно-сосудистых событий – разработать рекомендации диспансерного наблюдения для лиц с клинической коморбидностью: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени.

Научная новизна исследования

На основании многопланового обследования пациентов расширено представление о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени как приобретенных заболеваниях, ассоциированных с различными метаболическими расстройствами. Доказана патогенетическая основа, позволяющая обсуждать данные заболевания в случае их ассоциированного течения как коморбидное состояние, базирующееся на формировании у пациентов дислипидемии, инсулинорезистентности, субклинического воспаления и гуморально-вегетативных нарушений. Представлены и объяснены варианты функциональных нарушений в состоянии сердечно-сосудистой системы у лиц с мононозологиями и при их сочетании, способные формировать предпосылки для структурных кардиоваскулярных изменений, включая риски сердечно-сосудистых заболеваний.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы заключается в формулировке **научной гипотезы**, согласно которой в отличие от изолированных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени их ассоциированное течение характеризуется более выраженными метаболическими изменениями и отклонениями ряда функциональных параметров сердечно-сосудистой системы с формиро-

ванием особых условий как факторов риска сердечно-сосудистых событий. Патогенетической основой для этого становятся дислипидемия, избыток висцерального жира, инсулинорезистентность, хроническое субклиническое воспаление, вегетативно-гуморальные сдвиги, выраженность которых зависит в том числе и от сформированных фенотипов основных некардиологических заболеваний.

Практическая значимость работы заключается в том, что полученные в результате исследования данные могут быть использованы для проведения дополнительных профилактических мер для обсуждаемых групп пациентов, особенно в случае их ассоциированного течения, как мероприятий по ранней доклинической диагностике факторов сердечно-сосудистых рисков и проведения своевременной коррекции выявленных нарушений.

Положения, выносимые на защиту

1. Для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени как в случае изолированного, так и ассоциированного течения характерны межгрупповые метаболические особенности, включая факторы кардиометаболических рисков.

2. Изменения в состоянии сердечно-сосудистой системы у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, неалкогольной жировой болезнью печени и при их коморбидности носят преимущественно функциональный характер, формируя при этом основу для развития сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Сердечно-сосудистая заболеваемость и суммарные сердечно-сосудистые риски при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени различны и могут быть спрогнозированы при использовании многофакторного дискриминантного анализа.

Степень достоверности результатов

Статистическая значимость полученных результатов обеспечивается репрезентативным объемом выборки: 90 пациентов с обсуждаемыми заболеваниями и 30 человек, относительно здоровых, представляющих группу контроля. В течение 5 лет наблюдения не было пациентов, выбывших из исследования. Для верификации основных нозологий (ГЭРБ, НАЖБП, АГ, ИБС) использовались актуальные национальные рекомендации по диагностике обсуждаемых заболеваний. Все лабораторно-инструментальные данные были получены на современном сертифицированном оборудовании. Применены адекватные методы статистической обработки полученных клинико-параклинических данных.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки), пунктам – 2, 3, 5.

Апробация материалов диссертации и публикации

Основные результаты исследования были представлены и обсуждены на итоговой научно-практической конференции ПГМУ с заседаниями на иностранных языках – 6 апреля 2015 г. (г. Пермь); на XX Международной научной конференции 27 апреля – 3 мая 2016 г. (г. Ялта); на XXIII Международной научной конференции по онкологии, IX Итало-Российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии, XXIII Международной научной конференции «Здоровье нации – XXI век» 29 апреля – 5 мая 2019 г. (Азербайджан, г. Баку); на XV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием 18–20 ноября 2020 г. (г. Москва).

По теме диссертации опубликовано восемь научных работ, из них – четыре статьи в рецензируемых изданиях, входящих в список ВАК, рекомендованных для публикации результатов исследований по кандидатским диссертациям. Апробация работы проведена на заседании научной проблемной комиссии по кардиологии и внутренним болезням ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол заседания № 2/1 от 12.03.2021 г.).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в его непосредственном участии во всех этапах исследования: планирование, генерация идеи, формулирование целей и задач, разработка дизайна, набор клинического материала, создание электронной базы данных с последующим проведением статистической обработки, подготовка материалов для публикации в рецензируемых и других печатных изданиях. При планировании работы автором были обозначены критерии включения и невключения в исследование. От каждого пациента автором было получено информированное согласие на участие в исследовании. Общеклиническое обследование, включая инструментальную оценку висцерального жира, а также проспективное наблюдение за пациентами проводились автором лично.

Благодарности. Автор благодарна за помощь в проведении и оценке основных параметров суточного мониторирования АД и ЭКГ по Холтеру врачам-кардиологам: д-р мед. наук Н.Е. Григориади и канд. мед. наук О.А. Тарасовой, а также профессору, д-р мед. наук А.В. Агафонову за проведение ЭхоКГ, включая оценку эпикардального жира пациентам, вошедшим в исследование.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Государственный регистрационный номер 115030310059.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в работу отделения гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Пермская ордена “Знак Почета” краевая клиническая больница», ООО «Лабдиагност и К» (г. Пермь), ООО «Медицинский центр “Гастроцентр”» (г. Пермь).

Основные положения и практические результаты диссертации включены в учебные программы кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Объем диссертации составляет 178 страниц компьютерного текста. Диссертационная работа написана в традиционном стиле и состоит из введения, пяти глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, раздела перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы. Список литературы содержит 178 наименований работ, из которых – 77 отечественных и 101 иностранных источников. Текст диссертации иллюстрирован 15 рисунками и содержит 41 таблицу.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сердечно-сосудистые заболевания

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является самым распространенным гастроэнтерологическим заболеванием во всем мире и составляет 18,1–27,8 % в Северной Америке, а в России – 18–46 % [41]. Однако некоторые авторы полагают, что в настоящее время истинная частота встречаемости ГЭРБ в популяции неизвестна [77].

ГЭРБ является важной проблемой здравоохранения, поскольку она связана со снижением качества жизни и значительной заболеваемостью [134].

Гастроэзофагеальный рефлюкс – это, прежде всего, дисфункция нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Способствовать развитию ГЭРБ могут как физиологические, так и патологические факторы. Наиболее распространенной патофизиологической причиной формирования ГЭРБ является преходящее расслабление НПС – краткие эпизоды торможения тонуса НПС, которые не зависят от глотания. Хотя они и носят физиологический характер, в постпрандиальной фазе наблюдается увеличение частоты их возникновения, и они в значительной степени способствуют кислотному рефлюксу у пациентов с ГЭРБ. Другие факторы включают снижение давления НПС, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, нарушение пищеводного клиренса и задержку опорожнения желудка [50, 134].

Исследования авторов показывают, что пациенты с ГЭРБ имеют достаточное количество сопутствующих заболеваний, включая АГ, сахарный диабет, гиперлипидемию, алкогольные поражения внутренних органов, инсульты, ожирение, ХОБЛ, желчнокаменную болезнь, тревогу и прочее.

Однако оценка связи между ГЭРБ и ССЗ дает противоречивые результаты. В некоторых исследованиях доказано, что ГЭРБ связана с повышенной распространенностью АГ. В других исследованиях показано, что ИБС и АГ не коррелируют с ГЭРБ, в отличие от фибрилляции предсердий [143].

Интересно, что в некоторых исследованиях встречаемость АГ у пациентов с ГЭРБ зафиксирована на уровнях значительно ниже, чем у больных без ГЭРБ. По мнению авторов, это индуцируется изменением пищевого поведения пациентов с коморбидной патологией [143].

В развитии эссенциальной АГ имеют значение многие факторы. Однако вопрос о том, оказывает ли влияние ГЭРБ на повышение риска развития АГ, остается открытым. Клинические исследования этой взаимосвязи базируются на таких методах обследования пациентов, как суточное мониторирование АД, измерение импеданса пищевода и рН-метрии. Известно, что скорость утреннего подъема САД и ДАД у пациентов с данной коморбидностью оказывается статистически значимо выше, чем при изолированной АГ [69]. Кроме того, клинико-экономическую значимость представляют исследования эффективности назначаемой при ГЭРБ антиацидной терапии в снижении АД [15].

У больных с сочетанием АГ и ГЭРБ временные и спектральные показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) снижены, достигая наименьших значений у пациентов с АГ и ГЭРБ с появлением рефлюкс-эзофагита. Коморбидное течение кислотозависимых заболеваний и АГ усугубляет имеющиеся изначально избыточные влияния симпатической нервной системы, приводя к парасимпатической недостаточности и, в конечном итоге, существенно ослабляя адаптационные возможности организма [2, 8, 37].

Повышение степени АГ у больных тяжелой ГЭРБ сопровождается ухудшением ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), прогрессированием дислипидемии и дисбалансом в системе «перекисное окисление липидов –

антиоксидантная защита». Это было доказано в клиническом исследовании с участием 126 больных с сочетанием АГ II стадии, 2–3-й степени и ГЭРБ: 70 (55,56 %) мужчин и 56 (44,44 %) женщин, средний возраст $56,84 \pm 1,17$ г. Только у 25,39 % имелись нормальные показатели вариабельности АД среди лиц с сопутствующей патологией. Переход от легкой АГ к умеренной сопровождался значительным увеличением выраженности ремоделирования ЛЖ по типу концентрической гипертрофии. Данные рН-мониторинга пищевода позволяют классифицировать эти нарушения как тяжелый гастроэзофагеальный рефлюкс у пациентов с сочетанием АГ и ГЭРБ (DeMeester, 1993). В группе с 1-й степенью АГ средняя скорость циркуляции ацелина составляла $930,58 \pm 56,27$ пг/мл, у больных со 2-й степенью АГ – $880,56 \pm 17,97$ пг/мл, $p < 0,001$, у больных с 3-й степенью АГ – $650,91 \pm 12,87$ пг/мл ($p = 0,001$). Оценка липидного профиля позволила установить дислипидемию у больных с 3-й степенью АГ в сочетании с ГЭРБ (атерогенный коэффициент – $3,11 \pm 0,09$). Увеличение степени АГ в комбинации с ГЭРБ сопровождается повышением окислительного стресса и концентрации нитритов плазмы и малонового диальдегида, а также снижением концентрации глутатионпероксидазы и SH-групп [27].

ГЭРБ является одним из проявлений грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). При размере грыжевого мешка более 6 см, или 30 % грыжи желудка, смещенной в грудную полость, может происходить сдавление левого предсердия, что приведет к гемодинамическим изменениям. Сходные эпидемиологические и биохимические параметры повышают вероятность значительной сопутствующей заболеваемости между АГ и ГПОД. Особенно это состояние опасно при появлении ночного апноэ [136].

Известно, что β -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов, которые обычно используются в терапии у пациентов с АГ, могут повышать ГЭР за счет снижения тонуса НПС и уменьшения пищеводного клиренса. Это может быть одним из механизмов, ответственных за относительно высокую

распространенность ГЭРБ у пациентов с АГ. Другим возможным механизмом может быть нервный рефлекс между пищеводом и сердечно-сосудистой системой, при этом ГЭР вызывает боль в груди, а рефлекторная симпатическая активность приводит к АГ [132].

В диагностике и лечении ассоциированной с АГ ГЭРБ могут применяться ингибиторы протонной помпы. Согласно современным рекомендациям, кислотосупрессивная терапия показана тем, кто имеет типичные симптомы ГЭРБ (то есть регургитацию, изжогу), ее назначают один раз в день, а при внепищеводных симптомах – два раза в день. Краткосрочная высокодозная терапия ингибиторами протонной помпы также была успешной в борьбе с некардиальной болью в груди. Антацидная лекарственная терапия может снижать систолическое и диастолическое АД у пациентов как с ГЭРБ, так и с эссенциальной АГ.

В работе румынских авторов представлены результаты исследования последствий сходной вегетативной иннервации пищевода и левого предсердия. Симпатовагальный дисбаланс объясняет связь между неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и ГЭРБ [4]. В этом исследовании принимали участие 135 пациентов: 61 участник с ГЭРБ (I группа) и 74 больных без ГЭРБ (II группа). Когорта на 41 % состояла из мужчин, возраст испытуемых был в среднем $61,5 \pm 9,0$ г., а индекс массы тела (ИМТ) $28,8 \pm 4$ кг/м². В I и II группах доля больных с ФП составила 33 и 39 % соответственно ($p = 0,52$). Пациенты с ГЭРБ имели статистически значимый относительный риск развития ФП 1,17. Вариабельность сердечного ритма (SDNN) была статистически значимо ниже в группе ГЭРБ ($97,6 \pm 13,7$ мс против $139,9 \pm 44,6$ мс, статистически значимо). Среднее значение параметра частотной области (отношение левого и правого предсердия) также было ниже в группе ГЭРБ ($0,75 \pm 0,17$ мс против $0,76 \pm 0,24$ мс), но без статистической значимости ($p = 0,930$). Следовательно, симпатовагальный баланс нарушается у пациентов с ГЭРБ с доминированием парасимпатической системы, что повышает риск развития аритмий [110].

Ассоциации между ГЭРБ и фибрилляцией предсердий неубедительны. Некоторые исследования показали, что ФП является фактором риска развития ГЭРБ, в то время как другие данные демонстрируют противоположные результаты. Однако китайскими учеными был проведен систематический обзор наблюдений связи между ГЭРБ и ФП, написанных на английском языке и включенных в CochraneCENTRAL, PubMed и EMBASE до февраля 2017 г., результаты которого подтвердили связь ФП с повышенным риском развития ГЭРБ. Так, суммарные скорректированные относительные риски для ФП-индуцированной ГЭРБ и ГЭРБ-индуцированной ФП составили 1,54 и 1,06 соответственно [82].

В 1962 г. Смит и Папп ввели термин «связанная стенокардия». Они считали, что дисфункция пищевода может вызвать ишемию миокарда. Доказано, что раздражение пищевода кислотами может значительно уменьшить коронарный кровоток и вызвать стенокардию у пациентов с ИБС. Этот феномен отсутствовал у реципиентов трансплантата сердца, у которых сердце было денервировано, что подтверждает утверждение: снижение коронарного кровотока осуществляется через кардиоэзофагеальный рефлекс [147].

Патофизиологические механизмы, в основе которых лежат связь между ГЭРБ и ИБС заключаются в том, что при стенокардии воздействие кислоты на слизистую оболочку пищевода и снижение давления нижнего пищеводного сфинктера может нарушить перфузию миокарда в результате коронарного спазма и вызвать аритмию через симпатическую активацию [104, 159].

Ишемия миокарда может индуцировать дисмотильность пищевода или расслабление НПС [123, 178]. Многие висцеральные болевые рецепторы полимодальны и чувствительны к кислоте, механическому растяжению и изменениям температуры. Сердечные и пищеводные афферентные сенсорные иннервации, поступающие в спинной мозг, могут перекрываться, и таким

образом стимуляция пищевода или сердца может восприниматься и суммироваться, соответствуя любому органу. Связь между ГЭРБ и нарушениями сна является двунаправленной и интерактивной: апноэ во сне увеличивает риск сердечно-сосудистых событий [89].

Риск ИБС повышается у пациентов с ГЭРБ старшего возраста, мужского пола, имеющих АГ, гиперлипидемию или тревожность [40, 72, 169].

Риск ИБС наиболее высок в первые два года после верификации диагноза ГЭРБ и не увеличивается при удлинении продолжительности наблюдения после установления диагноза ГЭРБ. Возможные причины такого диссонанса между частотой ИБС и общей продолжительностью наблюдения за пациентами с ГЭРБ могут включать отсроченную диагностику ГЭРБ у пациентов с симптомами рефлюкса, включение компенсаторных механизмов на ранних сроках наблюдения и неверную интерпретацию из-за перекрестной сенсорной иннервации пищевода и сердца [26, 147, 151, 169]. Возможно, что увеличение распространенности кардиоваскулярных факторов риска ассоциированных с ИБС, у пациентов старше 65 лет могло бы уменьшить относительное влияние ГЭРБ на риск ИБС [51].

Согласно литературным данным, ГЭРБ присутствует у 40 % пациентов с ангиографически доказанной ишемической болезнью сердца [1, 68, 105, 121].

Считается, что ухудшение течения ГЭРБ при ИБС возникает в том числе по причине комплексного нарушения моторной функции органов пищеварения. Дисмоторика верхних отделов пищеварительного тракта способствует изменению состава рефлюксата в виде увеличения количества смешанных (слабощелочных и слабокислых) рефлюксов [66]. Использование ИПП может оказывать нежелательное влияние на течение ИБС, поскольку риск ИБС среди пациентов, получавших лечение более года, был выше, чем у больных, длительность лечения которых была менее года [169]. Однако, согласно исследованиям отечественных авторов, выявлено и положительное влияние лечения ИПП у пациентов с сочетанными заболеваниями, которое

проявлялось уменьшением количества эпизодов ишемии миокарда и восстановлением нарушенного сердечного ритма [76].

Нарушению резистентности слизистой оболочки пищевода при ИБС способствуют снижение регионального кровотока и гипоксия слизистой, вызванные эндотелиальной дисфункцией [81]. Дополнительное подтверждение о предположении ГЭРБ как предикторе ИБС получено в ходе изучения кальцификации коронарных артерий, которое признано независимым фактором риска ИБС [144]. В проспективное исследование был включен 8221 участник, всем им исходно и на протяжении 10 лет в последующем проводились эзофагогастродуоденоскопия и коронарная компьютерная томография для оценки степени кальцификации коронарных сосудов. Более выраженное прогрессирование кальцификации венечных артерий было отмечено у лиц с РЭ. Данная взаимосвязь уменьшалась при дополнительной коррекции на показатели массы тела, окружности талии, наличие гипертонии, уровень HbA1c, холестерина, ЛПНП и триглицеридов, что указывает на значительную роль метаболических факторов в прогрессировании коронарного кальциноза у лиц с РЭ. Можно предположить, что РЭ является косвенным фактором риска, но тесно связанным с ИБС [83]. Подводя итог и анализируя накопленные данные о взаимоотношениях ИБС и ГЭРБ, следует признать, что в основе их сосуществования лежат сложные ассоциации. Представляется логичным заключение, что для более полного понимания взаимосвязей и взаимозависимости патологии пищевода и сердца требуется проведение дальнейших масштабных исследований.

Таким образом, в литературных источниках представлены неоднозначные сведения об этиопатогенезе коморбидности и взаимном влиянии ГЭРБ и ССЗ – АГ, ИБС, нарушений ритма сердца, хотя для всех данных патологий существуют общность факторов риска, а также дисрегуляция вегетативной нервной системы.

1.2. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиальная патология

В последнее десятилетие во всем мире наблюдается рост метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет второго типа (СД2) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). НАЖБП широко распространена во взрослой популяции – около 30 %, увеличиваясь до более чем 80 % у пациентов с ожирением и СД2. НАЖБП – неоднородное по фенотипам заболевание, начиная от стеатоза и неалкогольного стеатогепатита до фиброза и цирроза печени [44, 60, 63]. Неалкогольный стеатогепатит, сопровождающийся некрвоспалительными изменениями, в основном определяется по шкале активности НАЖБП (NAS). Впоследствии наступает фиброзирование ткани печени и цирроз печени, что увеличивает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), наряду с повышением сердечно-сосудистой смертности [49, 100]. Несмотря на масштабность клинической проблемы, определение точных молекулярных путей, которые предопределяют накопление липидов и имеют потенциал в качестве терапевтических мишеней, оказалось затруднительным [13].

Следует учитывать, что «золотого стандарта» неинвазивной диагностики НАЖБП нет [120], то есть она по-прежнему остается диагнозом исключения. Для определения этой патологии у пациента необходимо провести дифференциальную диагностику с алкогольной болезнью печени, гепатитом С, болезнью Вильсона – Коновалова, гемохроматозом, аутоиммунными заболеваниями печени, лекарственным гепатитом [141]. Скрининг целесообразно проводить среди пациентов с факторами риска, к которым относят наличие метаболического синдрома, ожирения, СД 2-го типа и/или ненормальных печеночных проб [158]. В трех современных международных гайдлайнах по НАЖБП описывается, что для диагностики патологии следует использовать комплексную оценку результатов биохимического анализа

крови и данных, полученных с помощью лучевых методов визуализации печени (ведущими из них являются транзистентная эластография и магнитно-резонансная спектроскопия), а также при необходимости проведение патогистологического исследования с взятием биопсийного материала печени [97, 108, 114].

Несмотря на огромные научные достижения в области изучения НАЖБП, данных о понимании половых различий недостаточно. Известно, что распространенность и тяжесть НАЖБП выше у мужчин, чем у женщин репродуктивного возраста. Однако после менопаузы НАЖБП отличается более высокой частотой у женщин, чем у мужчин. В исследованиях на животных НАЖБП повторяют половые различия, наблюдаемые у пациентов с более тяжелым стеатозом и стеатогепатитом, большим количеством провоспалительных и профибротических цитокинов, а также более высокой частотой опухолей печени у мужчин, чем у женщин. Основываясь на компьютерном моделировании, печень женщин и мужчин метаболически различна, с уникальными регуляторами, модулирующими специфические для пола метаболические исходы [172].

В свете новых данных теория о «двух ударах» кажется чересчур упрощенной, и все больше внимания получает гипотеза «множественных ударов». Под воздействием диетических, экологических факторов, ожирения повышается уровень СЖК и холестерина (ХС), развиваются инсулинорезистентность, пролиферация и дисфункция адипоцитов, а также изменения в кишечном микробиоме. ИР воздействует на жировую ткань, усугубляя дисфункцию адипоцитов, индуцирует липолиз и выброс адипокинов, гепатокинов, провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин (ИЛ-6), которые, в свою очередь, тоже вносят вклад в поддержание состояния ИР. Печеночная ИР способствует липогенезу *de novo*. Увеличенный поток СЖК в печень, который провоцируется как вышеназванными процессами, так и изменением активности кишечного микробиома, приводит к двум

патогенетическим сценариям: синтезу и аккумуляции триглицеридов (ТГ) и «токсическому» уровню СЖК, свободного ХС и других липидных метаболитов, которые приводят к митохондриальной дисфункции с оксидативным стрессом и продукцией реактивных форм кислорода; стрессу эндоплазматического ретикулума с активацией «реакции на несвернутые белки» (unfolded protein response). Эти факторы в совокупности потенцируют воспаление печени. Кроме того, проницаемость тонкого кишечника усиливается, что приводит к повышению уровня ряда циркулирующих молекул, в том числе полисахаридов, которые вносят значительный вклад в развитие стресса эндоплазматического ретикулума и выброса провоспалительных цитокинов. Содержание жира в гепатоцитах зависит также от генетических и эпигенетических факторов [22, 45, 91, 148]. Хорошо известна ключевая роль печени в метаболизме аммиака, в связи с чем еще на доцирротической стадии у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) развивается гипераммониемия, что подтверждено в клинико-экспериментальных исследованиях [33].

В последние годы интенсивно изучаются молекулярно-клеточные механизмы развития НАЖБП, в первую очередь связанные с функциональной активностью печеночных рецепторов, в частности, печеночного фарнезоидного α -рецептора (FXR). FXR – рецептор желчных кислот, который экспрессируется в печени, кишечнике, почках и жировой ткани [22]. В настоящее время установлено, что желчные кислоты являются мощными сигнальными молекулами, которые регулируют метаболический фенотип, действуя через свободные ядерные рецепторы, включая фарнезоидный α -рецептор (FXR) [177]. Кроме того, оксистеролы, субстраты-посредники желчных кислот, способны также активировать печеночные α -рецепторы α и β (LXR α , LXR β) [124, 175].

Активация как FXR-, так и LXR α -рецепторов является основным звеном патогенеза НАЖБП. Делеция FXR приводит к печеночному стеатозу, инсулинорезистентности и гипергликемии, что свидетельствует о снижении

их экспрессии при НАЖБП [95, 102, 163], а агонизм FXR уже показал ранние перспективы в качестве терапевтической стратегии при НАЖБП [153]. Напротив, экспрессия LXR α повышается при НАЖБП [175], а активация LXR α стимулирует накопление липидов, подавляя местную воспалительную реакцию [53].

Стероидная 5 β -редуктаза (AKR1D1) играет важную пререцепторную роль в регуляции действия стероидных гормонов, однако ее роль в регуляции метаболического фенотипа до настоящего времени не изучена [80]. Стероидная 5 β -редуктаза экспрессируется в печени человека, где она генерирует все 5 β -восстановленные дигидростероидные метаболиты для C19-, C21- и C27-стероидов, то есть андрогены, глюкокортикоиды и желчные кислоты. В дополнение к своей роли в клиренсе стероидных гормонов, AKR1D1 выполняет важную функцию в синтезе желчных кислот. Следовательно, AKR1D1 находится на стыке двух принципиально важных путей: метаболизма стероидных гормонов и синтеза желчных кислот, которые являются мощными регуляторами метаболического фенотипа печени [62]. Предполагаемая роль AKR1D1 в этом отношении полностью не изучена. В некоторых исследованиях обнаруживается связь между повышенной системной активностью 5 β -редуктазы и печеночным стеатозом [152], в других – снижение экспрессии печеночной 5 β -редуктазы у больных сахарным диабетом [152], в то время как у пациентов с НАЖБП сообщается о повышенных уровнях 7-альфа-гидрокси-4-холестен-3-она – субстрата-предшественника желчных кислот для AKR1D1 [80, 155].

В настоящее время известно, что стероидные гормоны, включая глюкокортикоиды и андрогены, являются мощными регуляторами метаболического фенотипа и участвуют в накоплении липидов в печени. Избыток глюкокортикоидов, дефицит андрогенов у мужчин и избыток андрогенов у женщин – все это связано с НАЖБП [80, 133, 137, 173]. Доступность стероидных гормонов регулируется на пререцепторном уровне в печени серией ферментов, и как генетические, так и

фармакологические манипуляции с этими ферментами оказывают глубокое влияние на метаболический фенотип, включая развитие печеночного стеатоза [78].

Печеночный стеатоз, являющийся одним из компонентов метаболического синдрома, обеспечивает значимую корреляцию со всеми нозологиями в этом симптомокомплексе [93]. Известно также, что печеночный стеатоз связан с повышенным сердечно-сосудистым риском, включая ИБС [43, 84], повышенный уровень кальция в коронарных артериях [109], ФП [168] и общий сердечно-сосудистый риск у больных СД [98, 164].

В прогрессировании НАЖБП и, как следствие, увеличении кардиальной патологии, имеют важное патогенетическое значение внутripеченочные сосудистые изменения. Для изучения микрососудистых нарушений может использоваться метод изолированной перфузии печени в моделях жировой дистрофии печени [145]. Исследования, проведенные с привлечением биологических моделей (кроликов), подтвердили, что снижение перфузии в синусоидных капиллярах коррелирует с выраженностью накопления липидов в паренхиматозных клетках, а тяжесть стеатоза оказывает еще большее влияние на микроциркуляцию. Эти исследования показали, что стеатоз вызывает увеличение механической составляющей внутripеченочного сосудистого сопротивления портальному кровотоку, независимо от функциональных изменений, потенциально индуцируемых инсулином, что может наблюдаться также у пациентов с генетической предрасположенностью к НАЖБП [162].

Потенциальное влияние этих гемодинамических изменений на перфузию печени было впоследствии изучено у крыс, подвергшихся воздействию высокохолестериновой диеты, которая привела к развитию стеатоза. По сравнению с контролем, у экспериментальных животных значительно снижалась печеночная микроциркуляция и оксигенация тканей. Интересно, что в этом исследовании воздействие L-аргинина, биохимического предшественника NO, улучшало оксигенацию тканей, тогда как L-NAME,

ингибитор NOS, еще больше ухудшал микроциркуляцию печени и оксигенацию гепатоцитов. Эти результаты позволяют сделать два важных вывода. Во-первых, снижение оксигенации является важным вопросом при рассмотрении восприимчивости пораженного при НАЖБП органа к ишемическому повреждению. Во-вторых, все эти результаты, с биохимической точки зрения, свидетельствуют о том, что NO, маркер здорового эндотелия, участвует в модуляции микроциркуляторной перфузии и оксигенации печени у крыс с печеночным стеатозом [129].

Эпикардальная жировая ткань, отражающая висцеральное ожирение сердца, может также быть предиктором других кардиометаболических заболеваний, оказывая влияние на вегетативную нервную систему сердца [52, 54].

В 2014 г. G. Iacobellis et al. (США) впервые обнаружили, что толщина эпикардальной жировой ткани была значительно выше у пациентов с НАЖБП, чем в контрольной группе – у пациентов без стеатоза [125]. В последующие годы это было также доказано другими авторами из других стран [112] и в разных гендерно-возрастных группах, в том числе у детей и подростков [18, 88]. Кроме того, при НАЖБП снижается резерв коронарного кровотока. В исследовании кардиометаболических рисков CAESAR (Cardiometabolic risk, Epicardial fat and Subclinical Atherosclerosis Registry) принимали участие 2277 человек, средний возраст которых составил 44 ± 9 лет. Инструментальное обследование пациентов включало эхокардиографическое измерение толщины эпикардальной жировой ткани (ТЭЖ) и ультразвуковое исследование печени. Кроме того, определяли степень кальциноза коронарных артерий (ККА). Пациенты были разделены на четыре группы в соответствии с ТЭЖ и признаками НАЖБП: группа I – низкая ТЭЖ и нет признаков НАЖБП; группа II – низкая ТЭЖ и признаки НАЖБП; группа III – высокая ТЭЖ и нет признаков НАЖБП; группа IV – высокая ТЭЖ и признаки НАЖБП. Результаты исследования показали, что в среднем в когорте ТЭЖ

составляла 3,17 мм (2,58–3,85 мм), а распространенность НАЖБП и ККА – 46,0 и 16,8 % соответственно. Распространенность ККА составила 7,9; 16,8; 18,0 и 26,0 % в I, II, III и IV группах соответственно ($p > 001$). Пациенты IV группы имели значительно более высокий риск ККА по сравнению с группой I – 1,864 (1,041–3,337), а в группах II и III – 1,458 (0,795–2,672) и 1,744 (0,999–3,046) соответственно. Это исследование показывает, что как повышенная ТЭЖ, так и наличие НАЖБП связаны с ККА, и что повышенная ТЭЖ более тесно связана с ККА, чем НАЖБП, несмотря на то что НАЖБП имеет больший кардиометаболический риск, чем ТЭЖ [101]. Выявлено, что у группы больных с НАЖБП, ТЭЖ была выше, а ЧСС ниже, по сравнению с пациентами без НАЖБП. У пациентов с тяжелым стеатозом печени ТЭЖ была статистически значимо выше, чем у пациентов с умеренным стеатозом ($14,2 \pm 2,0$ против $7,5 \pm 3,1$ мм, $p < 0,001$) при положительной корреляции [167].

Фиброгенез – это сложный биохимический процесс, который является отличительной чертой любого развивающегося хронического заболевания печени. Исследования фиброза на животных моделях показали, что фиброгенез параллелен неоангиогенезу, что еще раз подтверждает значимость эндотелия в этом явлении. В частности, паракринная перекрестная связь синусоидных капилляров с гепатоцитами, печеночными звездчатыми клетками и клетками Купфера является определяющей в инициации и поддержании фиброгенной реакции. Поражение эндотелия синусоидных капилляров печени возникает в стеатотической фазе НАЖБП, причем этому процессу предшествует активация клеток Купфера, звездчатых клеток печени, что в конечном итоге, запускает патологический каскад воспаления и фиброза [85]. Однако до настоящего времени еще статистически значимо не определено, какая именно из этих клеток инициирует процесс фиброгенеза и когда именно эти клетки начинают изменять свою функцию в сторону патологического фенотипа. Роль инсулинорезистентности в этом процессе и ее влияние на патогенез и

эволюцию НАЖБП до сих пор не рассмотрены в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [46, 128].

Стеатогепатит может трансформироваться в 1-ю стадию фиброза примерно через семь лет, в то время как изолированный стеатоз – примерно через 14 лет. Вполне вероятно, что пациенты с диагнозом изолированного стеатоза, который прогрессировал, на самом деле имели минимальное воспаление в печени, которое было недостаточным для выполнения диагностических критериев стеатогепатита [61]. Значительная доля (30–60 %) пациентов с доказанной биопсией стеатогепатитом может иметь нормальный уровень сывороточных трансаминаз, что подчеркивает необходимость разработки лучших биомаркеров заболевания и высокого уровня клинической бдительности для выявления НАЖБП в группах высокого риска [34, 53].

Кроме того, у небольшой группы пациентов достаточно быстро развивается фиброз печени; однако истинная оценка числа лиц с факторами риска быстрого прогрессирования не до конца понятна. У пациентов с НАЖБП, фиброзом типа F3 статистически значимо выше кумулятивная частота сердечно-сосудистых заболеваний – в среднем 7 % (3–18 %), а при циррозе печени – 2 % (0–6 %) [113].

В настоящее время опубликованы данные о том, что фиброзирование ткани печени может поддерживаться аномальной активацией системы свертывания крови [166, 174]. Авторами предполагается теоретический сценарий, при котором потеря антикоагулянтных свойств эндотелия может играть механистическую роль в фиброгенезе при НАЖБП. Американско-немецким коллективом авторов было доказано, что стеатоз, вызванный употреблением в пищу большого количества липидов, в течение трех месяцев приводит к дисбалансу прокоагулянтов, определяющих причинно-следственную связь тяжести повреждения печени [135]. Реальное влияние всех этих микрососудистых нарушений на прогрессирование стеатогепатита и цирроза печени является интригующим вопросом, а их роль в патогенезе НАЖБП по-прежнему нуждается в дальнейшем изучении.

В экспериментах, проводимых с участием животных, было доказано, что при НАЖБП присутствует эндотелиальная дисфункция, которая может быть одним из самых ранних факторов, связанных с накоплением липидов и повреждением печени. Этот вывод не совсем удивителен, если учесть, что с момента своего открытия НАЖБП широко ассоциировалась с сердечно-метаболическим синдромом и его компонентами: печеночной и системной инсулинорезистентностью, дислипидемией, висцеральным ожирением, АГ, нарушением уровня глюкозы натощак и повышенным риском инсульта [7].

Исходя из имеющихся на сегодняшний день опубликованных данных о связи инсулинорезистентности и повреждения печени, установлено, что само по себе нарушение толерантности к глюкозе сопровождается эндотелиальной дисфункцией, приводя к дисбалансу ферментативной системы оксида азота (NO) [14, 154]. Было доказано, что инсулин индуцирует активацию эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS), что приводит к вазодилатации и защите сосудов. В условиях инсулинорезистентности также возникает эндотелиальная дисфункция через нарушение продукции NO и ингибирования индуцированной инсулином вазорелаксации, а нарушение функции eNOS широко ассоциируется с этими процессами. Эндотелиальная дисфункция с нарушением продукции NO участвует в прогрессировании заболеваний печени, таких как цирроз печени, что связано с повышением сосудистого сопротивления (портальная гипертензия) и активацией звездчатых макрофагов в печени (что приводит к фиброзу) [156, 160]. Портальная гипертензия, в свою очередь, является фактором риска развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ [24], а у большинства пациентов с циррозом печени определяются отклонения в клинико-функциональном состоянии.

Сначала на экспериментальных моделях, а потом и в клинической практике была доказана системная дисфункция сосудистого эндотелия у лиц с НАЖБП [170].

Так, М. Persico доказал, что вазодилатирующая способность сосуда при постишемической гиперемии зависит от сохраненного синтеза и высвобождения NO. У лиц, не страдающих циррозом печени, сердечно-сосудистые факторы риска ухудшают прогноз из-за вызванной окислительным стрессом системной эндотелиальной дисфункции [130]. Синусоидальные эндотелиальные клетки печени реагируют так же, как и другие эндотелиальные клетки. Их функция имеет решающее значение для защиты тканей от воспаления и фиброза. Простой стеатоз, представляющий собой раннюю стадию заболевания, по-видимому, связан с более тяжелым нарушением Enos по сравнению со стеатогепатитом. Это было подтверждено как динамической оценкой состояния аорты мышей, на которых было обнаружено более интенсивное ингибирование вазорелаксации при НАЖБП, так и иммуноблот-анализами, в которых было четко продемонстрировано, что пациенты с НАЖБП имели значительно более низкие уровни s1177-p-Enos. Иммуногистохимическая оценка p-Enos на образцах ткани печени подтвердила эту тенденцию. С другой стороны, клиническая оценка эндотелиальной дисфункции показала, что у пациентов с стеатогепатитом она хуже, чем у пациентов с НАЖБП, что подтверждает худшую эндотелиальную дисфункцию и, следовательно, более высокий риск ССЗ. Известно, что некоторые препараты, такие как сенсibilизатор инсулина метформин, PPAR-гамма-агонисты тиазолидиндионов, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II могут оказывать положительное влияние на экспрессию Enos. При стеатогепатите высвобождается большое количество цитокинов. Некоторые из них (VEGF, TNF-альфа и TGF-бета) оказывают влияние на экспрессию и активность Enos [154].

Таким образом, НАЖБП и ССЗ являются проявлениями поражения органов при метаболическом синдроме. ССЗ и НАЖБП связаны друг с другом многочисленными патофизиологическими механизмами. Системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и изменение липидного обмена являются одними из факторов, увеличивающих риск

кардиоваскулярных событий при НАЖБП. У пациентов с НАЖБП развивается атеросклероз, кардиомиопатия и аритмия, что клинически приводит к сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [118]. Кроме того, многочисленные данные связывают НАЖБП с эндотелиальной дисфункцией, увеличением скорости пульсовой волны, увеличением кальцификации коронарных артерий и увеличением толщины интимы сонных артерий, а это все – установленные маркеры ССЗ [86]. Несмотря на все эти доказательства, механизмы, с помощью которых НАЖБП причинно способствует развитию ССЗ, до конца не выяснены.

1.3. Влияние сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени на сердечно-сосудистые риски

Высокий уровень ССЗ и увеличение численности пациентов с избыточной массой тела свидетельствуют о нарушениях пищевого поведения среди населения не только России, но и в мире в целом. Риторическим остается вопрос определения первичного патогенетического звена, однако понимание и возможность управления кардиоваскулярными рисками влечет за собой повышение качества жизни пациентов с полиорганной патологией и положительные сдвиги в динамике статистических показателей здравоохранения [118].

Избыточная масса тела и ожирение обычно связаны с СД и ССЗ. Однако существует множество желудочно-кишечных нозологий и болезней печени, в развитии которых ожирение является прямой причиной (например НАЖБП) или значительным фактором риска, таким как рефлюкс-эзофагит и камни в желчном пузыре. Когда ожирение является фактором риска, оно может взаимодействовать с другими патогенетическими механизмами и приводить к более раннему проявлению заболевания или более сложному их течению [9, 73].

Известно, что избыточная масса тела и, в частности, увеличение показателя обхвата талии, приводят к повышению внутрибрюшного давления и снижению давления нижнего пищеводного сфинктера. Кроме того, другие причины в совокупности предрасполагают к гастроэзофагеальному рефлюксу и его осложнениям, а именно к уменьшению длины внутрибрюшной части нижнего пищеводного сфинктера и перистальтической дисфункции пищевода [119].

Связь ИМТ с ГЭРБ отчетливее у женщин с ожирением, чем у мужчин. Эта разница была объяснена повышением уровня эстрогенов у женщин. Роль эстрогенов в ассоциации центрального ожирения у мужчин и более высокой распространенности ГЭРБ остается неясной. Ассоциация ИМТ и ГЭРБ также наиболее значима у кавказцев, чем у представителей других этнических групп [122].

Для больных ГЭРБ и ожирением существует риск кардиоваскулярных событий, который складывается из особенностей хронобиологических показателей ССС, метаболического профиля пациента и степени деструктивных поражений слизистой пищевода при ГЭРБ [70].

Органы системы пищеварения играют ключевую роль в метаболических процессах организма человека, так как именно здесь происходит выработка гормонов, влияющих на аппетит (грелин, холецистокинин и пептид YY), инкретинов (глюкагоноподобный пептид-1), биологически активных веществ, влияющих на постпрандиальную гликемию, поглощение питательных веществ. В конечном итоге дисбаланс этих гормонов определяет положительный энергетический баланс, приводящий к ожирению, изменения в желчных кислотах и микробиоме [39]. Метаболические продукты микробного переваривания питательных веществ (короткоцепочечные жирные кислоты) модифицируют некоторые факторы, связанные с ожирением. Так, M. Camilleri et al. [94] были количественно определены коэффициенты риска желудочно-кишечных осложнений ожирения у взрослых: для ГЭРБ он составляет 1,94, а для

НАЖБП – 4,6. Это самый высокий риск среди другой патологии органов пищеварения.

При синтропии кислотозависимых заболеваний и АГ сопутствующая патология системы пищеварения может усугублять течение АГ и формировать особые условия для повышения риска сердечно-сосудистых осложнений [65].

Наличие НАЖБП приводит к утяжелению течения ХСН, обуславливая ее более высокий функциональный класс (что проявляется увеличением одышки, часты отеков, большим снижением толерантности к физической нагрузке). При этом у таких пациентов отмечается выраженное ремоделирование сердца. В частности, происходит увеличение толщины эпикардального жира ($9,7 \pm 0,2$ мм), что связано, прежде всего, с инсулинорезистентностью. Помимо этого, увеличиваются размер камер сердца, толщина их стенок [19, 59]. Это обусловлено тем, что гиперинсулинемия приводит к гипертрофии гладкомышечных клеток в стенке артериол, уменьшая их просвет. Следовательно, нарушается кровоснабжение интестинального тракта [37].

В настоящее время известно, что хроническое субклиническое воспаление ассоциировано с ССЗ, а длительно текущая инфекция *H. pylori* индуцирует «состояние воспаления», стимулируя избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов и вазоактивных веществ, таких как интерлейкин (IL)-6, IL-8, IL-1 β и ФНО- α [10]. Известно также, что избыточная масса тела ассоциирована с недостатком витамина D, что отягощает течение ССЗ и приводит к ХСН [16, 111].

Наибольший процент больных (56,2 %) составляют лица умственного труда с умеренным ожирением I и II степени, что подтверждает тот факт, что психоэмоциональные нагрузки, с которым связан умственный труд, и ожирение приводят к развитию ССЗ при НАЖБП [71].

Следовательно, общим патогенетическим риском развития ССЗ у пациентов с коморбидным течением ГЭРБ и НАЖБП является ожирение и

метаболический синдром [36]. Однако, по мнению R. Kempínski et al. [103], пациенты с НАЖБП чаще страдают ГЭРБ и дивертикулезом толстой кишки, но не ССЗ.

По мнению других отечественных авторов, гепатобилиарные заболевания в меньшей степени повышают риск развития ССС [33].

Полиморбидность при синтропии ГЭРБ и НАЖБП характеризуется широким спектром патологических состояний, оказывающих негативное содружественное влияние на развитие стеатогепатита. Рост заболеваемости и болезненности НАЖБП становится глобальной социальной и клинической проблемой и фиксируется параллельно с пандемией ожирения и СД. Усилия междисциплинарной команды врачей и пациентов, направленные на изменения образа жизни, остаются краеугольным камнем профилактики и лечения НАЖБП [3].

РЕЗЮМЕ

Таким образом, следует отметить, что ГЭРБ и НАЖБП по-прежнему являются актуальными медико-социальными проблемами. Ввиду высокой социально-экономической значимости данных нозологий возрастает интерес к изучению вопросов этиологии, патогенеза и клинических особенностей ГЭРБ и НАЖБП. В настоящее время недостаточно исследований, посвященных изучению механизмов клинико-параклинических особенностей и прогностической значимости коморбидности у данной категории больных. Особо важным является изучение и выделение патогенетических и патофизиологических клинико-лабораторных изменений (маркеров) для создания клинических моделей для когорты больных без фоновой сердечно-сосудистой патологии, но с наличием факторов риска сердечно-сосудистых событий, которые присутствуют как при ГЭРБ, так и НАЖБП, значимо усиливаясь при их ассоциированном течении.

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем наблюдений. Дизайн исследования

Работа выполнена в период с 2013 по 2020 г. и включала в себя проведение анкетирования, клинического и диагностического обследований больных с ГЭРБ и НАЖБП. Количество обследуемых составило 120 человек, из них 90 человек находились на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ «Ордена “Знак Почета” Пермская краевая клиническая больница» и 30 – практически здоровых лиц из амбулаторного звена, составивших контрольную группу.

В соответствии с целью и задачами исследования к данным пациентам применены критерии включения и невключения.

Критерии включения:

- 1) возраст 30–59 лет,
- 2) верифицированные диагнозы ГЭРБ и НАЖБП,
- 3) информированное согласие пациентов.

Критерии невключения:

- 1) заболевания печени иного генеза,
- 2) заболевания ССС на момент включения в исследование,
- 3) тяжелые психические нарушения,
- 4) сахарный диабет,
- 5) онкологические заболевания,
- 6) сепсис, инфекционные заболевания,
- 7) беременность,
- 8) прием гепатотропных и гепатотоксических препаратов.

В итоге были сформированы три основные группы: 30 пациентов с ГЭРБ, 30 – с изолированной НАЖБП, 30 – с сочетанной патологией (ГЭРБ+НАЖБП); 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и

возрасту, составили группу контроля. При включении в исследование пациенты всех групп не имели верифицированных заболеваний ССС.

Больные, участвующие в исследовании, были проинформированы о всех планируемых диагностических методах, времени их выполнения, а также их научно-практической значимости. Все исследования выполнялись после получения письменного добровольного согласия в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования World Medical Association (WMA).

Диссертационное исследование соответствовало проспективному параллельному сравнительному дизайну с двумя основными этапами для оценки ключевых параметров: I этап – включение в исследование, II этап – проспективное наблюдение с конечной оценочной точкой через пять лет.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Первый этап (*субисследование 1*) – одномоментное комплексное обследование пациентов и здоровых лиц с определением антропометрических характеристик, изучением жирового обмена (общего жира, висцерального общего жира, локального висцерального эпикардального жира, липидного спектра), углеводного обмена (уровень глюкозы, гликированный гемоглобин, иммунореактивный инсулин, показатель ИР), белкового обмена (СРП, ПТИ), структурно-функциональных параметров сердца, структуры НРС и проводимости, оценки показателей СМАД и СМ ЭКГ по Холтеру с определением спектральных и временных характеристик variability ритма сердца, клинических характеристик заболеваний у пациентов с изолированным течением ГЭРБ, НАЖБП и при сочетании нозологий. Также на первом этапе были выделены патологические изменения, определяющие в каждой группе влияние на суммарный ССР. В группах наблюдения был проведен расчет рисов по шкале SCORE и Фрамингемской шкале.

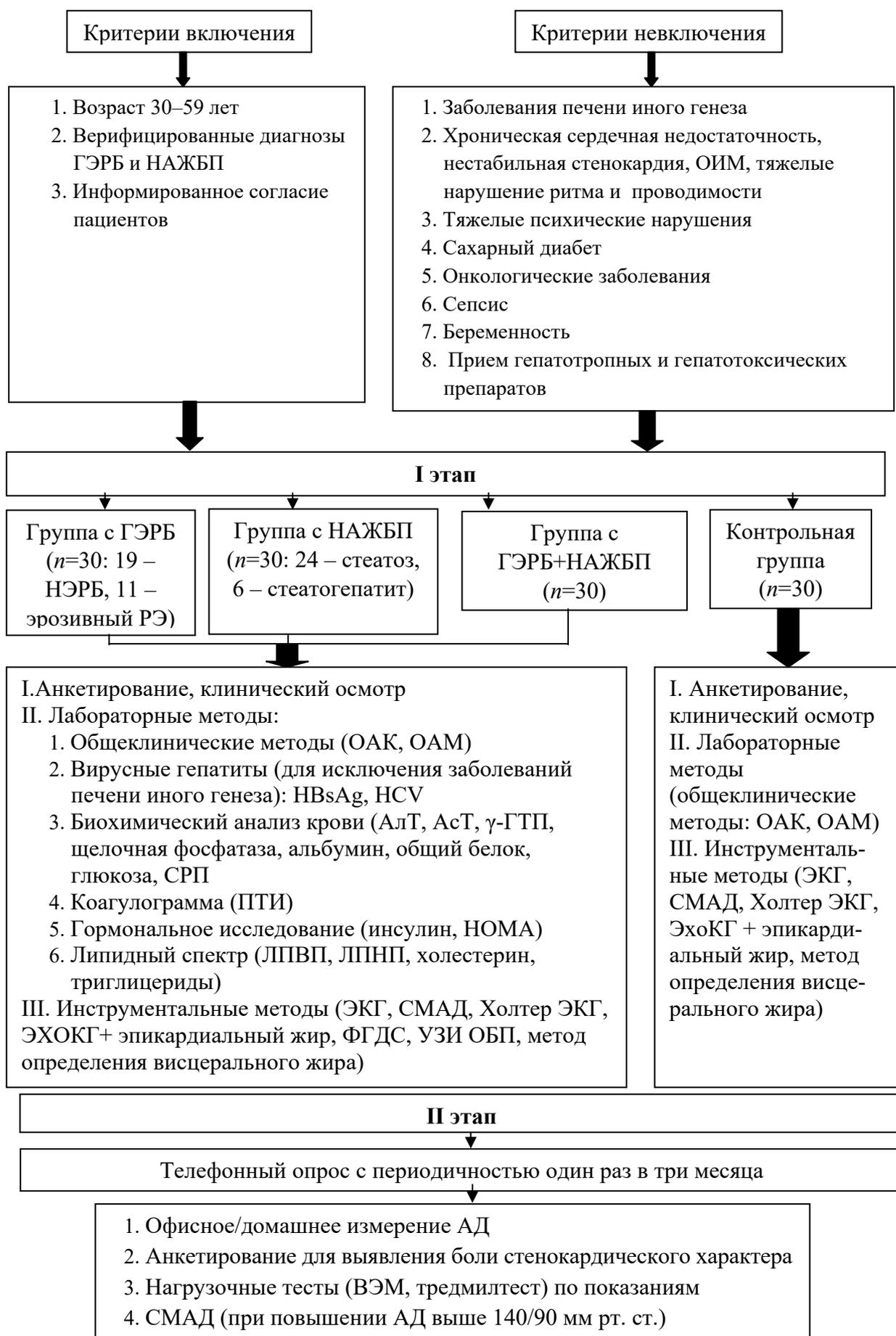


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Второй этап (*субисследование 2*) – динамическое наблюдение за участниками групп сравнения и контроля на протяжении пять лет с оценкой основных амбулаторно регистрируемых показателей состояния ССС и регистрация (верификация) факта дебюта ССЗ, включая АГ и /или ИБС. Наблюдение было неинтервенционное и включало телефонный опрос участников один раз в три месяца с ответами на вопросы об общем состоянии респондента, его жалобах, средних значениях уровня АД (так как всем пациентам и здоровым лицам было рекомендовано в домашних условиях вести дневник АД), об эпизодах загрудинных болей, снижении толерантности к физическим нагрузкам и по фактам обращения за медицинской помощью. Через пять лет все участники были вновь оценены по шкале SCORE и Фрамингемской шкале. Также был проведен дискриминантный анализ с определением классификационных признаков, характеризующих возможность формирования ССЗ в группах наблюдения и контроля.

2.2. Материалы и методы исследования

2.2.1 Анкетирование пациентов и общеклиническое обследование

В исследовании принимали участие 120 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 30 до 59 лет. Рассчитывалась мощность данного исследования для сравнительного анализа трех основных групп и контрольной группы. Расчет объема выборки с уровнем проведен с помощью статистических программных пакетов STATISTICA 6.1 (StatSoft), позволяющим оценить выборочную совокупность, соответствующую нормальному распределению.

Расчёт объёма выборки (мощность исследования)

1. При средней ежегодной распространённости больных с НАЖБП в РФ за 2011–2014 гг. 12 случаев на 1000 населения расчёт объёма выборки проведён по формуле:

$$n = \frac{t^2 \cdot P \cdot Q}{\Delta^2}, \quad (1)$$

где n – минимальный объём выборки, t – коэффициент достоверности 1,96 (при уровне достоверности исследования 95 %), P – распространённость в % (12 случаев на 1000 = 1,2 случая на 100), $Q = 100 - P$, Δ – предельная ошибка выборки 5 % (при уровне достоверности исследования 95 %) [76].

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 1,2 \cdot (100 - 1,2)}{5^2} = 18. \quad (2)$$

2. Также произведён расчёт мощности в программе MedCalc® 15.8 Portable [76]:

при стандартном уровне ошибки I типа $\alpha = 0,05$ (альфа, значимость) и уровне ошибки II типа $\beta = 0,20$ (бета, 1–мощность); при выборочной доле женщин в группе больных с НАЖБП до 80 % [63]:

– при нулевой гипотезе (доля мужчин и женщин одинакова) 50 % минимальной выборки должны составить 14 единиц наблюдения;

– среди больных НАСГ преобладают женщины в возрасте 40–59 лет (65–85 %), у которых имеет место индекс массы тела более 25 кг/м² и содержание триглицеридов более 200 мг/дл [12].

Таким образом, взятый нами объём выборки 30 больных с НАЖБП обеспечивает необходимый уровень достоверности 95 %.

3. Средний возраст больных ГЭРБ по данным предварительной выборочной оценки составил $M = 46,3$ г., $\sigma = 8,9$ г., ориентировочная

средняя численность больных в г. Пермь составляет до 300 000 человек (50 % от численности взрослого населения 600 000 человек)*.

Расчёт объёма выборки проведён по формуле:

$$n = \frac{N \cdot t^2 \cdot \sigma^2}{N \cdot \Delta^2 + t^2 \cdot \sigma^2}, \quad (3)$$

где n – минимальный объём выборки, N – объём генеральной совокупности, t – коэффициент достоверности 1,96 (при уровне достоверности исследования 95 %), σ^2 – стандартное отклонение для среднего возраста, Δ – предельная ошибка выборки 5 % (при уровне достоверности исследования 95 %).

$$n = \frac{300000 \cdot 1,96^2 \cdot 8,9^2}{300000 \cdot 5^2 + 1,96^2 \cdot 8,9^2} = 12, \quad (4)$$

4. Средний возраст больных ГЭРБ по данным предварительной выборочной оценки оставил 47 лет.

При стандартном уровне ошибки I типа $\alpha = 0,05$ (альфа, значимость), уровне ошибки II типа $\beta = 0,20$ (бета, 1–мощность), среднем возрасте 47 лет и стандартном отклонении 9 при нулевой гипотезе (средний возраст больных будет не менее 40 лет) минимальный требуемый размер выборки должен составить 15 единиц наблюдения.

Таким образом, взятый нами объём выборки 30 больных с ГЭРБ обеспечивает необходимый уровень достоверности 95 %.

Клиническое обследование больных трех групп и контрольной группы включало осмотр и опрос по классической схеме с уточнением жалоб гастроэнтерологического и кардиологического характеров, а также факторов, предрасполагающих к развитию ГЭРБ, НАЖБП и сердечно-сосудистой патологии. Вместе с классическими исследованиями,

* ГЭРБ является самым распространенным гастроэнтерологическим заболеванием во всем мире и составляет 18,1–27,8 % в Северной Америке, а в России – 18–46 % [41].

персональное внимание уделялось диагностике пациентов с факторами риска, поражению органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний в соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК (2017). Больные, согласно разработанному нами опроснику, отмечали паспортные данные, жалобы, длительность болезни, сведения о перенесенных заболеваниях, характер питания.

Также в случаях принципиального значения для дифференциальной диагностики НАЖБП и АБП использовались специальные опросники (опросники Института наркологии; Европейской гастроэнтерологической ассоциации (CAGE) по употреблению алкоголя – дозировки, частоты и длительности употребления). Мы сравнивали полученные в ходе исследования результаты с показателями контрольной группы, сформированной из 30 практически здоровых лиц в возрастном диапазоне от 30 до 59 лет.

Диагноз ГЭРБ устанавливался на основании характерных жалоб больных, данных анамнеза и клинико-инструментальных методов исследования, согласно рекомендациям РГА [12]. Опрос жалоб и анамнеза пациентов с ГЭРБ проводился с заполнением специального опросника GerdQ [140]. Симптомы ГЭРБ (изжога, отрыжка, боли в эпигастрии, тошнота и др.) по выраженности, по частоте и времени возникновения, возможной связи с провоцирующими факторами (горизонтальное положение тела, прием лекарственных препаратов) оценивались по 4-балльной шкале (0 баллов – симптом не выражен, симптом выражен незначительно – 1 балл, умеренно выражен – 2 балла, интенсивно выражен – 3 балла). При изучении анамнеза заболевания клиническое значение имели: продолжительность заболевания, предшествующее лечение (его продолжительность, проведение поддерживающей терапии), развитие осложнений ГЭРБ, курение.

Пациенты с НАЖБП также проходили комплексное клинико-инструментальное обследование. Подробно их опрашивали, выявляли жалобы,

характер болевого и диспепсического синдромов, анамнез заболевания. При сборе анамнеза и клинической картины заболевания выясняли, имеются ли ССЗ и СД у родственников или внезапная смерть в трудоспособном возрасте. В группе НАЖБП исключали алкогольный анамнез с выяснением употребления алкоголя по частоте дней в неделю, в месяц (или вариант пациента) и в каком количестве, а также учитывалось наименование алкогольного напитка. При классификации статуса курения табака выделялись лица некурящие, курящие в прошлом, а также выкуривающие до 20 сигарет в сутки и свыше 20 сигарет в сутки [74]. Следует отметить, что к курящим относились лица, имеющие стаж курения более двух лет, а также бросившие потребление табака менее двух лет назад вне зависимости от количества выкуриваемых сигарет в сутки. В анкету включены вопросы для исключения наследственной патологии печени и исключения вирусных гепатитов.

В группе коморбидной патологии интервьюирование пациентов проводилось по анкетам-опросникам групп с ГЭРБ и НАЖБП.

Всем пациентам проводилось лабораторное обследование по стандартным методикам с оценкой общеклинических (общий анализ крови (ОАК) и биохимических показателей (АсТ, АлТ, γ -ГТП, щелочная фосфатаза, фракции билирубина (общий, прямой), холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкоза, СРП+, креатинин, мочевины). Определение гемоглобина и лейкоцитарной формулы крови проводили на гематологическом анализаторе DREW-3 (DrewScientific, Великобритания – США). Кровь исследовалась на вирусные гепатиты HBsAg, HCV (для исключения заболеваний печени иного генеза), определялись индекс инсулинорезистентности, коагулограмма (ПТИ).

Наряду с общеклиническими исследованиями для достижения поставленной цели применяли специально разработанный комплекс: измерение АД по методу Н.С. Короткова, ЭКГ, ЭхоКГ с определением эпикардального

жира с использованием аппарата Vivid 7, General Electric, суточное мониторирование артериального давления (комплекс для проведения суточного мониторирования ЭКГ и АД). Использовались «Кардиотехника-04-АД» («ИНКАРТ», г. Санкт-Петербург), а также оценивали уровень висцерального жира и индекс массы жира (ИМЖ) прибором Body Composition Monitor BF 508, OMRON HEALTHCARE Co, LTD.

Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по численности и гендерно-возрастному распределению. Сравнительная характеристика групп пациентов с изолированной ГЭРБ и пациентов из группы ГЭРБ+НАЖБП выявила, что в случаях коморбидной патологии в 2,5 раза чаще наблюдался отягощенный наследственный анамнез по ССЗ и хроническим заболеваниям печени, чем у пациентов с изолированной ГЭРБ. Кроме того, выявлены различия в способе купирования изжоги: в 3,33 раза была выше эффективность кислотосупрессивной терапии, которую отмечали пациенты с изолированной ГЭРБ, а в группе коморбидной патологии ГЭРБ+НАЖБП большее количество пациентов принимали ИПП и прокинетики. Курильщики выявлялись среди пациентов группы изолированной НАЖБП – 66,7 % против 46,6 % в группе ГЭРБ.

При сравнении анамнестических данных, полученных от пациентов с изолированной НАЖБП и группы ГЭРБ+НАЖБП, выявлено, что при ассоциированном течении ГЭРБ + НАЖБП на 16,6 % выше риск ССЗ и на 6,7 % выше риск СД. У пациентов группы ГЭРБ+НАЖБП в 2,4 раза чаще отягощался наследственный анамнез по хроническим заболеваниям печени, чем у пациентов с изолированной НАЖБП.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных

Характеристика		Контрольная группа, n = 30	Группа с ГЭРБ, n = 30	Группа с НАЖБП, n = 30	Группа с ГЭРБ + НАЖБП, n = 30
Средний возраст, лет		47,7 ± 6,5	48,1 ± 6,3	49,5 ± 7,4	49,7 ± 5,5
Пол	мужчины	15	14	15	15
	женщины	15	16	15	15
абс.					
Наличие наследственности по КЗЗ, абс./%		–	18/60	–	19/63,4
Наличие наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям (ИБС, АГ), абс./%		–	18/60	20/66,7	25/83,3
Наличие наследственности по сахарному диабету, абс./%		3/10,0	10/33,3	16/53,3	18/60,0
Наличие наследственности по хронической болезни печени, абс./%		3/10,0	9/30	10/33,3	24/80,0
Частота возникновения изжоги	от 4 до 7 дней в неделю, абс./%	–	21/70	–	20/66,7
	от 2 до 3 дней в неделю, абс./%	–	9/30	–	10/33,3
	погрешности в питании, абс./%	–	18/60	–	18/60,0
	передавание, абс./%	–	3/9,9	–	5/16,6
Факторы, провоцирующие изжогу	погрешности в питании + курение, абс./%	–	9/30	–	7/23,3
	при приеме различных антацидов, абс./%	–	20/66,6	–	6/20,0
Способы купирования изжоги	при приеме ингибиторов протонной помпы и прокинетиков, абс./%	–	8/26,7	–	19/63,4
	самостоятельно, абс./%	–	3/9,9	–	5/16,6
	на отрыжку кислот, абс./%	–	21/70	–	17/56,7
	на тошноту, абс./%	–	14/46,6	–	12/40,0
Наличие жалоб:	Время суток ощущения изжоги и возникновения отрыжки кислот, абс./%	–	9/30 (ночное время)	–	11/36,6 (ночное время)
	Наличие боли в эпигастральной области, абс./%	–	13/60	–	19/63,4
Курение (количество сигарет в сутки)	выявлено, абс./%	–	14/46,6	–	18/60
	до 20 сигарет в сутки, абс.	–	12	–	12
	более 20 сигарет в сутки, абс.	–	2	–	6
Режим питания	соблюдение правильного режима питания, абс./%	27/90,0	–	6/20,0	12/40,0
	погрешности в питании, абс./%	3//10,0	–	12/40,0	14/46,6
	передавание, абс./%	–	–	12/40,0	4/13,3

Окончание таблицы 1

Характеристика		Контрольная группа, n = 30	Группа с ГЭРБ, n = 30	Группа с НАЖБП, n = 30	Группа с ГЭРБ + НАЖБП, n = 30
Физическая активность	умеренная физическая активность, абс./%	30/100,0	–	11/36,6	9/30,0
	малоподвижный образ жизни, абс./%	–	–	19/63,4	21/70,0
Употребление алкоголя	не употребляли, абс./%	26/86,7	–	23/76,4	21/70,0
	употребляли в ограниченном количестве, абс./%	4/13,3	–	7/13,6	9/30,0
АД	АД в норме, абс./%	30/100,0	–	30/100,0	30/100,0
	АГ 1 степени, абс./%	–	–	–	–
	АГ 2 степени, абс./%	–	–	–	–
Прием лекарственных средств для снижения АД, абс./%		–	–	–	–
Наличие или перенесенный вирусный гепатит, абс./%		–	–	–	–
Наличие сахарного диабета, абс./%		–	–	–	–

Наряду с общеклиническими исследованиями для достижения поставленной цели применяли специально разработанный комплекс исследований инструментальными методами.

2.2.2. Методы верификации ГЭРБ

Для верификации диагноза ГЭРБ проводили ЭФГДС с использованием гибких эндоскопов (аппарат Olympus GIF F, Япония). Оценивали состояние слизистой оболочки пищевода, желудка.

Согласно Монреальской классификации ГЭРБ выделяли неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) и эрозивный рефлюкс-эзофагит. Диагностировали степень тяжести эзофагита в соответствии с классификацией по Savary-Miller (1977) в модификации В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова [17], наличие осложнений ГЭРБ, грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД).

2.2.3. Методы верификации НАЖБП

Для верификации диагноза НАЖБП и проведения дифференциальной диагностики были использованы лабораторно-клинические и инструментальные методы.

Оценка состояния органов брюшной полости, в частности печени, проводилась при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) с использованием аппарата – стационарный ультразвуковой сканер Medison CO, LTD, датчики с частотой 5–7,5 МГц, по традиционной методике [23].

Диагноз НАСГ устанавливали на основании Клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации от 2016 г. [56].

Принципиальным вопросом в тактике ведения пациентов с НАЖБП является выявление стадии заболевания – выраженного фиброза/цирроза печени.

NAFLD fibrosis score основана на шести параметрах, которые включают в себя возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие диабета/предиабета, соотношение АсТ/АлТ, количество тромбоцитов, уровень альбумина.

Для оценки стадии фиброза печени использовали два расчетных показателя:

- шкала оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score), показатель рассчитывается по формуле (онлайн-калькулятор: <http://www.naflscore.com>):

- $-1,675 + 0,037 \cdot \text{возраст (годы)} + 0,094 \cdot \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \cdot \text{гипергликемия натощак (или СД)} * + 0,99 \cdot \text{АсТ/АлТ} - 0,013 \cdot \text{количество тромбоцитов (} \cdot 10^9/\text{л)} - 0,66 \cdot \text{альбумин (г/дл)}$.

У пациентов исследуемых групп шкала оценки фиброза печени NAFLD не отклонялась от нормальных значений, межгрупповые различия отсутствовали.

2.2.4. Методы оценки состояния сердечно-сосудистой системы

Для оценки состояния ССС проводились следующие исследования:

- электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях [47],
- измерение артериального давления (АД) традиционным способом (методом Короткова),
- суточное мониторирование АД (СМАД),
- эхокардиография (ЭхоКГ),
- 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру.

Метод ЭхоКГ

Изучение функционального состояния миокарда и геометрических параметров сердца производилось при помощи эхокардиографии (ЭхоКГ) по

стандартной методике из апикального и парастернального доступов с помощью ультразвукового аппарата VividE95 (GEHealthcare, США, с помощью инструментов SingleBeat 4D, 4D Views, Advanced 4D UserToolbox, Advanced 4D UserQuantificationPackage, 4D StressEcho, 4D Auto LVQ including 4D Strain, 4D Auto AVQ, AFI ProductivityPackage, AFI StressandScanAssistPro). Оценивали объемные и функциональные характеристики камер сердца. Фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) оценивали математическим методом по формуле Simpson [58, 67].

Суточное мониторирование артериального давления

Мониторинг суточной динамики артериального давления проводился с использованием приборов системы «Кардиотехника-04-АД» («ИНКАРТ», г. Санкт-Петербург). Запись и обработка сигнала осуществлялись в соответствии с общепринятыми требованиями [64].

Для анализа суточного профиля АД использовались следующие группы показателей.

1. Средние значения АД: систолического (САД) и диастолического (ДАД) за следующие временные промежутки: 24 часа (САД 24, ДАД 24), период бодрствования (САД бодр, ДАД бодр), период сна (САД сон, ДАД сон).

2. Показатели «Нагрузки давлением»: с целью количественной оценки эпизодов повышения АД использовался индекс времени (ИВ) – процент времени, в течение которого АД превышает нормальный уровень в отдельные временные (выше 140/90 мм рт. ст. днём и 120/80 мм рт. ст. ночью). ИВ рассчитывают отдельно по САД и по ДАД. Согласно рекомендациям American Society of Hypertention (1996), нормальными показателями ИВ САД и ИВ ДАД в дневное и ночное время по отдельности считается показатель менее 15 %.

3. Выраженность суточного ритма АД оценивали по степени ночного снижения АД, выраженной в величине циркадного индекса (ЦИ САД и

ДАД), который определялся как разность между усредненными дневными и ночными значениями АД, соотнесённые с усреднёнными ночными значениями АД, выраженная в процентах. ЦИ рассчитывали по стандартной методике:

$$\text{ЦИ САД} = (\text{САД}_{\text{србодр}} - \text{САД}_{\text{срсон}}) \cdot 100 \% / \text{САД}_{\text{србодр}};$$

$$\text{ЦИ ДАД} = (\text{ДАД}_{\text{србодр}} - \text{ДАД}_{\text{срсон}}) \cdot 100 \% / \text{ДАД}_{\text{србодр}}.$$

На нормальный суточный ритм указывали показатели степени ночного снижения АД, равные 10–20 % (dippers). При степени ночного снижения АД 0–10 % пациенты классифицировались как non-dippers, при значении ЦИ < 0 % как nightpeakers, при ЦИ > 20 % – overdippers.

4. Вариабельность АД (ВАР САД и ВАР ДАД в мм рт. ст.) определялась как стандартное отклонение от средней величины САД и ДАД за сутки. При этом ВАР САД более 15 мм рт. ст. и ВАР ДАД более 15 мм рт. ст. в дневной период и более 14 и 12 мм рт. ст. в период сна соответственно расценивались как повышенные. Пациенты относились к группе повышенной вариабельности при повышении хотя бы одного из четырёх заданных значений.

5. С учетом роста церебральных и кардиальных катастроф в утренние часы, характеризующихся ростом АД и ЧСС, принято вычислять показатели, учитывающие динамику АД и ЧСС в течение 2–4 часов после пробуждения. В этот временной интервал изучали прирост АД по сравнению с ночными часами – величина утреннего подъема АД (ВУП САД и ВУП ДАД) и скорость утреннего подъема АД (СУП АД).

ВУП САД и ВУП ДАД определялись как разница между максимальным АД (АД_{max}) и минимальным АД (АД_{min}) в период 2–4 часов от момента пробуждения пациента. СУП САД и ДАД вычисляли по формуле:

$$\text{СУП АД} = (\text{АД}_{\text{max}} - \text{АД}_{\text{min}}) / (\text{время АД}_{\text{max}} - \text{время АД}_{\text{min}}).$$

Оценка вариабельности ритма сердца (BPC)

Вариабельность ритма сердца (BPC) у больных ГЭРБ, НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП изучали с помощью временного и спектрального (частотного) анализов. Методы дополняют друг друга. Если временной анализ показывает соотношение влияния СНС и ПНС на вариабельность ЧСС, то спектральный анализ дополнительно позволяет количественно представить силу частотных спектров СНС и ПНС. Оценивали несколько показателей временного анализа, что позволяло исключить артефакты, влияние некоторых вариантов НРС и патологические тренды ритма сердца.

Анализ BPC осуществляли на основании обработки 24-часовой записи ЭКГ согласно рекомендациям рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (1998) [87] и методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации «Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем» [38].

В зависимости от анализируемой физической величины использовали методы временного и спектрального анализа. Оба метода равноценны при изучении вариабельности, но наиболее популярным и простым в интерпретации является временной анализ. Для его проведения в соответствии с рекомендациями Европейского и Северо-Американского обществ [138] вводится параметр NN-интервал (normal-to-normal), который определяется как все интервалы между последовательными комплексами (QRS), вызванные поляризацией синусного узла.

В ходе проведения ХМ ЭКГ анализировались статистические показатели BPC:

- 1) SDNN, мс – стандартное отклонение от средней арифметической длительности интервалов RR;
- 2) RMSSD, мс – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных интервалов RR;

3) PNN50 % – процент от числа пар последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс в общем числе интервалов;

4) SDANN, мс – стандартное отклонение от среднего значения усредненных длительностей интервалов, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи;

5) SDNN-index, мс – среднее для стандартных отклонений от средних значений продолжительности интервалов RR, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи, на которые поделен период регистрации.

Спектральный анализ ВРС осуществлялся за весь период мониторинга. Анализировались следующие компоненты спектральной мощности (мс^2): HF – высокочастотный парасимпатический; LF – низкочастотный симпатический; VLF – очень низкочастотный гуморальный; TP – общая мощность или полный спектр частот, характеризующая ВРС в целом. Вычислялись также значения мощности низкочастотного и высокочастотного компонентов спектра, выраженные в нормализованных единицах (LFnu, HFnu) и отражающие относительный вклад каждого из компонентов в общую мощность, коэффициент вегетативного баланса LF/HF. Вегетативный баланс как парасимпатический диагностировали при $\text{LF/HF} < 1.5$, как сбалансированный – при $\text{LF/HF} = 1.5\text{--}2.0$ и как симпатический при значении этого отношения > 2.0 .

Также оценивался циркадный профиль ЧСС за все исследуемые временные промежутки. Согласно рекомендациям Л.М. Макарова [38], нормальный циркадный профиль ЧСС 1,24–1,44 (в среднем $1,32 \pm 0,08$), ригидный циркадный индекс менее 1,20 характеризует признаки «вегетативной денервации»: усиленный циркадный индекс (значения более 1,47) – свидетельствует об усилении чувствительности ритма сердца к парасимпатическим влияниям.

2.2.5. Методы оценки метаболического статуса пациентов

Для определения метаболического статуса согласно критериям IDF [165] и NCEP АТР III [74] проводили оценку антропометрических данных пациентов всех групп – измерение гибкой сантиметровой лентой окружности талии. Лабораторное исследование осуществляли на основании результатов биохимического анализа крови, липидного спектра. Признаки сахарного диабета выявляли с применением гомеостатической модели инсулинорезистентности (НОМА-IR, глюкоза · инсулин/22,5). Кроме того, определяли уровень висцерального жира и индекс массы жира.

Метод определения висцерального жира и индекса массы жира

С помощью прибора Body Composition Monitor BF 508, OMRON HEALTHCARE Co., LTD, определяли количество висцерального жира. Данный прибор измеряет процентное содержание жира в организме человека методом биоэлектрического импеданса (БИ) [48].

Приводили интерпретацию результатов измерения процентного содержания жира в организме, основанную на рекомендациях Национального института здоровья/ВОЗ для ИМТ (Таблица 2) [117].

Таблица 2 – Интерпретация результатов измерения содержания жира в организме, %

Пол	Возраст	– (Низкое)	0 (Нормальное)	+	++ (Очень высокое)
Женщины	20–39	< 21,0	21,0–32,9	33,0–38,9	≥ 39,0
	40–59	< 23,0	23,0–33,9	34,0–39,9	≥ 40,0
	60–79	< 24,0	24,0–35,9	36,0–41,9	≥ 42,0
Мужчины	20–39	< 8,0	8,0–19,9	20,0–24,9	≥ 25,0
	40–59	< 11,0	11,0–21,9	22,0–27,9	≥ 28,0
	60–79	< 13,0	13,0–24,9	25,0–29,9	30,0

Прибор Body Composition Monitor BF 508, OMRON HEALTHCARE Co., LTD, интерпретирует результаты измерения уровня висцерального жира и выдает значения от 1 до 30, что характеризует содержание висцерального жира (Таблица 3).

Интерпретация результата ИМТ с определением степени ожирения по рекомендациям ВОЗ (1999) [176] представлена на таблице 4.

Таблица 3 – Интерпретация результата измерения уровня висцерального жира по показателям Omron Healthcare [90]

Уровень висцерального жира (баллы)	Классификация уровня
1–9	0 (Нормальный)
10–14	+ (Высокий)
15–30	++ (Очень высокий)

Таблица 4 – Интерпретация результата ИМТ с определением степени ожирения по рекомендациям ВОЗ (1999) [176]

ИМТ	ИМТ (по данным ВОЗ)	Шкала классификации ИМТ				Уровни ИМТ
		-	0	+	++	
ИМТ < 18,5	– (Недостаточная масса тела)	■				7,0–10,7
		■ ■				10,8–14,5
		■ ■ ■				14,6–18,4
18,5 ≤ ИМТ < 25	0 (Нормальная масса тела)	■ ■ ■ ■	■			18,5–20,5
		■ ■ ■ ■	■ ■			20,6–22,7
		■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■			22,8–24,9
25 ≤ ИМТ < 30	+ (Предожирение)	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■		25,0–26,5
		■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■		26,6–28,2
		■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■		28,3–29,9
30 ≤ ИМТ	++ (Ожирение)	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■	30,0–34,9
		■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■	35,0–39,9
		■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	40,0–90,0

Метод определения индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR)

Наиболее распространенный метод оценки резистентности к инсулину связан с определением базального (натощак) соотношения уровня глюкозы и инсулина [11].

Наиболее простым методом оценки резистентности к инсулину является индекс инсулинорезистентности НОМА-IR – показатель, предложенный D.R. Matthews et al. (1985). Показатель основан на математической гомеостатической модели для оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR – **H**omeostasis **M**odel **A**ssessment of **I**nsulin **R**esistance). Индекс НОМА-IR рассчитывают по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \cdot \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5.$$

При антропометрическом исследовании определялся рост (м) и вес пациента (кг). Расчет ИМТ проводился по формуле: ИМТ (кг/м²) отношения массы тела (кг) к росту (м²). В качестве критериев нормальной, избыточной массы тела и ожирения использовали классификацию ВОЗ [176], а также объем талии, объем бедер в сантиметрах и рассчитывался индекс «талия/бедра».

*Метод определения объема талии, объема бедер
и индекса «талия/бедра»*

Определение объема талии и объема бедер проводят по традиционной методике в соответствии с протоколом сбора данных ВОЗ [176].

Индекс «талия/бедра» рассчитывают по формуле:

$$\text{Индекс «талия/бедра»} = \text{обхват талии (см)} / \text{обхват бедер (см)}.$$

Норма: для женщины: индекс «талия/бедра» = менее 0,85; для мужчины: индекс «талия/бедра» = менее 0,9.

Оценка эпикардального жира

В ходе эхокардиографического исследования оценивали эпикардальный жир (ЭЖ, мм), который визуализировали как эхонегативное пространство между внешней стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда.

Для оценки толщины эпикардального жира (ТЭЖ), размеров и объемов полостей сердца, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), систолической и диастолической функций обоих желудочков проводили стандартное эхокардиографическое исследование в 2D- и М-режимах. Допплеровское исследование проводили с использованием импульсного, постоянно-волнового, цветного и тканевого режимов доплерографии (аппарат GE Vivid 7 Dimension).

Метод определения липидного профиля

Выявление фракций липидов в плазме крови проводили путем составления липидограммы колориметрическим методом [107].

2.2.6. Методы определения сердечно-сосудистых рисков

Нами использован для расчета сердечно-сосудистых рисков (ССР) сложный многофакторный дискриминантный анализ, для проведения которого требуются сложные обследования, применение дорогостоящих методик и аппаратуры, затраты существенного временного ресурса. Мы попытались смоделировать риск ССЗ- и СС-событий у пациентов с изолированной ГЭРБ, изолированной НАЖБП и у пациентов с сочетанной патологией (ГЭРБ+НАЖБП). Для этого применили наиболее известные статистические модели расчета риска СС- и ССЗ-событий. В настоящее время существует несколько моделей для расчета популяционного риска ССЗ- и СС-событий. Все модели базируются на многофакторном анализе риска заболевания в больших популяциях, за которыми проводится длительное наблюдение. Первой фундаментальной моделью оценки риска в популяции событий ССЗ и СС явилась Фрамингемская шкала. В рекомендациях Национальной образовательной программы США по холестерину предлагается оценивать риск развития коронарной смерти или нефатального инфаркта миокарда на основании результатов Фрамингемского исследования.

Фрамингемская шкала разработана на основании обширного эпидемиологического исследования, проводившегося на протяжении 12 лет в городе Фрамингем (штат Массачусетс, США). Несмотря на то что эта шкала разрабатывалась для американской популяции, в последующем была продемонстрирована её эффективность в Европе и в некоторых других популяциях после соответствующих уточнений и калибровки. Фрамингемская шкала применяется в США по настоящее время.

В России и Европе наибольшей популярностью пользуется система оценки риска смерти от ССЗ по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Существенное отличие этой шкалы состоит в том, что показатели риска были рассчитаны не по данным Фрамингемского исследования, а на основании данных 12 европейских эпидемиологических исследований. Более того, создано два варианта таблиц – для стран с низким и высоким уровнем фатального риска ССЗ (Российская Федерация относится ко второй группе). Шкала SCORE позволяет оценить риск смерти человека от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет. В отличие от Фрамингемской шкалы модель SCORE не может прогнозировать риск нефатальных сердечно-сосудистых событий за 10 лет. В этом плане можно считать, что шкала SCORE и Фрамингемская шкала дополняют друг друга. Фрамингемская шкала учитывает дополнительно к тем пяти параметрам, которые представлены в шкале SCORE (пол, возраст, фактор курения, ОХ, САД), три новых параметра (уровень ЛПВП, наличие сахарного диабета и документированный факт приема гипотензивных препаратов при высоком уровне АД).

Шкалу SCORE рекомендуется использовать у людей в возрасте от 40 лет и старше. Одним из критериев включения в нашу работу явился возрастной фактор, включались в исследование пациенты в возрастном диапазоне 40–59 лет. Для определения сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE [75] учитываются возраст и пол человека, уровень общего холестерина (ОХ) и уровень систолического артериального давления

(САД), факт курения у пациента. По шкале SCORE риск СС-событий в течение ближайших 10 лет наблюдения менее 1 % считается низким, в пределах ≥ 1 до 5 % – умеренным, ≥ 5 до 10 % – высоким, ≥ 10 % – очень высоким. Для людей моложе 40 лет рекомендуется пользоваться шкалой относительного риска.

При создании наших групп пациенты с установленными ССЗ (ИМ, инсульт), с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, пациенты с очень высокими уровнями АД и ОХ, пациенты, имеющие ХБП второй стадии и выше, не включались (Рисунок 2).

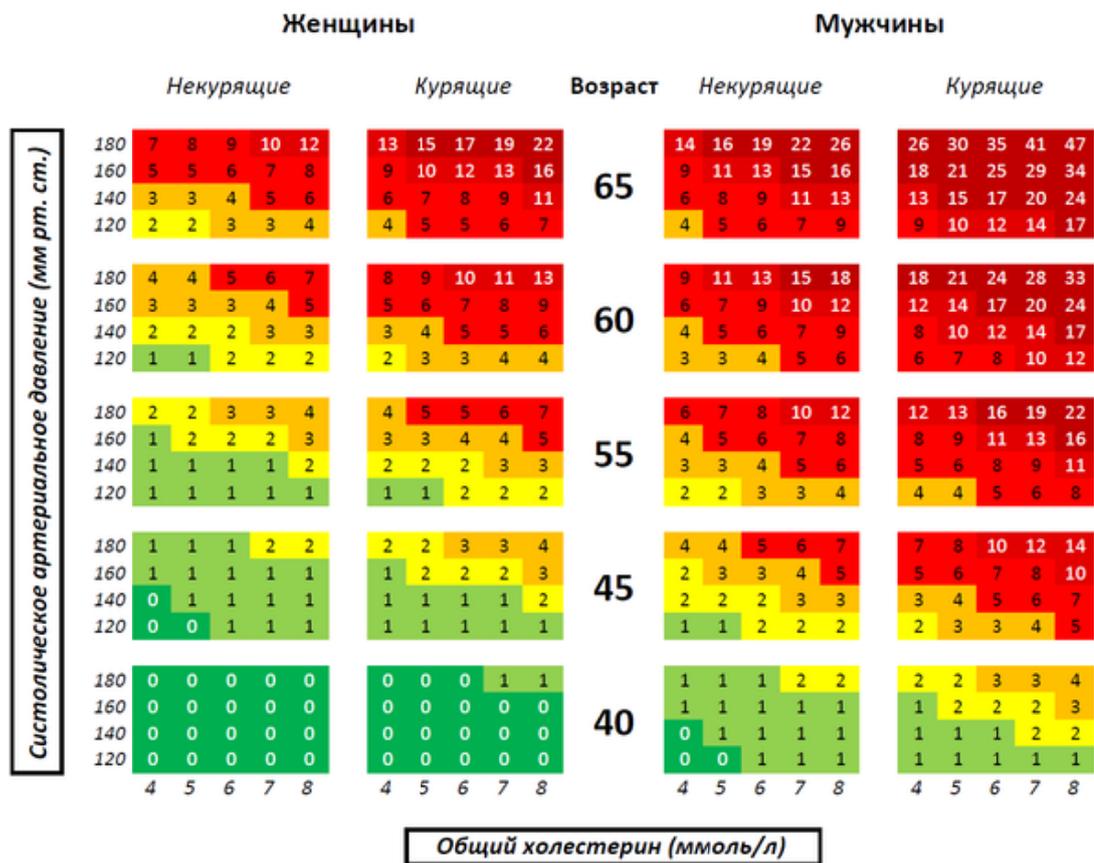


Рисунок 2 – Шкала SCORE

По Фрамингемской шкале риск СС-событий в течение ближайших 10 лет наблюдения менее 1 % считается низким, в пределах ≥ 1 до 5 % – умеренным, ≥ 5 до 10 % – высоким, ≥ 10 % – очень высоким.

Важно отметить, что расчет уровней риска СС-событий и ССЗ-событий проводится с одной целью: выявляются пациенты с умеренным, высоким и очень высоким ССР, которым рекомендуются активные мероприятия по снижению влияния всех факторов риска.

При анализе в изучаемых группах пациентов данных шкалы SCORE и Фрамингемской нами применялся расчет доверительного интервала, показывающий вероятность, с которой в условиях исследования полученные данные можно считать надежными (статистически значимыми). Величина доверительной вероятности в работе составила 95 %.

2.3. Методы статистической обработки полученных результатов

Для прогностической оценки полученных результатов применяли методы статистического прогнозирования, в частности метод *среднего абсолютного прироста*. Этот статистический инструмент позволяет оценить прогнозируемый уровень изучаемой величины, который меняется в соответствии со средним абсолютным приростом этой величины в прошлом. Данный метод применяется, если общая тенденция в динамике линейна [35].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat2015. Отдельные расчёты проводились с помощью статистической программы MedCalc® 15.8 Portable (© MedCalcSoftware, 1993–2014) [76]. Выполняли сравнительный корреляционный анализ, а также использовали методы статистического прогнозирования.

Для анализа количественных признаков (при нормальном распределении исходных данных) применялась средняя арифметическая (M).

При отклонении от нормального распределения применяли медиану (Me) и квартили (Q_1, Q_3).

Для анализа качественных признаков использовали абсолютные частоты встречаемости (при необходимости), показатели частоты (на 100, 1000, 10000 и т.п.), показатели распределения (%) и стандартная ошибка относительных долей (m).

Для выборочных процентных показателей, равных 0 или 100 %, а также при $n < 30$ использовалась поправка Ван-дер-Вардена [76].

При оценке статистически значимых различий (p) использовались: для количественных признаков – сравнение средних (M) с помощью параметрических критериев – двухвыборочный t -критерий (гомоскедастический при равенстве дисперсий, гетероскедастический при их неравенстве); для качественных признаков – сравнение распределений и медиан (Me) с помощью непараметрического критерия Хи-квадрат (χ^2) [5, 76].

Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Корреляция считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Оценка степени зависимости:

при $0,00 \leq |r_{XY}| < 0,30$ – зависимости нет;

при $0,30 \leq |r_{XY}| < 0,70$ – зависимость умеренная;

при $0,70 \leq |r_{XY}| < 1,00$ – зависимость выраженная (при достоверности выборочного r_{XY} $p < 0,05$).

Определение зависимости между качественными признаками проводилось на основе таблиц сопряжённости по критерию Хи-квадрат.

Для оценки корреляции между количественным и качественным признаками количественные признаки преобразовывались в качественные по принципу: все значения меньше Q_1 обозначались цифрой 1, значения в пределах $Me_{+Q_3}^{-Q_1}$ – 2, значения больше Q_3 – 3 [76].

При сравнении показателей между группами более 2 использовали поправку Бонферрони.

Результаты статистической обработки данных визуализированы в виде таблиц, рисунков, диаграмм.

Для статистического прогнозирования применяли метод среднего абсолютного прироста. Данный метод использовали, если общая тенденция в динамике линейна [35].

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ С ГЭРБ, НАЖБП И ПРИ СОЧЕТАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1. Характеристика основных метаболических показателей у лиц с ГЭРБ и её эндоскопическими вариантами

При обследовании всех пациентов с изолированной ГЭРБ у 19 человек (63,33 %) выявлена НЭРБ, тогда как 11 пациентов имели эрозивную форму заболевания – РЭ.

Характеристики антропометрических показателей и жировой обмен у пациентов контрольной группы и в группе с ГЭРБ представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Антропометрические показатели и жировой обмен у пациентов контрольной группы и в группе с ГЭРБ ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	1-я группа (ГЭРБ)
Антропометрические показатели			
Соотношение женщин и мужчин	–	15:15	16:14
Возраст, лет	–	$47,7 \pm 6,5$	$48,1 \pm 6,3$
Рост, см	–	$176,3 \pm 18,2$	$175,1 \pm 16,6$
Жировой обмен			
Вес, кг	–	$78,1 \pm 8,3$	$82,2 \pm 11,3$
Обхват талии (ОТ), у женщин / у мужчин, см	80/94	$75,4 \pm 6,2/90,1 \pm 8,8$	$84,6 \pm 7,3*/97,4 \pm 9,7*$
Обхват бедер (ОБ), у женщин / у мужчин, см	–	$117,8 \pm 10,3/133,5 \pm 12,4$	$115,8 \pm 11,1/104 \pm 9,3*$
ОТ/ОБ у женщин / у мужчин	0,7/0,9	$0,64 \pm 0,08/0,87 \pm 0,1$	$0,73 \pm 0,08*/0,93 \pm 0,05*$
Содержание жира в организме, %	25–31	$27,4 \pm 2,3$	$28,9 \pm 3,5$
Уровень висцерального жира, %	1–9	$6,3 \pm 1,2$	$10,7 \pm 2,5*$
ИМТ	18–24,9	$25,24 \pm 0,9$	$26,79 \pm 4,5$
Степень ожирения по ИМТ	0	0,2	0,3
Эпикардиальный жир, мм	3–6	$3,8 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,7*$

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони.

Пациенты группы с изолированной ГЭРБ и контрольной группы имели избыточный ИМТ: 26,79 и 25,24 кг/м² соответственно.

В контрольной группе, несмотря на умеренное повышение ИМТ, что трактовалось у этих обследованных как избыточная масса тела, относительное содержание общего жира в организме и процентное содержание висцерального жира в организме оставалось нормальным. У пациентов с ГЭРБ так же, как и в контрольной группе, отмечалось умеренное повышение ИМТ, но при этом выявлено статистически значимое патологическое увеличение удельного веса висцерального жира (10,7 % против 6,3 % в контрольной группе, $p = 0,01$) при том, что процентное содержание общего жира статистически значимо не отличалось от значений контрольной группы (28,9 и 27,4 % соответственно). Показатели относительного содержания общего жира в организме и процентного содержания висцерального жира статистически значимо превышали уровень значений как контрольной группы, так и показателей группы с ГЭРБ.

К эктопическому локальному висцеральному жиру относится эпикардальный жир. У практически здоровых, составляющих контрольную группу, распределение эпикардального жира находилось в диапазоне от 3 до 6 мм, средний показатель составил $3,8 \pm 0,6$ мм. У пациентов с изолированной ГЭРБ отмечалось статистически значимое большее значение толщины эпикардального жира ($6,8 \pm 0,7$ мм).

Как в контрольной группе, так и у пациентов с изолированной ГЭРБ отмечалось умеренное превышение норм уровня общего холестерина и ЛПНП. Выше мы указали, что для пациентов с изолированной ГЭРБ был характерен жировой антропометрический профиль, характеризующийся преимущественно повышенным ИМТ, диспластическим абдоминальным типом ожирения, увеличением удельного веса висцерального жира и увеличением толщины эпикардального жира при нормальном удельном весе общего жира. Нами определено, что у пациентов с НЭРБ и с эрозивным

РЭ отсутствует межгрупповая разница по ИМТ, выраженности диспластического абдоминального типа ожирения, удельному весу общего жира. При этом выявлено, что у больных ГЭРБ с эрозивным РЭ в большей степени определяется увеличение удельного веса общего висцерального жира и увеличение толщины локального висцерального жира – эпикардиального жира.

Изменения слизистой эзофагогастродуоденальной зоны, выявляемые при ЭГДС, в большей степени были представлены у пациентов с эрозивным РЭ, чем при НЭРБ (Таблица 6). У них чаще встречается недостаточность нижнего пищеводного сфинктера (90,1 % против 79,2 %), эритематозная гастропатия (49,5 % против 39,6 %), эритематозная дуоденопатия (19,8 % против 13,2 %), ГПОД (6,6 % против 0,0 %) и косвенные признаки панкреатита (9,9 % против 6,6 %).

Таблица 6 – Фиброгастроскопические характеристики пациентов ГЭРБ с НЭРБ и пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом

Показатель	Здоровые	ГЭРБ (общая группа)	ГЭРБ (НЭРБ)	ГЭРБ (эрозивный рефлюкс)	P_{2-3}
Недостаточность НПС (%)	3,3	84,4*	79,2*	90,1*	0,03
Эритематозная гастропатия (%)	6,6	43,3*	39,6*	49,5*	0,03
Эритематозная дуоденопатия(%)	3,3	16,6*	13,2*	19,8*	0,02
ГПОД (%)	0	3,3	0	6,6	0,01
Гастроэзофагеальный рефлюкс(%)	3,3	100*	100*	100*	н/д
Косвенные признаки панкреатита (%)	0	6,6*	6,6*	9,9*	н/д
Катаральный рефлюкс-эзофагит (%)	0	63,4*	0	82*	0,01
Эрозивный рефлюкс- эзофагит (%)	0	13,3*	0	18*	0,01

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми; P_{2-3} – достоверность различий между пациентами с НЭРБ и эрозивным рефлюксом.

Параметры, характеризующие наличие цитолиза и холестаза, синтетическую функцию печени, состояние углеводного и белкового обмена, представлены в таблице 7. Пациенты с ГЭРБ статистически значимо по анализируемым показателям от контрольной группы не отличались. Синтетическая функция печени в сравниваемых группах не была нарушена. Уровень общего белка и альбуминов в группах оставался нормальным и не отличался от соответствующих показателей контрольной группы. Не отмечалось нарушения образования в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания крови. Не было также выявлено в группах нарушения билирубинового обмена, как и проявлений печеночного холестаза.

Таблица 7 – Биохимические показатели цитолиза, холестаза, синтетической функции печени и углеводного обмена у пациентов контрольной группы и группы с ГЭРБ ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	1-я группа (ГЭРБ)
Показатели цитолиза			
АлТ, Ед/л	0–31	17,2 ± 2,2	23,6 ± 3,5
АсТ, Ед/л	0–31	19,3 ± 2,7	20,9 ± 4,5
γ-ГТП, Ед/л	0–32	27,3 ± 3,3	25,4 ± 3,5
Показатели холестаза			
ЩФ, Ед/л	70–270	110,3 ± 21	93,4 ± 19,8
Билирубин общий, мкмоль/л	0–20,5	12,7 ± 0,7	12,6 ± 1,5
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,2	3,2 ± 0,4	3,0 ± 0,8
Показатели синтетической функции печени			
Общий белок, г/л	65–85	73,5 ± 9,2	69,7 ± 14,8
Альбумин, г/л	35–50	41,3 ± 3,8	37,1 ± 4,3
Коагулограмма ПТИ %	80–120	97,3 ± 8,1	91,9 ± 11,7
Показатели углеводного обмена			
Инсулин, пмоль/л	17–173	98,9 ± 8,9	115,2 ± 14,7
Инсулинорезистентность НОМА-IR, ммоль/л	4,1–5,9	4,5 ± 0,5	5,2 ± 0,6
Шкала фиброза печени			
NAFLD	0	0	0

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони.

Уровень СРП у пациентов с ГЭРБ был незначительно повышен относительно соответствующих данных контрольной группы, но различия не были статистически значимыми, и показатели находились в рамках референсных значений.

Уровень иммунореактивного базального инсулина в контрольной группе и в группе пациентов с изолированной ГЭРБ был в пределах нормы.

Таким образом, на формирование ГЭРБ практически не оказывают влияние избыточный вес (ИМТ) и удельный вес общего жира, но значимо влияют такие факторы, как наличие диспластического распределения жира, определяемого по соотношению объема талии к объему бедер, высокий удельный вес висцерального жира и повышение уровня эпикардального жира.

Однако при наличии эрозивной ГЭРБ был диагностирован отличный жировой антропометрический профиль, характеризующийся повышенным ИМТ, увеличением удельного веса висцерального жира и толщины эпикардального жира при нормальном удельном весе общего жира, у каждого второго пациента было выявлено абдоминальное ожирение по величине ОТ/ОБ. В липидном спектре была отмечена тенденция к формированию гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, повышению уровня ЛПНП и ЛПОНП. У 10 % пациентов была зарегистрирована ИР.

3.2. Метаболические нарушения у пациентов с изолированной НАЖБП и ее фенотипами

По данным УЗИ печени и показателей биохимического анализа крови (значение АлТ) структура вариантов НАЖБП была следующей: из 30 пациентов у 24 (80 %) был стеатоз и лишь у 6 (20 %) – стеатогепатит минимальной степени активности.

Характеристики антропометрических показателей и уровня содержания общего жира, общего висцерального и эпикардального (локаль-

ного висцерального) жира в организме в анализируемых группах (общая группа НАЖБП и группа здоровых) представлены в таблице 8. По возрасту и росту группы статистически значимо не отличались. Пациенты с изолированной НАЖБП имели статистически значимо больший вес, чем лица контрольной группы. В группе НАЖБП средняя величина ИМТ составила $31,35 \text{ кг/м}^2$.

Таблица 8 – Антропометрические показатели и жировой обмен у пациентов контрольной группы и группы с НАЖБП ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	2-я группа (НАЖБП)
Антропометрические показатели			
Соотношение женщин и мужчин		15:15	14:16
Возраст, лет		$47,7 \pm 6,5$	$49,5 \pm 7,4$
Рост, см		$176,3 \pm 18,2$	$174,1 \pm 17,2$
Жировой обмен			
Вес, кг		$78,1 \pm 8,3$	$94,7 \pm 17,6^*$
Обхват талии (ОТ): у женщин / у мужчин, см	80/94	$75,4 \pm 6,2/$ $90,1 \pm 8,8$	$94,9 \pm 9,3^*/$ $110,1 \pm 12,4^*$
Обхват бедер (ОБ): у женщин / у мужчин, см		$117,8 \pm 10,3/$ $133,5 \pm 12,4$	$107,8 \pm 9,6/$ $104,8 \pm 10,1^*$
ОТ/ОБ: у женщин / у мужчин	0,7/0,9	$0,64 \pm 0,08/$ $0,87 \pm 0,1$	$0,88 \pm 0,1^*/$ $1,05 \pm 0,09^*$
Содержание жира в организме, %	25–31	$27,4 \pm 2,3$	$34,8 \pm 4,6^*$
Уровень висцерального жира, %	1–9	$6,3 \pm 1,2$	$13,8 \pm 2,3^*$
ИМТ	18–24,9	$25,24 \pm 0,9$	$31,35 \pm 3,8^*$
Степень ожирения по ИМТ	0	0,2	0,9
Эпикардальный жир, мм	3–6	$3,8 \pm 0,6$	$7,4 \pm 1,1^*$

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони.

У больных НАЖБП коэффициент «объем талии/объем бедер» составил 1,05 (у мужчин) и 0,88 (у женщин). Значения коэффициента «объем талии/объем бедер» имели статистически значимые различия с контрольной группой.

Выраженные патологические изменения по показателям относительного содержания жира в организме и процентного содержания висцерального жира в организме получены у пациентов группы с НАЖБП, что статистически значимо превышало уровень значений контрольной группы.

Нарушения липидного профиля у пациентов с изолированной НАЖБП выражались в виде отличного от группы здоровых уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и статистически значимого снижения ЛПВП. Следует отметить, что показатели ОХ, ЛПНП и ТГ у пациентов с НАЖБП статистически значимо превышали норму, в то время как уровень ЛПВП соответствовал нижней границе нормы. Высокий уровень ОХ, ЛПНП, ТГ и низкий уровень ЛПВП выявлен у большинства пациентов с изолированной НАЖБП: у 23 (76,7 %), 21 (70 %), 20 (66,7 %) и 7 человек (23,3 %) соответственно. При изолированной НАЖБП доминировал 2Б тип дислипидемии по Фредриксону, для которого характерно повышение как ЛПНП, так и ТГ – у 14 пациентов (46,6 %). На 2А тип с изолированным повышением ЛПНП приходилось 7 пациентов (23,3 %). На тип 4 с изолированным повышением триглицеридов – 6 пациентов (20 %). Всего три человека (3,3 %) из группы лиц с НАЖБП имели нормальный липидный профиль.

Показатели липидного спектра и уровня системного неспецифического воспаления у пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом представлены в таблице 9. Уровень СРП у пациентов с НАЖБП со стеатогепатитом был статистически значимо выше, чем при стеатозе.

У практически здоровых, составляющих контрольную группу, распределение эпикардального жира находилось в диапазоне от 3 до 6 мм, средний показатель составил 3,8 мм. У пациентов с НАЖБП выявлено выраженное повышение уровня эпикардального жира ($7,4 \pm 1,1$ мм).

Таблица 9 – Показатели липидного спектра и уровня системного неспецифического воспаления у пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	НАЖБП (общая группа)	НАЖБП (стеатоз)	НАЖБП (стеатогепатит)	P_{2-3}
Индекс атерогенности	0–3,4	$2,81 \pm 0,22$	$5,32 \pm 0,91^*$	$5,43 \pm 0,87^*$	$5,28 \pm 0,96^*$	н/д
Холестерин, ммоль/л	3,1–5,0	$5,3 \pm 0,5$	$6,7 \pm 1,1^*$	$6,6 \pm 1,0^*$	$6,8 \pm 1,2^*$	н/д
Триглицериды, ммоль/л	0,5–1,8	$1,63 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,6^*$	$2,6 \pm 0,5^*$	$2,7 \pm 0,5^*$	н/д
ЛПНП, ммоль/л	0–3,7	$3,91 \pm 0,03$	$5,64 \pm 0,79^*$	$5,67 \pm 0,65^*$	$5,65 \pm 0,68^*$	н/д
ЛПОНП, ммоль/л	0,1–0,5	$0,40 \pm 0,08$	$0,58 \pm 0,08$	$0,57 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,06$	н/д
ЛПВП, ммоль/л	0,9–1,55	$1,39 \pm 0,06$	$1,06 \pm 0,32^*$	$1,08 \pm 0,21^*$	$1,04 \pm 0,34^*$	н/д
СРП, мг/л	0–5	$1,37 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,9^*$	$2,3 \pm 0,9^*$	$7,2 \pm 0,9^*$	0,01

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми; P_{2-3} – достоверность различий между группами пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом.

Параметры, характеризующие синтетическую функцию печени, состояние углеводного и белкового обмена представлены в таблице 10. Синтетическая функция печени в сравниваемых группах не была нарушена. Уровень общего белка и альбуминов оставался нормальным и не отличался от показателей контрольной группы. Не было также выявлено в группах нарушения билирубинового обмена, проявлений холестаза. У пациентов со стеатогепатитом для исключения вирусного генеза заболевания проводилось исследование на гепатиты С, В методами ПЦР, ИФА; исключали также аутоиммунный, токсический и лекарственный генез. Биохимические показатели по группам с фенотипами представлены в таблице 11. У пациентов с НАЖБП уровень СРП находился на верхней границе нормы, но статистически значимо превышал параметры контрольной группы.

Таблица 10 – Биохимические показатели цитолиза, холестаза, синтетической функции печени и углеводного обмена у пациентов контрольной группы и группы с НАЖБП ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	2-я группа (НАЖБП)
Показатели цитолиза			
АлТ, Ед/л	0–31	17,2 ± 2,2	43,6 ± 7,8*
АсТ, Ед/л	0–31	19,3 ± 2,7	37,5 ± 9,1*
γ-ГТП, Ед/л	0–32	27,3 ± 3,3	42,3 ± 6,1*
Показатели холестаза			
ЩФ, Ед/л	70–270	110,3 ± 21	101,7 ± 15,9
Билирубин общий, мкмоль/л	0–20,5	12,7 ± 0,7	14,1 ± 2,1
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,2	3,2 ± 0,4	4,3 ± 0,6
Показатели синтетической функции печени			
Общий белок, г/л	65–85	73,5 ± 9,2	71,7 ± 9,7
Альбумин, г/л	35–50	41,3 ± 3,8	42,0 ± 9,4
Коагулограмма ПТИ %	80–120	97,3 ± 8,1	92,5 ± 13,1
Показатели углеводного обмена			
Инсулин, пмоль/л	17–173	98,9 ± 8,9	170,4 ± 24*
Инсулинорезистентность НОМА-IR, ммоль/л	4,1–5,9	4,5 ± 0,5	6,0 ± 0,9*
Шкала фиброза печени			
NAFLD	0	0	0,1

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони.

Таблица 11 – Показатели цитолиза у пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	НАЖБП (общая группа)	НАЖБП (стеатоз)	НАЖБП (стеатогепатит)	P_{2-3}
АлТ, Ед/л	0–31	17,2 ± 2,2	43,6 ± 7,8*	23,3 ± 4,1	68,6 ± 7,9*	0,01
АсТ, Ед/л	0–31	19,3 ± 2,7	37,5 ± 9,1*	22,6 ± 4,5	54,5 ± 6,2*	0,01
γ-ГТП, Ед/л	0–32	27,3 ± 3,3	42,3 ± 6,1*	27,4 ± 4,5	57,2 ± 5,4*	0,04

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми; P_{2-3} – достоверность различий между группами пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом.

У пациентов с изолированной НАЖБП значимы нарушения жирового обмена, что отражено нами выше. Для жирового профиля при данной патологии характерно абдоминальное ожирение, повышенный удельный вес висцерального жира, увеличение эпикардального жира, увеличение общего веса, увеличение удельного веса общего жира в массе тела. Жировой обмен у больных НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом представлен в таблице 12. У пациентов со стеатогепатитом в большей степени, чем при стеатозе, представлены нарушения жирового обмена по следующим параметрам: абдоминальное диспластическое ожирение (обхват талии, коэффициент «обхват талии/обхват бедер»), повышенный удельный вес общего и висцерального жира, увеличение эпикардального жира.

У пациентов с НАЖБП уровень инсулина статистически значимо отличался от контрольной группы и занимал положение на верхней границе нормы, что свидетельствовало о развитии инсулинорезистентности и напряжении инсулинового контроля за углеводным обменом. Показатели углеводного обмена у пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом отражены в таблице 13. Уровень иммунореактивного инсулина в группах статистически значимо не отличался, а инсулинорезистентность, рассчитанная по методике НОМА-IR, была статистически значимо выражена в большей степени у пациентов, имеющих стеатогепатит.

Более ярко инсулинорезистентность проявилась в группе пациентов с НАЖБП при анализе показателя НОМА-IR, значения статистически значимо превышали соответствующие данные контрольной группы.

Таблица 12 – Жировой обмен у больных НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	НАЖБП (общая группа)	НАЖБП (стеатоз)	НАЖБП (стеатогепатит)	P_{2-3}
Вес.кг		78,1 ± 8,3	94,7 ± 17,6*	93,4 ± 13,2*	95,4 ± 15,5*	
Обхват талии (ОТ): у женщин / у мужчин, см	80/94	75,4 ± 6,2/ 90,1 ± 8,8	94,9 ± 9,3*/ 110,1 ± 12,4*	90,2 ± 8,2*/ 101,3 ± 10,1*	98,7 ± 7,9*/ 116,1 ± 9,7*	0,04 0,04
Обхват бедер (ОБ): у женщин / у мужчин, см		117,8 ± 10,3/ 133,5 ± 12,4	107,8 ± 9,6/ 104,8 ± 10,1*	107,2 ± 7,8/ 103,4 ± 9,3*	107,4 ± 8,8/ 105,7 ± 9,7*	
ОТ/ОБ: у женщин / у мужчин	0,7/0,9	0,64 ± 0,08/ 0,87 ± 0,1	0,88 ± 0,1*/ 1,05 ± 0,09*	0,83 ± 0,1*/ 1,01 ± 0,08*	0,92 ± 0,1*/ 1,09 ± 0,08*	0,05 0,05
Содержание жира в организме, %	25–31	27,4 ± 2,3	34,8 ± 4,6*	30,2 ± 3,7*	37,9 ± 3,9*	0,04
Уровень висцерального жира, %	1–9	6,3 ± 1,2	13,8 ± 2,3*	10,1 ± 1,9*	16,9 ± 1,8*	0,03
ИМТ	18–24,9	25,24 ± 0,9	31,35 ± 3,8*	31,33 ± 2,9*	31,36 ± 3,3*	
Степень ожирения по ИМТ	0	0,2	0,9	0,9	0,9	
Эпикардиальный жир, мм	3–6	3,8 ± 0,6	7,4 ± 1,1*	5,9 ± 1,1*	8,9 ± 1,1*	0,03

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми; P_{2-3} – достоверность различий между группами пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом.

Таблица 13 – Показатели углеводного обмена у пациентов с НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	НАЖБП (общая группа)	НАЖБП (стеатоз)	НАЖБП (стеато- гепатит)	P_{2-3}
Инсулин, пмоль/л	17–173	98,9 ± 8,9	170,4 ± 24*	165,5 ± 19*	174,3 ± 21*	н/д
Инсулино- резистентность НОМА-IR, ммоль/л	4,1–5,9	4,5 ± 0,5	6,0 ± 0,9*	4,9 ± 0,5*	7,0 ± 0,5*	0.05

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми; P_{2-3} – достоверность различий между группами пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом.

Таким образом, нарушения липидного обмена характерны для пациентов с изолированной НАЖБП. НАЖБП является той нозологической формой, определяющей появление и прогрессирование инсулинорезистентности, которая в свою очередь является значимым фактором риска формирования и прогрессирования системных атеросклеротических проявлений. Более ярко инсулинорезистентность выявляется при анализе показателя НОМА-IR. У лиц с НАЖБП определяется более высокий уровень инсулинорезистентности по сравнению с таковым у пациентов без НАЖБП. Инсулинорезистентность формируется рано, даже в том случае, когда еще имеются нормальные показатели уровня глюкозы в плазме крови натощак и значения уровня инсулина в сыворотке крови. У пациентов с изолированной НАЖБП усугубляются нарушения жирового обмена, и для жирового антропологического профиля при данной патологии характерно не только абдоминальное ожирение, повышенный удельный вес висцерального жира и увеличение эпикардального жира, но и дополнительное увеличение общего веса до уровня первой степени ожирения, увеличение удельного веса общего жира в массе тела.

Более того, фенотипическая неоднородность группы НАЖБП имела и свои особенности по метаболическому профилю пациентов. Выявлено, что у лиц со стеатогепатитом в большей степени, чем у пациентов со стеатозом

представлены нарушения жирового обмена по следующим параметрам: абдоминальное диспластическое ожирение (обхват талии, коэффициент ОТ/ОБ), повышенный удельный вес общего и висцерального жира, увеличение эпикардального жира. Кроме того, имели место ИР (значение НОМА-IR) и субклинически повышенный уровень СРП у каждого второго пациента со стеатогепатитом.

3.3. Особенности метаболических нарушений при ассоциированном течении ГЭРБ и НАЖБП

Как и по предыдущим группам, с изолированными формами заболеваний, характеристики антропометрических показателей, уровня содержания общего жира, общего висцерального и эпикардального (локального висцерального) жира в организме пациентов группы с ГЭРБ + НАЖБП представлены в таблице 14. По возрасту и росту группы статистически значимо не отличались. Однако пациенты с НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП имели статистически значимо больший вес, чем больные изолированной ГЭРБ. Пациенты группы ГЭРБ имели избыточный ИМТ ($26,79 \text{ кг/м}^2$). Лица, составляющие группу с НАЖБП и группу с ГЭРБ+НАЖБП, имели ожирение I степени. ИМТ у пациентов данных групп составлял $31,35$ и $32,04 \text{ кг/м}^2$ соответственно; это статистически значимо отличалось от показателей группы с ГЭРБ (Рисунок 3).

В группе с ГЭРБ коэффициент ОТ/ОБ был статистически значимо ниже (составил у женщин $0,73$, у мужчин $0,93$), чем в группе с ассоциированным течением ГЭРБ + НАЖБП. У пациентов с НАЖБП данный коэффициент составил $1,05$ у мужчин и $0,88$ у женщин, практически такой же был у лиц с сочетанной патологией – $1,04$ у мужчин и $0,89$ у женщин. Значения коэффициента ОТ/ОБ в группах с НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП не отличались статистически значимо между собой, но имели статистически значимые различия со значением коэффициента ОТ/ОБ у пациентов с изолированной ГЭРБ (Рисунок 4).

Таблица 14 – Антропометрические показатели и жировой обмен у пациентов групп сравнения ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	1-я группа (ГЭРБ)			2-я группа (НАЖБП)			3-я группа (ГЭРБ+НАЖБП)			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
		Соотношение женщин и мужчин	16:14	14:16	15:15	Возраст, лет	48,1 ± 6,3	49,5 ± 7,4	49,7 ± 5,5	Рост, см			
Антропометрические показатели													
Соотношение женщин и мужчин		16:14	14:16	15:15	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	
Возраст, лет		48,1 ± 6,3	49,5 ± 7,4	49,7 ± 5,5	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	
Рост, см		175,1 ± 16,6	174,1 ± 17,2	173,5 ± 18,8	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	
Жировой обмен													
Вес, кг		82,2 ± 11,3	94,7 ± 17,6*	95,8 ± 15,7*	0,01	0,01	0,01	н/д	н/д	н/д	0,01	н/д	
Обхват талии (ОТ): у женщин / у мужчин, см	80/94	84,6 ± 7,3* / 97,4 ± 9,7*	94,9 ± 9,3* / 110,1 ± 12,4*	95,4 ± 8,8* / 108,2 ± 13,2*	0,01	0,01	0,01	н/д	н/д	н/д	0,01	н/д	
Обхват бедер (ОБ): у женщин / у мужчин, см		115,8 ± 11,1 / 104 ± 9,3*	107,8 ± 9,6 / 104,8 ± 10,1*	107,1 ± 11,3 / 103,8 ± 12,7*	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	
ОТ/ОБ: у женщин/ у мужчин	0,7/0,9	0,73 ± 0,08* / 0,93 ± 0,05*	0,88 ± 0,1* / 1,05 ± 0,09*	0,89 ± 0,09* / 1,04 ± 0,11*	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	н/д	
Содержание жира в организме, %	25–31	28,9 ± 3,5	34,8 ± 4,6*	32,5 ± 5,7*	0,01	0,01	0,01	н/д	н/д	н/д	0,01	н/д	
Уровень висцерального жира, %	1–9	10,7 ± 2,5*	13,8 ± 2,3*	12,9 ± 1,8*	0,01	0,01	0,01	н/д	н/д	н/д	0,01	н/д	
ИМТ	18–24,9	26,79 ± 4,5	31,35 ± 3,8*	32,04 ± 3,1*	0,01	0,01	0,01	н/д	н/д	н/д	0,01	н/д	
Степень ожирения по ИМТ	0	0,3	0,9	1,1	0,01	0,01	0,01	н/д	н/д	н/д	0,01	н/д	
Эпикардиальный жир, мм	3–6	6,8 ± 0,7*	7,4 ± 1,1*	7,1 ± 1,5*	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони; P_{1-2} , P_{1-3} , P_{2-3} – достоверность различий между группами с учетом поправки Бонферрони.

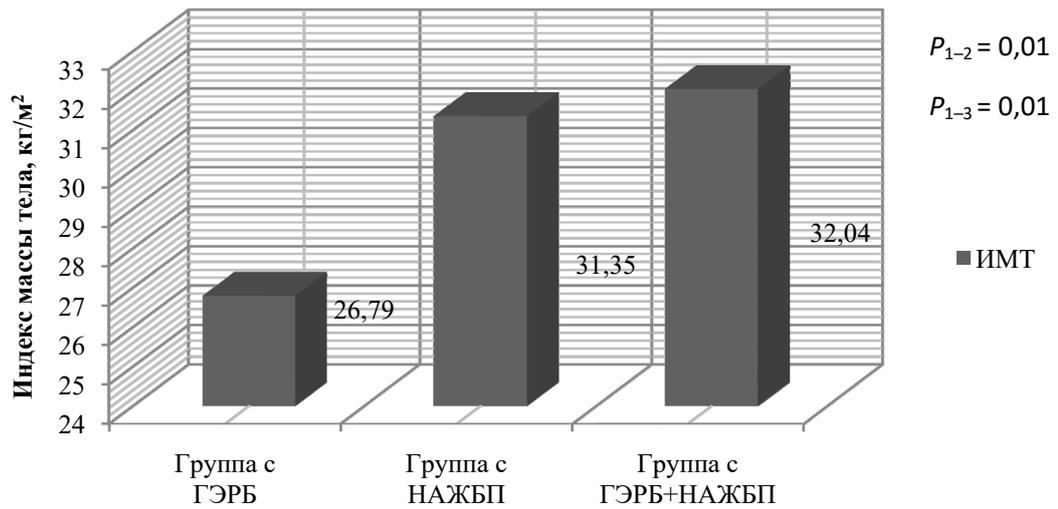


Рисунок 3 – Группы сравнения: ИМТ

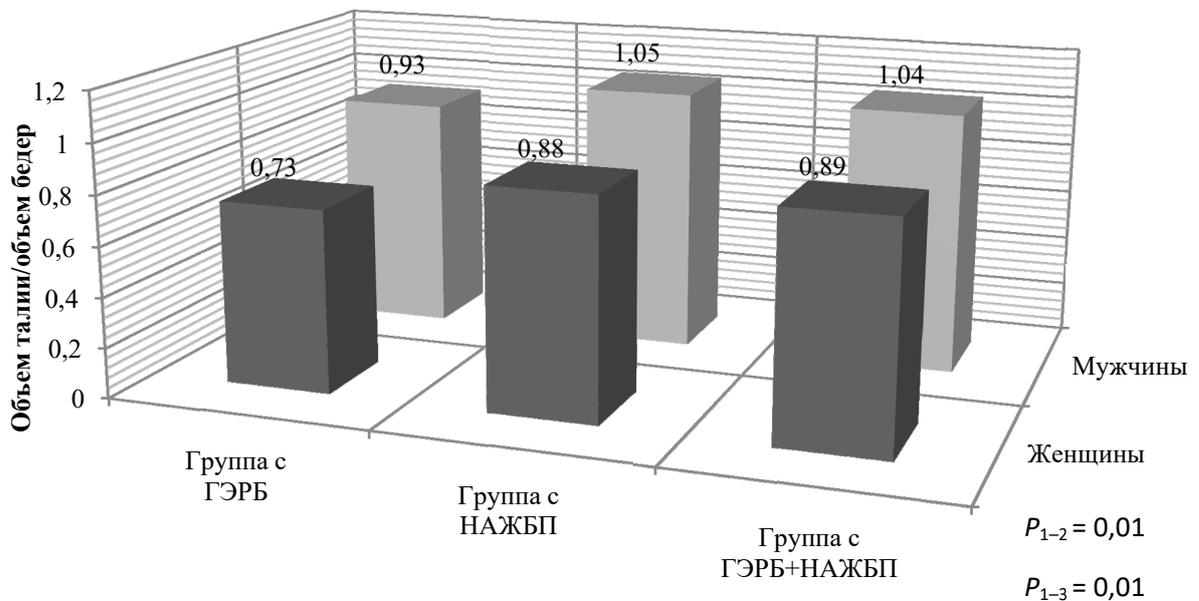


Рисунок 4 – Группы сравнения: объем талии/объем бедер

Получены данные по относительному содержанию общего жира в организме и процентному содержанию висцерального жира в организме в группах сравнения (Рисунок 5). У пациентов с ГЭРБ отмечалось умеренное повышение ИМТ, но при этом выявлено статистически значимое патологическое отличие удельного веса висцерального жира в сравнении с группой ГЭРБ+ НАЖБП (10,7 % против 12,9 %). Выраженные патологические

изменения по показателям относительного содержания жира в организме и процентного содержания висцерального жира в организме получены у пациентов групп с НАЖБП и с ГЭРБ + НАЖБП. Показатели относительного содержания общего жира в организме и процентного содержания висцерального жира во второй и третьей группах между собой не отличались, но статистически значимо превышали уровень значений показателей группы с ГЭРБ.

У пациентов с изолированной ГЭРБ отмечалось статистически значимое увеличение толщины эпикардального жира ($6,8 \pm 0,7$ мм). У пациентов с НАЖБП и пациентов с сочетанной патологией выявлено более выраженное повышение уровня эпикардального жира ($7,4 \pm 1,1$ и $7,1 \pm 1,5$ мм соответственно, $p = 0,01$).



Рисунок 5 – Группы сравнения: содержание общего и висцерального жира в организме

Соответственно формируемым группам по критериям включения в группу с изолированной ГЭРБ и группе с сочетанной патологией ГЭРБ+НАЖБП с высокой частотой были представлены следующие признаки, полученные при ФГДС: недостаточность нижнего пищеводного сфинктера (84,4 и 93,4 % соответственно), эритематозная гастропатия (43,3 и 53,4 %), эритематозная дуоденопатия (16,6 и 30 %), ГПОД (3,3 и 3,3 %), гастроэзофагеальный рефлюкс (100 и 100 %), косвенные признаки панкреатита (6,6 и 13,3 %), НЭРБ (63,4 и 70 %), эрозивный РЭ (13,3 и 16,6 %). Практически все изучаемые патологические характеристики, полученные при проведении ФГДС, встречались чаще в группе с комбинированной патологией ГЭРБ+НАЖБП, чем у пациентов с изолированной ГЭРБ. Это свидетельствует о наличии опосредованного патогенетического влияния механизмов, участвующих в формировании НАЖБП, на формирование ГЭРБ и ассоциированные с ней состояния. У больных второй группы с изолированной НАЖБП эритематозная гастропатия встречалась в 9,9 % случаев, эритематозная дуоденопатия – в 23,3 % и косвенные признаки панкреатита – в 9,9 %.

Параметры, характеризующие наличие цитолиза и холестаза, синтетическую функцию печени, состояние углеводного и белкового обмена представлены в таблице 15. Пациенты групп с НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП имели статистически значимое повышение относительно группы пациентов с изолированной ГЭРБ уровня трансаминаз (АсТ, АлТ) и γ -ГТП (Рисунок 6).

Повышение было минимальным, как правило, не превышало нормальные значения в 2–3 раза. Во второй группе с НАЖБП у 6 человек выявлен стеатогепатит (36,6 %), в группе с сочетанной патологией таких пациентов было больше – 13 (43,3 %). Синтетическая функция печени в сравниваемых группах не была нарушена.

Таблица 15 – Биохимические показатели цитолиза, холестаза, синтетической функции печени и углеводного обмена у пациентов групп сравнения ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	1-я группа (ГЭРБ)	2-я группа (НАЖБП)	P_{1-2}	3-я группа (ГЭРБ+НАЖБП)	P_{1-3}	P_{2-3}
АлТ, Ед/л	0–31	23,6 ± 3,5	43,6 ± 7,8*	0,01	40,1 ± 8,4*	0,01	н/д
АсТ, Ед/л	0–31	20,9 ± 4,5	37,5 ± 9,1*	0,01	38,8 ± 3,2*	0,01	н/д
γ-ГТП, Ед/л	0–32	25,4 ± 3,5	42,3 ± 6,1*	0,01	57,1 ± 9,3*	0,01	н/д
Показатели холестаза							
ЩФ, Ед/л	70–270	93,4 ± 19,8	101,7 ± 15,9	н/д	108,4 ± 18,8	н/д	н/д
Билирубин общий, мкмоль/л	0–20,5	12,6 ± 1,5	14,1 ± 2,1	н/д	15,3 ± 3,1	н/д	н/д
Билирубин прямой, мкмоль/л	0–5,2	3,0 ± 0,8	4,3 ± 0,6	н/д	4,0 ± 1,1	н/д	н/д
Показатели синтетической функции печени							
Общий белок, г/л	65–85	69,7 ± 14,8	71,7 ± 9,7	н/д	69,5 ± 10,3	н/д	н/д
Альбумин, г/л	35–50	37,1 ± 4,3	42,0 ± 9,4	н/д	38,4 ± 5,8	н/д	н/д
Коагулограмма ПТИ %	80–120	91,9 ± 11,7	92,5 ± 13,1	н/д	102,6 ± 15,8	н/д	н/д
Показатели углеводного обмена							
Инсулин, пмоль/л	17–173	115,2 ± 14,7	170,4 ± 24*	0,01	209,7 ± 31,6*	0,01	н/д
Инсулинорезистентность НОМА-IR, ммоль/л	4,1–5,9	5,2 ± 0,6	6,0 ± 0,9*	н/д	6,9 ± 1,0*	0,01	н/д
Шкала фиброза печени							
NAFLD	0	0	0,1	н/д	0,1	н/д	н/д

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони; P_{1-2} , P_{1-3} , P_{2-3} – достоверность различий между группами с учетом поправки Бонферрони.

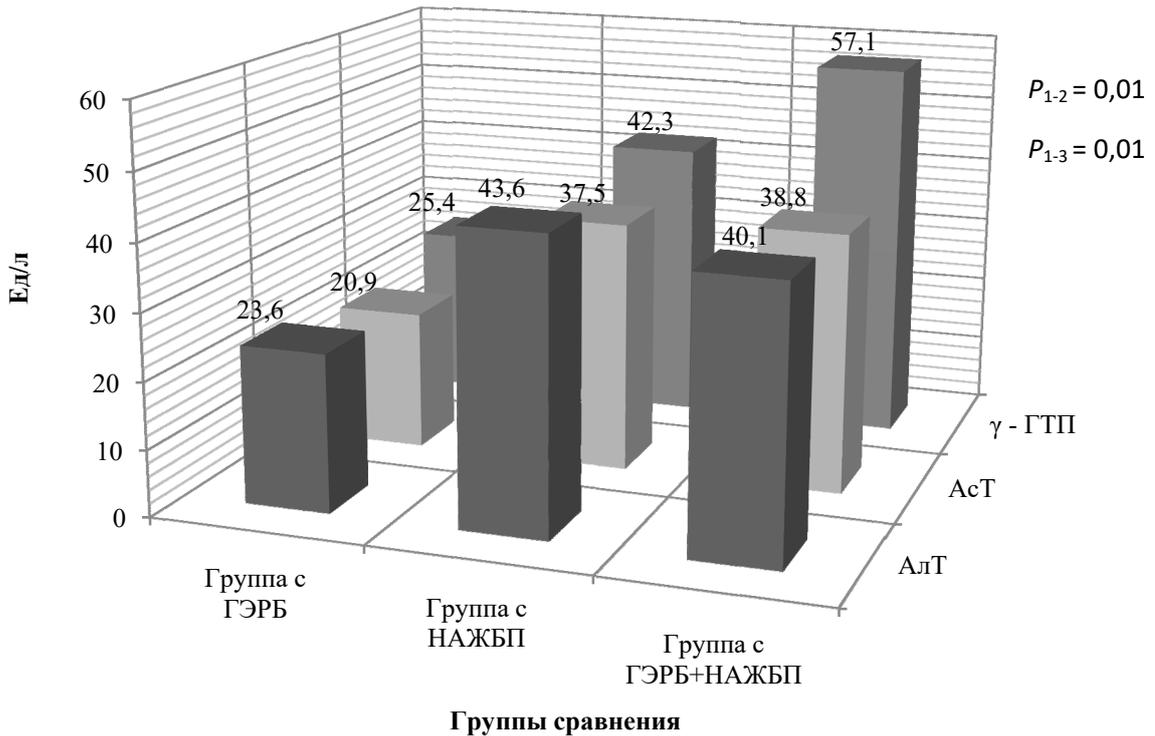


Рисунок 6 – Группы сравнения: показатели цитолиза и холестаза

Уровень общего белка и альбуминов в группах оставался нормальным и не отличался от соответствующих показателей пациентов группы с изолированной ГЭРБ. Не отмечалось нарушения образования белков-прокоагулянтов. Не было также выявлено в группах нарушения билирубинового обмена, проявлений холестаза. Максимальные изменения СРП обнаружены в третьей группе – у пациентов с сочетанной патологией ГЭРБ+ НАЖБП: данные в этой группе статистически значимо отличались от значений в первой группе.

У пациентов с изолированной ГЭРБ отмечалось умеренное превышение относительно норм уровня общего холестерина и ЛПНП. Нарушения липидного обмена выявлены во второй (с НАЖБП) и в третьей (с ГЭРБ+НАЖБП) группах. В данных группах отмечалось статистически значимое повышение относительно группы пациентов с ГЭРБ уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и статистически значимое снижение ЛПВП (Рисунок 7).

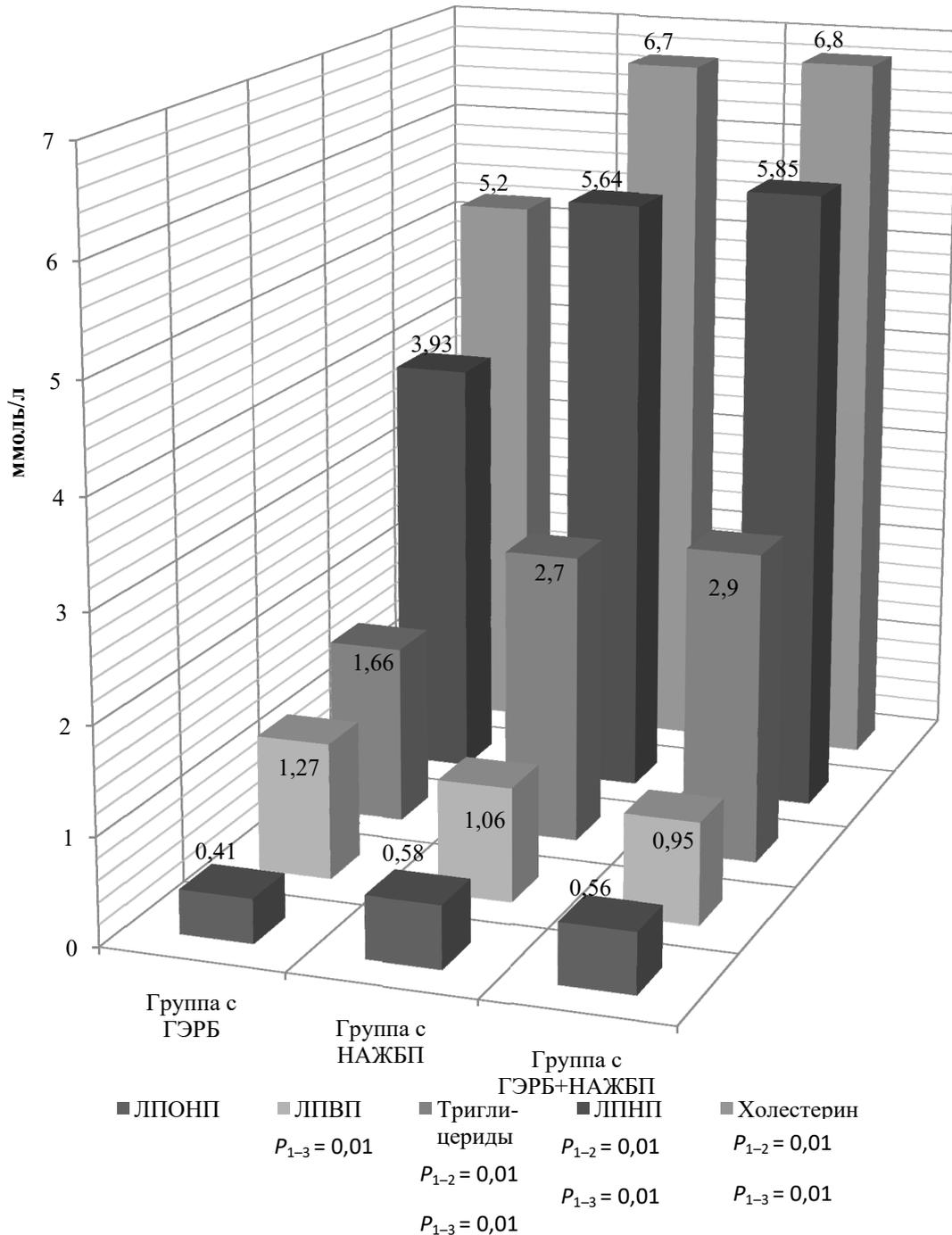


Рисунок 7 – Группы сравнения: показатели липидного спектра

Следует отметить, что показатели ОХ, ЛПНП и ТГ у пациентов с НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП значительно превышали нормальные значения, в то время как уровень ЛПВП соответствовал нижней границе нормы. Полученные сдвиги липидограммы отразились на интегральном показателе –

индексе атерогенности. Он был статистически значимо выше, чем в первой группе и составил у пациентов с НАЖБП 5,32 ($p = 0,03$) и у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП – 6,15 ($p = 0,014$).

Высокий уровень ОХ, ЛПНП, ТГ и низкий уровень ЛПВП выявлен у большинства пациентов второй группы с изолированной НАЖБП: у 23 человек (76,7 %), у 21 (70 %), у 20 (66,7 %) и у 7 (23,3 %) соответственно.

У пациентов с изолированной НАЖБП доминировал 2Б тип дислипидемии по Фредриксону, для которого характерно повышение как ЛПНП, так и ТГ – у 14 пациентов (46,6 %). На 2А тип с изолированным повышением ЛПНП приходилось 7 пациентов (23,3 %). На тип 4 с изолированным повышением триглицеридов – 6 пациентов (20 %). Всего три пациента (3,3 %) из группы лиц с НАЖБП имели нормальный липидный профиль. Также высокий уровень ОХ, ЛПНП, ТГ и низкий уровень ЛПВП зафиксирован у большинства пациентов третьей группы с сочетанием ГЭРБ и НАЖБП: у 24 человек (80 %), у 22 (72,3 %), у 21 (70 %) и у 7 (23,3 %) соответственно. У пациентов с сочетанием ГЭРБ и НАЖБП доминировал также 2Б тип дислипидемии по Фредриксону, для которого характерно повышение как ЛПНП, так и ТГ – у 15 пациентов (50 %). На 2А тип с изолированным повышением ЛПНП приходилось 8 пациентов (26,7 %). На тип 4 с изолированным повышением триглицеридов – 7 пациентов (23,3 %). Пациентов, имеющих нормальный профиль липидного спектра, в группе лиц с ГЭРБ+НАЖБП не было.

В пользу того, что в группе с изолированной НАЖБП и группе с ассоциированным течением ГЭРБ+НАЖБП цирротические изменения не произошли, свидетельствует сохранение синтетической функции печени, о чем свидетельствует сохраненный уровень альбуминов, общего белка и отсутствие коагулологических нарушений, проявляющихся нарушением печеночного синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания (Таблицы 15, 16). У пациентов исследуемых групп значения шкалы оценки фиброза печени NAFLD не отклонялись от нормальных, межгрупповые различия отсутствовали.

Таблица 16 – Показатели липидного спектра и системного неспецифического воспаления у пациентов группы сравнения ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	1-я группа (ГЭРБ)	2-я группа (НАЖБП)	P_{1-2}	3-я группа (ГЭРБ+НАЖБП)	P_{1-3}	P_{2-3}
		Липидный спектр					
Индекс атерогенности	0–3,4	3,09 ± 0,45	5,32 ± 0,91*	0,01	6,15 ± 0,73*	0,01	н/д
Холестерин, ммоль/л	3,1–5,0	5,2 ± 0,7	6,7 ± 1,1*	0,01	6,8 ± 1,9*	0,01	н/д
Триглицериды, ммоль/л	0,5–1,8	1,66 ± 0,6	2,7 ± 0,6*	0,01	2,9 ± 0,9*	0,01	н/д
ЛПНП, ммоль/л	0–3,7	3,93 ± 0,47	5,64 ± 0,79*	0,01	5,85 ± 0,76*	0,01	н/д
ЛПОНП, ммоль/л	0,1–0,5	0,41 ± 0,06	0,58 ± 0,08	н/д	0,56 ± 0,09		н/д
ЛПВП, ммоль/л	0,9–1,55	1,27 ± 0,20	1,06 ± 0,32*	н/д	0,95 ± 0,41*	0,01	н/д
Уровень системного неспецифического воспаления							
СРП, мг/л	0–5	3,3 ± 0,5	4,8 ± 0,9*	н/д	5,1 ± 1,1*	0,01	н/д

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони; P_{1-2} , P_{1-3} , P_{2-3} – достоверность различий между группами с учетом поправки Бонферрони.

Более ярко инсулинорезистентность проявилась в группах пациентов с НАЖБП при анализе показателя НОМА-IR. Во второй и третьей группах значения статистически значимо не отличались между собой, а в третьей группе с сочетанным течением ГЭРБ+ НАЖБП значения превышали уровень, отмечавшийся в изолированной группе ГЭРБ.

По степени стеатоза, определяемого ультразвукографическим методом, статистически значимо худшие показатели получены у пациентов с ГЭРБ + НАЖБП относительно пациентов с изолированной НАЖБП (2,68 против 1,57 соответственно, $p = 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что присоединение к существующей НАЖБП второго заболевания – ГЭРБ – влияет на процесс прогрессирования стеатоза до более высокой степени (Рисунок 8).

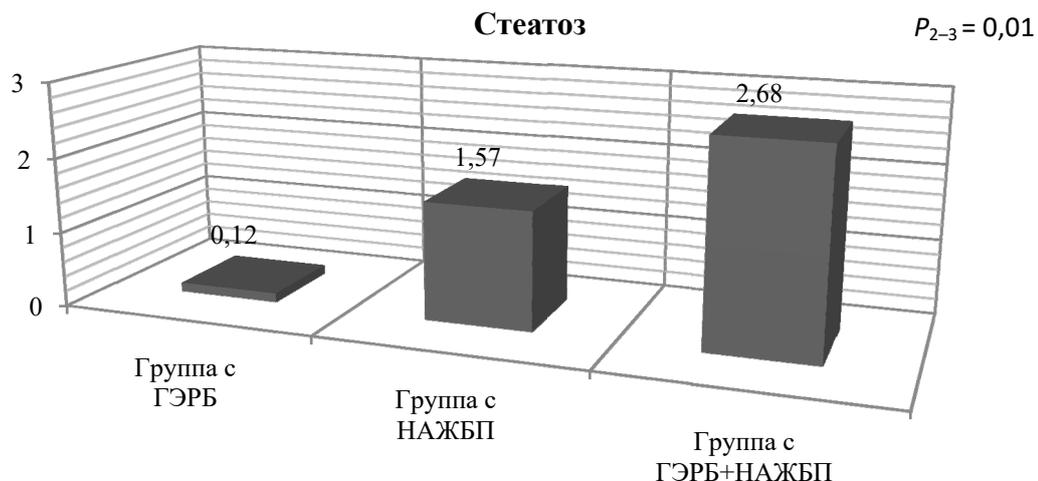


Рисунок 8 – Степень выраженности стеатоза в группах

РЕЗЮМЕ

Таким образом, у пациентов с сочетанной патологией ГЭРБ+НАЖБП изменения более выражены, чем при изолированном течении ГЭРБ и НАЖБП. У пациентов с сочетанной патологией ГЭРБ+НАЖБП повышенный уровень СРП свидетельствует о наличии у них системного воспаления. Это предполагает уделять пристальное внимание лицам с сочетанием ГЭРБ и

НАЖБП, определять у них липидный спектр, проводить скрининг на раннее атеросклеротическое поражение сосудов с включением УЗД БЦА и своевременным назначением гиполипидемических препаратов. Пациентов, имеющих нормальный профиль липидного спектра, в группе лиц с ГЭРБ+НАЖБП не было. Нарушения носят однонаправленный характер и определяются весомым вкладом НАЖБП. Отмечается статистически значимое повышение уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и снижение ЛПВП. НАЖБП является той нозологической формой, определяющей появление и прогрессирование инсулинорезистентности, которая в свою очередь является значимым фактором риска формирования и прогрессирования системных атеросклеротических проявлений. Более ярко инсулинорезистентность выявляется при анализе показателя НОМА-IR. У лиц с НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП определяется более высокий уровень инсулинорезистентности по сравнению с пациентами без НАЖБП. Инсулинорезистентность формируется рано, даже в том случае, когда еще имеются нормальные показатели уровня глюкозы в плазме крови натощак и значения уровня инсулина в сыворотке крови. По анализируемым характеристикам группа пациентов с сочетанием ГЭРБ и НАЖБП практически соответствовала данным пациентов с изолированной НАЖБП. Это свидетельствует о том, что при сочетании ГЭРБ и НАЖБП на ключевые характеристики жирового обмена оказывают влияние в большей степени патогенетические механизмы, участвующие в формировании НАЖБП, чем ГЭРБ.

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННЫМ И СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГЭРБ И НАЖБП

4.1. Особенности циркадных характеристик АД, ритма сердца и структурно-функциональное состояние миокарда при ГЭРБ и ее эндоскопических вариантах

Параметры суточного мониторинга АД пациентов контрольной группы и группы с ГЭРБ представлены в таблице 17. В группе пациентов с ГЭРБ определяется специфический профиль циркадного АД. Для пациентов с изолированной ГЭРБ характерно повышение variability САД и ДАД как в дневные, так и в ночные часы. Изменения были статистически значимы относительно данных контрольной группы. Различия с контрольной группой по средним дневным показателям САД и ДАД у пациентов с ГЭРБ отсутствовали, при этом показатели индекса времени САД и ДАД в дневные часы у лиц с ГЭРБ статистически значимо превышали уровень контрольной группы.

Этот феномен можно объяснить высокой variability АД у пациентов с ГЭРБ, что отражается на разбросе параметров индекса времени, при котором возрастает удельный вес как высокого АД, так и удельный вес периодов артериальной гипотензии. Следует отметить, что в ночные часы у больных с ГЭРБ показатель индекса времени САД не менялся в сравнении с данными контрольной группы, а значение индекса времени ДАД статистически значимо было ниже.

В группе пациентов с изолированной ГЭРБ отмечалось статистически значимое повышение скорости утреннего подъема, как САД, так и ДАД, относительно контрольной группы. В структуре циркадианного профиля у пациентов с ГЭРБ доминировали пациенты *dipper* (17 пациентов, 56,7 %), второй по распространенности тип – *overdipper* (10 пациентов, 33,3 %),

третий – non-dipper (3 пациента, 9,9 %), nightpeakers в первой группе не было. Для сравнения в структуре циркадианного профиля у пациентов контрольной группы также доминировали пациенты dipper (24 пациента, 80 %), остальные три патологических типа встречались редко – non-dipper (4 пациента, 13,3 %), overdipper (2 пациента, 6,7 %), nightpeakers в контрольной группе не встречались.

Таблица 17 – Параметры суточного мониторинга АД у пациентов контрольной группы и группы с ГЭРБ ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	1-я группа (ГЭРБ)
Параметры среднесуточного АД			
Ср.суточное САД, мм рт. ст.	120–135	117,4 ± 5,2	124,0 ± 10,1
Ср.суточное ДАД, мм рт. ст.	60–85	69,2 ± 2,7	73,9 ± 8,5
Параметры дневного АД			
Ср.САД, мм рт. ст.	120–135	124,8 ± 5,6	129,3 ± 11,2
Ср.ДАД, мм рт. ст.	80–83	73,3 ± 3,4	78,7 ± 9,8
Индекс времени САД, %	< 20	11,9 ± 2,1	22,6 ± 4,4*
Индекс времени ДАД, %	< 20	10,1 ± 1,3	21,3 ± 3,7*
Вариабельность САД, мм рт. ст.	< 15	9,7 ± 0,9	19,3 ± 3,4*
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	< 14	8,4 ± 0,8	17,7 ± 2,4*
Параметры ночного АД			
Ср.САД, мм рт. ст.	85–120	103,6 ± 4,5	99,9 ± 13,1
Ср.ДАД, мм рт. ст.	45–70	62,9 ± 3,8	59,4 ± 7,8
Индекс времени САД, %	< 20	10,2 ± 2,5	8,6 ± 2,2
Индекс времени ДАД, %	< 20	9,9 ± 1,3	5,1 ± 0,5*
Вариабельность САД, мм рт. ст.	< 15	7,9 ± 1,1	17,7 ± 2,7*
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	< 12	7,09 ± 0,8	15,6 ± 3,7*
Характеристики утреннего подъема АД			
Подъем САД, мм рт. ст.	< 56	34,6 ± 3,2	42,3 ± 4,3*
Подъем ДАД, мм рт. ст.	< 36	23,8 ± 3,0	34,2 ± 5,6*
Скорость подъема САД, мм рт. ст./ч	< 10	7,3 ± 0,7	11,2 ± 1,9*
Скорость подъема ДАД, мм рт. ст./ч	< 6	4,1 ± 0,3	8,1 ± 0,9*
Пульсовое АД и циркадные характеристики АД			
Суточ. пульсовое АД, мм рт. ст.	< 46	41,6 ± 5,6	45,8 ± 9,1
Суточный индекс САД, %	10–20	13,8 ± 2,7	21,8 ± 4,4*
Суточный индекс ДАД, %	10–20	14,4 ± 3,2	22,6 ± 3,9*

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони.

Нами показано, что изменения структуры АД, увеличение вариабельности АД и увеличение скорости утреннего повышения АД у пациентов с изолированной ГЭРБ могут происходить задолго до формирования манифестной гипертензии, когда больные находятся еще в нормотензивном диапазоне.

Таким образом, можно отметить, что пациенты с ГЭРБ статистически значимо по параметрам среднего АД не отличались от лиц контрольной группы (критерием невключения при наборе в группы являлись отсутствие АГ). Для пациентов с ГЭРБ характерно повышение вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы и статистически значимо повышение амплитуды и скорости повышения утреннего АД, что, безусловно, является неблагоприятным для формирования высокого ССР. У пациентов с ГЭРБ был высокий уровень суточного индекса АД и отмечался высокий удельный вес *overdippers* (33,3 % против 6,7 % в контрольной группе) при отсутствии в структуре *nightpeakers*. Высокая вариабельность АД в дневные и ночные часы определенно связана с влиянием ГЭРБ. У пациентов с эрозивным РЭ относительно больных НЭРБ выявлено статистически значимое повышение вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы и статистически значимое увеличение скорости повышения утреннего АД, что определяет наличие у них большего ССР, чем у пациентов с НЭРБ. В структуре циркадианного профиля между пациентами с ЭР и пациентами с НЭРБ статистически значимые различия не выявлены.

Прогностически значимые НРС, зафиксированные при СМ ЭКГ, представлены в таблице 18.

Оценивались клинически значимые паузы более 2 секунд. В контрольной группе пациенты с паузами такой продолжительности не встречались. Три пациента (9,9 %) с паузами больше 2 секунд отмечались в группе с ГЭРБ. В двух случаях у пациентов с ГЭРБ зафиксирована высокая максимальная ЧСС по СМ ЭКГ (162 и 154 соответственно), при пробах с физической нагрузкой выявлено повышение ЧСС до 145 и 149 в минуту,

отмечалась выраженная реакция на вагусные пробы, что с высокой вероятностью позволило предположить функциональный вагусный характер НРС.

Таблица 18 – Клинически значимые нарушения сердечного ритма, зафиксированные при СМ ЭКГ у пациентов контрольной группы и группы с ГЭРБ ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые, абс. (%)	1-я группа (ГЭРБ), абс. (%)
Паузы >2 с (AV, SA блокады)	Нет	0	3 (9,9)*
НЖЭС	Единичные	7 (23,3)	19 (63)*
ЖЭС, 1-й класс (редкие монотоп.)	Нет	1 (3,3)	4 (13,3)
ЖЭС, 2-й класс (частые монотоп.)	Нет	0	0
ЖЭС, 3-й класс (политопные)	Нет	0	0
ЖЭС, 4-й класс (парные)	Нет	0	0
ЖЭС, 5-й класс (групповые)	Нет	0	0

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони.

В нашем исследовании редкая СВЭС встречалась в 23,3 % случаев в контрольной группе. Максимальная частота СВЭС определялась в группах с ГЭРБ.

Проанализирована частота ЖЭ в группах в зависимости от функционального класса Вольфа – Лауна (пять классов). Градация по Биггеру не применялась, поскольку по условиям работы пациенты с ССЗ и значимой патологией сердца при формировании групп исключались. В контрольной группе выявлен один человек (3,3 %) с ЖЭ 1-го класса (редкая монотопная ЖЭ). В группе с изолированной ГЭРБ ЖЭ встретилась всего у четверых (13,3 %) человек, все они представляли доброкачественный 1-й класс. Нарушения ритма сердца у пациентов с ЭР и с НЭРБ представлены в таблице 19. Анализ нарушения ритма сердца у пациентов с НЭРБ и с ЭР не выявил межгрупповых различий.

Таблица 19 – Нарушения сердечного ритма и параметры временного и спектрального анализа variability ритма сердца у пациентов с НЭРБ и пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом

Показатель	Норма	Здоровые	ГЭРБ (общая группа)	ГЭРБ (НЭРБ)	ГЭРБ (эрозивный рефлюкс)	P_{2-3}
Клинически значимые нарушения сердечного ритма						
Паузы > 2 с (AV, CA блокады), абс. (%)	Нет	0	3 (9,9)*	1 (3,3)	2 (6,6)	н/д
НЖЭС, абс. (%)	Единичные	7 (23,3)	19 (63)*	8 (63)	11 (63)	н/д
Параметры временного анализа variability ритма сердца						
SDNN		133,9 ± 35,6	78,4 ± 11,9*	86,4 ± 10,1*	69,4 ± 12,1*	0,03
RMSSD		58,2 ± 14,5	32,4 ± 9,3*	34,7 ± 7,5*	29,8 ± 9,9*	н/д
PNN 50		35,4 ± 12,7	14,4 ± 8,4*	16,2 ± 6,3*	13,1 ± 5,9*	н/д
SDNNi		77,7 ± 14,5	56,7 ± 16,1*	61,3 ± 14,2*	50,4 ± 14,5*	0,03
SDANNi		133 ± 19,4	102 ± 10,6*	114 ± 13,5*	91 ± 9,4*	0,04
Параметры спектрального анализа variability ритма сердца						
LF CHC		16,4 ± 2,4	28,4 ± 2,3*	25,7 ± 2,7*	31,7 ± 2,9*	0,05
HF ПНС		10,9 ± 1,1	13,5 ± 1,7*	12,5 ± 1,3*	15,4 ± 1,8*	0,05
LF / HF		1,5 ± 0,0	2,1 ± 0,0*	2,0 ± 0,0*	2,1 ± 0,0*	н/д

Вариабельность ритма сердца (ВРС) у больных ГЭРБ изучалась с помощью временного и спектрального (частотного) анализов. Из таблицы 20 видно, что у пациентов с изолированной ГЭРБ показатели были статистически значимо ниже аналогичных значений контрольной группы и свидетельствовали о снижении ВРС.

Таблица 20 – Параметры временного и спектрального анализа variability ритма сердца у пациентов контрольной группы и группы с ГЭРБ ($M \pm \sigma$)

Показатель	Здоровые	1-я группа (ГЭРБ)
Параметры временного анализа variability ритма сердца		
RRcp	866 ± 87,4	891 ± 39,5
SDNN	133,9 ± 35,6	78,4 ± 11,9*
RMSSD	58,2 ± 14,5	32,4 ± 9,3*
PNN 50	35,4 ± 12,7	14,4 ± 8,4*
SDNNi	77,7 ± 14,5	56,7 ± 16,1*
SDANNi	133 ± 19,4	102 ± 10,6*
Параметры спектрального анализа variability ритма сердца		
LF ЧНС	16,4 ± 2,4	28,4 ± 2,3*
HF ПНС	10,9 ± 1,1	13,5 ± 1,7*
LF / HF	1,5 ± 0,0	2,1 ± 0,0*

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони.

У больных с ГЭРБ в течение суток плотность спектра как симпатических частот (LF), так парасимпатических частот превышала аналогичные параметры контрольной группы. При этом более выраженное повышение спектра симпатических частот относительно умеренного повышения парасимпатических частот определило в конечном итоге

отражающим контрактильную функцию левого желудочка (УО, ФВ), межгрупповые отличия не получены. Параметры изолированной группы ГЭРБ статистически значимо не отличались от соответствующих показателей контрольной группы. Показатели, характеризующие гипертрофию стенок левого желудочка (МЖП, ЗСЛЖ, ИММ ЛЖ), у пациентов первой группы с ГЭРБ не отличались от параметров контрольной группы. У пациентов ГЭРБ и контрольной группы размер ЛП не отличался.

Таким образом, рассматривая группу ГЭРБ в целом и сравнивая показатели СМАД с группой здоровых, статистически значимых различий получено не было. Однако для лиц с эрозивной ГЭРБ характерными оказались изменения вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы и значимое повышение амплитуды и скорости повышения утреннего АД. Результаты нашего исследования показывают, что у пациентов с нормальным уровнем средних суточных параметров АД могут при проведении СМАД выявляться значимые отклонения таких важных характеристик, как вариабельность АД, индексы времени АД, параметры утреннего повышения АД и параметры циркадного профиля АД. Данные изменения хорошо изучены и коррелируют с неблагоприятным прогнозом и высоким риском ССЗ [55, 67].

4.2. Состояние сердечно-сосудистой системы при НАЖБП с её фенотипами

Параметры суточного мониторинга АД пациентов контрольной группы и группы с НАЖБП представлены в таблице 22.

В группе у пациентов с НАЖБП определяется специфический профиль циркадного АД. Группа, представленная пациентами с НАЖБП, по всем анализируемым параметрам не отличалась от данных контрольной группы, кроме структуры циркадного ритма АД. В структуре циркадианного профиля

у пациентов с НАЖБП доминировали как в контрольной группе пациенты dipper (15 человек, 50 %), второй по распространенности встречался тип – non-dipper (11 пациентов, 36,6 %), третий – nightpeaker (4 пациента, 13,3 %), overdippers у пациентов с НАЖБП не встречались.

Таблица 22 – Параметры суточного мониторинга АД у пациентов контрольной группы и группы с НАЖБП ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	2-я группа (НАЖБП)
Параметры среднесуточного АД			
Ср.суточное САД, мм рт. ст.	120–135	117,4 ± 5,2	126,4 ± 11,8
Ср.суточное ДАД, мм рт. ст.	60–85	69,2 ± 2,7	82,2 ± 9,5
Параметры дневного АД			
Ср.САД, мм рт. ст.	120–135	124,8 ± 5,6	129,3 ± 15,2
Ср.ДАД, мм рт. ст.	80–83	73,3 ± 3,4	81,6 ± 9,2
Индекс времени САД, %	< 20	11,9 ± 2,1	14,2 ± 3,4
Индекс времени ДАД, %	<20	10,1 ± 1,3	13,3 ± 4,2
Вариабельность САД, мм рт. ст.	<15	9,7 ± 0,9	11,3 ± 4,6
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	<14	8,4 ± 0,8	11,7 ± 3,2
Параметры ночного АД			
Ср.САД, мм рт. ст.	85–120	103,6 ± 4,5	112,4 ± 12,4
Ср.ДАД, мм рт. ст.	45–70	62,9 ± 3,8	76,6 ± 8,2
Индекс времени САД, %	<20	10,2 ± 2,5	10,5 ± 1,5
Индекс времени ДАД, %	<20	9,9 ± 1,3	10,4 ± 2,1
Вариабельность САД, мм рт. ст.	<15	7,9 ± 1,1	8,7 ± 1,9
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	<12	7,09 ± 0,8	8,4 ± 1,4
Характеристики утреннего подъема АД			
Подъем САД, мм рт. ст.	<56	34,6 ± 3,2	33,5 ± 6,7
Подъем ДАД, мм рт.ст.	<36	23,8 ± 3,0	21,5 ± 2,2
Скорость подъема САД, мм рт. ст./ч	<10	7,3 ± 0,7	6,2 ± 0,9
Скорость подъема ДАД, мм рт. ст./ч	< 6	4,1 ± 0,3	3,2 ± 0,5
Пульсовое АД и циркадные характеристики АД			
Суточ. пульсовое АД, мм рт. ст.	<46	41,6 ± 5,6	43,8 ± 6,8
Суточный индекс САД, %	10–20	13,8 ± 2,7	10,4 ± 2,3
Суточный индекс ДАД, %	10–20	14,4 ± 3,2	9,8 ± 3,4

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони.

В нашей работе показано, что изменения показателей СМАД, прежде всего показатели суточного профиля АД, могут появляться у пациентов с изолированной НАЖБП задолго до формирования АГ. Пациенты с изолированной НАЖБП по параметрам СМАД от контрольной группы не отличались. Параметры суточного мониторинга АД у пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом представлены в таблице 23. У пациентов с НАЖБП со стеатогепатитом при СМАД выявлено изолированное повышение среднесуточного и дневного систолического АД ($133,5 \pm 10,5$ и $139,2 \pm 13,2$ мм рт. ст. соответственно).

Таблица 23 – Параметры суточного мониторинга АД у пациентов с НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	НАЖБП (общая группа)	НАЖБП (стеатоз)	НАЖБП (стеато- гепатит)	P_{2-3}
Параметры среднесуточного АД						
Ср.суточное САД, мм рт. ст.	120–135	$117,4 \pm 5,2$	$126,4 \pm 11,8$	$121,3 \pm 10,1$	$133,5 \pm 10,5$	0,05
Ср.суточное ДАД, мм рт. ст.	60–85	$69,2 \pm 2,7$	$82,2 \pm 9,5$	$80,9 \pm 8,6$	$84,5 \pm 9,7$	н/д
Параметры дневного АД						
Ср.САД, мм рт. ст.	120–135	$124,8 \pm 5,6$	$129,3 \pm 15,2$	$121,8 \pm 14,3$	$139,2 \pm 13,2$	0,05
Ср.ДАД, мм рт. ст.	80–83	$73,3 \pm 3,4$	$81,6 \pm 9,2$	$81,6 \pm 9,2$	$81,6 \pm 9,2$	н/д

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми; P_{2-3} – достоверность различий между группами пациентов с НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом.

Прогностически значимые НРС, зафиксированные при СМ ЭКГ, представлены в таблице 24. Оценивались клинически значимые паузы более 2 секунд. В группе пациентов с НАЖБП выявлен один такой пациент (3,3 %).

В нашем исследовании редкая СВЭС встречалась в 23,3 % случаев в контрольной группе. У пациентов с НАЖБП СВЭС встречалась статистически значимо чаще – в 37 % случаев ($p = 0,01$). В контрольной группе выявлен один человек (3,3 %) с ЖЭС 1-го класса (редкая монотопная ЖЭ). В группе с изолированной НАЖБП количество пациентов с ЖЭ было статистически значимо выше – семь человек (23,3 %) ($p = 0,01$): 6 человек (20 %) имели 1-й класс ЖЭ, а один (3,3 %) – 2-й класс (частая монотопная ЖЭ). Пароксизмов желудочковой тахикардии, ишемических эпизодов, проявляющихся значимой элевацией (более 1 мм) или депрессией (более 2 мм) сегмента ST, не было.

Таблица 24 – Клинически значимые нарушения сердечного ритма, зафиксированные при СМ ЭКГ ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	2-я группа (НАЖБП)
Паузы >2 с (AV, SA блокады), абс. (%)	Нет	0	1 (3,3)
НЖЭС, абс. (%)	Единичные	7 (23,3)	11 (37)
ЖЭС, 1-й класс (редкие монотоп.), абс. (%)	Нет	1 (3,3)	6 (20)*
ЖЭС, 2-й класс (частые монотоп.), абс. (%)	Нет	0	1 (3,3)
ЖЭС, 3-й класс (политопные), абс. (%)	Нет	0	0
ЖЭС, 4-й класс (парные), абс. (%)	Нет	0	0
ЖЭС, 5-й класс (групповые), абс. (%)	Нет	0	0

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони.

Клинически значимые нарушения ритма сердца, зафиксированные при СМ ЭКГ и параметры временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца у пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом приведены в таблице 25.

Таблица 25 – Клинически значимые нарушения сердечного ритма, зафиксированные при СМ ЭКГ и параметры временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца у пациентов с НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	НАЖБП (общая группа)	НАЖБП (стеатоз)	НАЖБП (стеатогепатит)	P_{2-3}
Клинически значимые нарушения сердечного ритма, зафиксированные при СМ ЭКГ						
ЖЭС, 1-й класс (редкие монопошные), абс. (%)	Нет	1 (3,3)	6 (20)*	2 (11)*	4 (33)*	0,01
Параметры временного анализа вариабельности ритма сердца						
RR _{ср}		866 ± 87,4	767 ± 42,6*	772 ± 31,3*	761 ± 41,2*	н/д
SDNN		133,9 ± 35,6	82,7 ± 14,1*	84,1 ± 12,9*	80,5 ± 13,1*	н/д
RMSSD		58,2 ± 14,5	34,6 ± 11,4*	36,2 ± 10,4*	31,9 ± 9,8*	н/д
PNN 50		35,4 ± 12,7	20,2 ± 11,0*	23,8 ± 10,0*	19,7 ± 12,0*	н/д
SDNNi		77,7 ± 14,5	58,0 ± 13,6*	65,3 ± 8,1*	51,3 ± 9,9*	0,03
SDANNi		133 ± 19,4	111 ± 9,9*	122 ± 7,7*	93 ± 7,4*	0,02
Параметры спектрального анализа вариабельности ритма сердца						
LF CHC		16,4 ± 2,4	22,5 ± 2,5*	18,4 ± 2,1*	26,6 ± 2,1*	0,04
LF / HF		1,5 ± 0,0	2,3 ± 0,0*	2,0 ± 0,0*	2,6 ± 0,0*	0,04

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми; P_{2-3} – достоверность различий между группами пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом.

Желудочковая экстрасистолия низкого первого и второго класса (монотопная) встречалась статистически значимо чаще у пациентов НАЖБП со стеатогепатитом – 33 % против 11 % у пациентов со стеатозом ($p = 0,01$).

ВРС у больных НАЖБП изучалась с помощью временного и спектрального (частотного) анализов. Из таблицы 26 видно, что группа с изолированной НАЖБП имела сниженную вариабельность, преобладало симпатическое влияния над парасимпатическим в формировании ритма сердца. Все показатели временного анализа ВРС (SDNN, RMSSD, PNN 50, SDNNi, SDANNi) у пациентов с изолированной НАЖБП были статистически значимо ниже аналогичных значений контрольной группы и свидетельствовали о снижении ВРС ($p = 0,01$). У пациентов с НАЖБП со стеатогепатитом вариабельность ритма сердца была меньше, чем у пациентов со стеатозом, что характеризует наличие у больных со стеатогепатитом более высокого сердечно-сосудистого риска. Более наглядно межгрупповые различия проявились по следующим параметрам временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца: SDNNi, SDANNi, LF CHC, LF / HF.

Основные эхокардиографические показатели представлены в таблице 27. По состоянию аорты, линейным и объемным параметрам систолы и диастолы левого желудочка (КДО, КСО, КДР, КСР), показателям, отражающим контрактильную функцию левого желудочка (УО, ФВ), межгрупповые отличия не получены. Параметры в группе НАЖБП статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы. У пациентов с НАЖБП толщина стенок и ИММ ЛЖ статистически значимо превышали параметры контрольной группы ($p = 0,01$). Также получены межгрупповые различия по размеру левого предсердия (ЛП). У пациентов с НАЖБП размер ЛП был больше нормы (42,6 и 43,4 мм соответственно) ($p = 0,01$) и статистически значимо превышал уровень контрольной группы ($p = 0,01$).

Основные эхокардиографические параметры у пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом отражены в таблице 28. Толщина стенок левого желудочка (ЗС ЛЖ, МЖП) статистически значимо между группами не отличалась, но более чувствительный параметр – ИММ ЛЖ – был статистически значимо выше у пациентов со стеатогепатитом. Увеличение массы миокарда у больных со стеатогепатитом сопровождалось возрастанием ригидности стенок ЛЖ с развитием атриомегалии ЛП до 45 мм, что является прогностически неблагоприятным для развития ФП.

Таблица 28 – Основные эхокардиографические параметры у пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	Здоровые	НАЖБП (общая группа)	НАЖБП (стеатоз)	НАЖБП (стеатогепатит)	P_{2-3}
Левое предсердие, мм	≤ 40	$36,3 \pm 3,7$	$42,6 \pm 3,1^*$	$39,7 \pm 2,2^*$	$45,7 \pm 2,7^*$	0,03
МЖП, мм	≤ 12	$9,3 \pm 1,1$	$12,2 \pm 1,0^*$	$11,9 \pm 1,0^*$	$12,8 \pm 1,0^*$	н/д
ЗСЛЖ, мм	≤ 12	$9,2 \pm 1,0$	$12,4 \pm 1,1^*$	$12,1 \pm 1,1^*$	$13,1 \pm 0,9^*$	н/д
ИММЛЖ, г/м ² :						
мужчины	71–94	$75,3 \pm 9,7$	$92,3 \pm 10,7^*$	$83,8 \pm 8,5^*$	$101,2 \pm 10,9^*$	0,02
женщины	62–89	$69,4 \pm 7,5$	$88,4 \pm 8,4^*$	$80,2 \pm 6,4^*$	$96,2 \pm 5,5^*$	0,02

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми; P_{2-3} – достоверность различий между группами пациентов НАЖБП со стеатозом и стеатогепатитом.

Таким образом, можно отметить, что практически все анализируемые параметры СМАД у пациентов с НАЖБП не отличались от значений контрольной группы. У пациентов с НАЖБП в структуре циркадного ритма АД значимо была представлена группа non-dippers (36,6 % против 13,3 % в контрольной группе) и отсутствовали пациенты с типом overdipper. У пациентов с НАЖБП со стеатогепатитом в большей степени, чем у пациентов НАЖБП со стеатозом представлены следующие нарушения: чаще и в большей степени выражено абдоминальное диспластическое ожирение,

имеется повышенный удельный вес общего и висцерального жира, увеличение эпикардального жира, повышена инсулинорезистентность, увеличен уровень системного воспаления. При СМАД у пациентов с НАЖБП со стеатогепатитом выявляется изолированное повышение среднесуточного и дневного систолического АД выше нормативного уровня. При СМ ЭКГ желудочковая экстрасистолия (ЖЕ) регистрируется у пациентов с НАЖБП со стеатогепатитом чаще (33 % против 11 %), чем у пациентов со стеатозом, ВРС значительно ниже, а ИММ ЛЖ выше, что сопровождается увеличением ригидности стенок ЛЖ с развитием левой атриомегалии. Представленные межгрупповые различия характеризуют НАЖБП со стеатогепатитом как заболевание, проявляющееся системными множественными изменениями, вместе формирующими высокий ССР.

4.3. Особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с сочетанным течением ГЭРБ и НАЖБП

Показатели суточного мониторирования АД в группах с ассоциированным течением, с изолированными ГЭРБ и НАЖБП представлены в таблице 29. По суточному индексу у пациентов с сочетанной патологией ГЭРБ+НАЖБП определилось преимущественное влияние НАЖБП, суточный индекс САД и ДАД у них был статистически значимо ниже за счет высокого удельного веса в структуре циркадного ритма АД non-dippers, чем в группе с ГЭРБ. В структуре циркадного профиля у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП, в отличие от других групп, где доминировали пациенты с dipper, в равной степени были представлены два доминирующих типа: dipper (13 пациентов, 43,3 %), non-dipper (13 пациентов, 43,3 %), реже встречались overdipper (4 пациента, 13,4 %), nightpeakers при сочетанной патологией не было.

Таблица 29 – Параметры суточного мониторирования АД у пациентов групп сравнения ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	1-я группа (ГЭРБ)	2-я группа (НАЖБП)	P_{1-2}	3 группа (ГЭРБ+НАЖБП)	P_{1-3}	P_{2-3}
Параметры среднесуточного АД							
Ср.суточное САД, мм рт. ст.	120–135	124,0 ± 10,1	126,4 ± 11,8	н/д	127,0 ± 13,0	н/д	н/д
Ср.суточное ДАД, мм рт. ст.	60–85	73,9 ± 8,5	82,2 ± 9,5	н/д	83,9 ± 11,5	н/д	н/д
Параметры дневного АД							
Ср.САД, мм рт. ст.	120–135	129,3 ± 11,2	129,3 ± 15,2	н/д	130,2 ± 14,2	н/д	н/д
Ср.ДАД, мм рт. ст.	80–83	78,7 ± 9,8	81,6 ± 9,2	н/д	85,3 ± 7,8	н/д	н/д
Индекс времени САД, %	<20	22,6 ± 4,4*	14,2 ± 3,4	н/д	17,3 ± 2,6	н/д	н/д
Индекс времени ДАД, %	<20	21,3 ± 3,7*	13,3 ± 4,2	н/д	16,5 ± 1,9	н/д	н/д
Вариабельность САД, мм рт. ст.	<15	19,3 ± 3,4*	11,3 ± 4,6	0,01	17,2 ± 4,2*	н/д	0,01
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	<14	17,7 ± 2,4*	11,7 ± 3,2	н/д	16,3 ± 2,4*	н/д	0,01
Параметры ночного АД							
Ср.САД, мм рт. ст.	85–120	99,9 ± 13,1	112,4 ± 12,4	н/д	108,3 ± 2,0	н/д	н/д
Ср.ДАД, мм рт. ст.	45–70	59,4 ± 7,8	76,6 ± 8,2	0,01	69,7 ± 9,2	н/д	н/д
Индекс времени САД, %	<20	8,6 ± 2,2	10,5 ± 1,5	н/д	12,6 ± 3,4	н/д	н/д
Индекс времени ДАД, %	<20	5,1 ± 0,5*	10,4 ± 2,1	0,01	10,4 ± 2,7	н/д	н/д
Вариабельность САД, мм рт. ст.	<15	17,7 ± 2,7*	8,7 ± 1,9	0,01	15,3 ± 2,4*	н/д	0,01
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	<12	15,6 ± 3,7*	8,4 ± 1,4	0,01	15,1 ± 2,1*	н/д	0,01
Характеристики утреннего подъёма АД							
Подъём САД, мм рт. ст.	<56	42,3 ± 4,3*	33,5 ± 6,7	0,01	37,6 ± 6,1	н/д	н/д

Показатель	Норма	1-я группа (ГЭРБ)	2-я группа (НАЖБП)	P_{1-2}	3 группа (ГЭРБ+НАЖБП)	P_{1-3}	P_{2-3}
Подъём ДАД, мм рт. ст.	<36	34,2 ± 5,6*	21,5 ± 2,2	0,01	28,3 ± 4,6	н/д	н/д
Скорость подъёма САД, мм рт. ст./ч	<10	11,2 ± 1,9*	6,2 ± 0,9	0,01	7,7 ± 1,1	н/д	н/д
Скорость подъёма ДАД мм рт. ст./ч	< 6	8,1 ± 0,9*	3,2 ± 0,5	0,01	5,6 ± 0,8	н/д	н/д
Пульсовое АД и циркадные характеристики АД							
Суточ. пульсовое АД, мм рт. ст.	<46	45,8 ± 9,1	43,8 ± 6,8	н/д	44,5 ± 1,2	н/д	н/д
Суточный индекс САД, %	10-20	21,8 ± 4,4*	10,4 ± 2,3	0,01	8,8 ± 1,4*	0,01	н/д
Суточный индекс ДАД, %	10-20	22,6 ± 3,9*	9,8 ± 3,4	0,01	8,1 ± 1,6*	0,01	н/д

Таким образом, у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП просматривается влияние на параметры СМ АД каждого заболевания в отдельности. Высокая вариабельность АД в дневные и ночные часы определенно связана с влиянием ГЭРБ, в то время как низкий уровень суточного индекса и конкурентное представительство в структуре циркадного профиля non-dippers (13 пациентов, 43,3 %) объясняется влиянием НАЖБП (Рисунки 9–12).

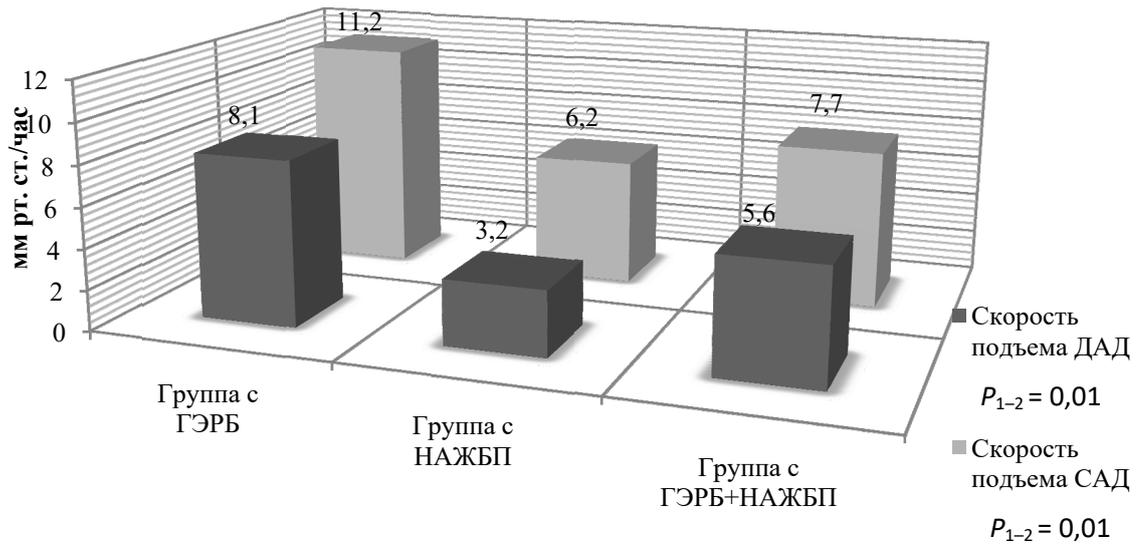


Рисунок 9 – Группы сравнения: параметры СМАД (характеристики утреннего подъема АД)

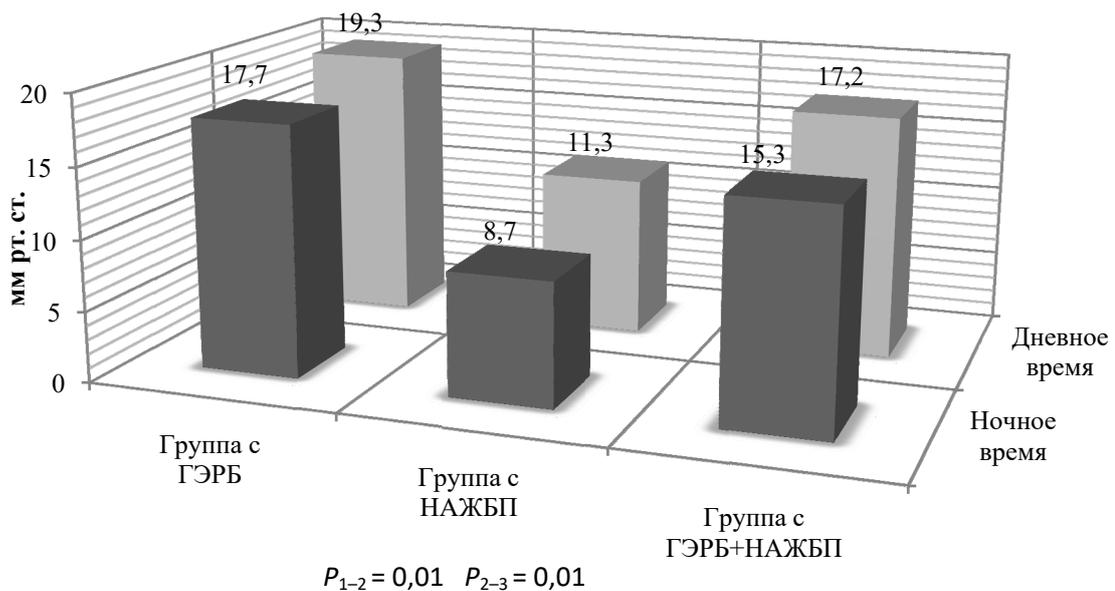


Рисунок 10 – Группы сравнения: параметры СМАД (вариабельность САД)

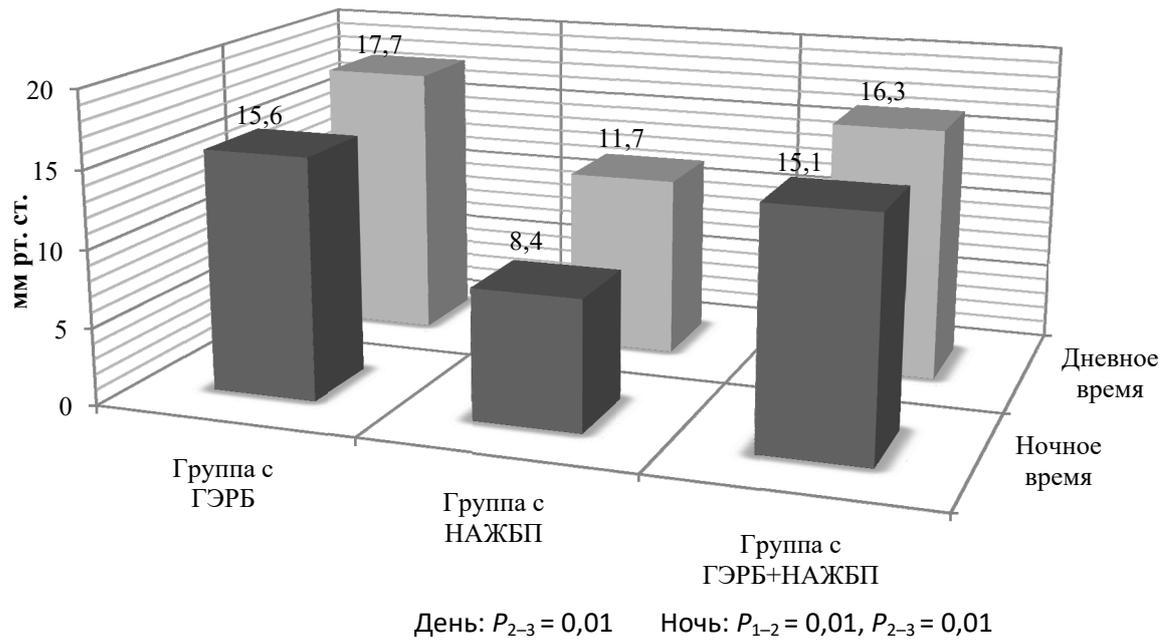


Рисунок 11 – Группы сравнения: параметры СМАД (вариабельность ДАД)

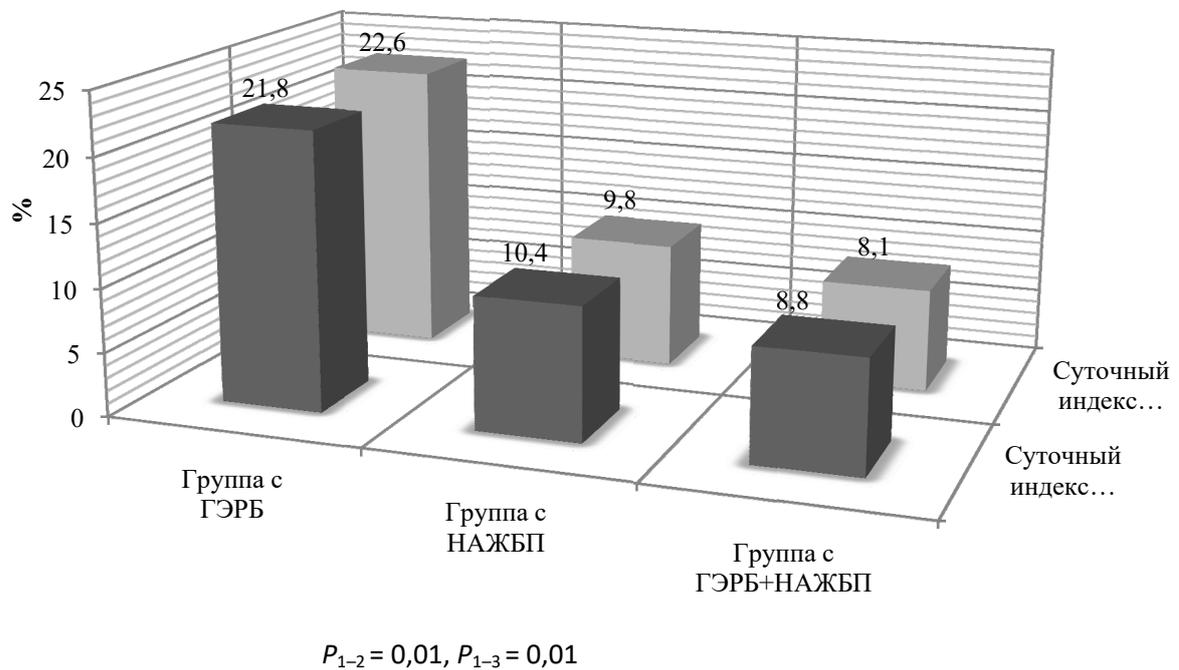


Рисунок 12 – Группы сравнения: параметры СМАД (суточный индекс САД и ДАД)

Результаты данного исследования показывают, что у пациентов с нормальным уровнем средних суточных параметров АД могут при проведении СМ АД выявляться значимые отклонения таких важных характеристик, как вариабельность АД, индексы времени АД, параметры утреннего повышения АД и параметры циркадного профиля АД. Данные изменения хорошо изучены и коррелируют с неблагоприятным прогнозом, высоким риском ССЗ.

Можно сделать практический вывод о том, что у пациентов с ГЭРБ, НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП даже при нормальном уровне АД целесообразно проводить СМАД.

Прогностически значимые НРС, зафиксированные при СМ ЭКГ, представлены в таблице 30. Оценивали клинически значимые паузы более 2 секунд. В группе пациентов с НАЖБП выявлен один пациент (3,3 %), по три пациента (9,9 %) с паузами более 2 секунд отмечалось в группах с ГЭРБ и ГЭРБ+НАЖБП. Просмотр фрагментов СМ ЭКГ показал, что во всех случаях паузы были представлены эпизодами синоаурикулярной блокады, полная атриовентрикулярная блокада не встречалась. Во всех случаях паузы носили бессимптомный характер. Проводился дифференциальный диагноз между вегетативной дисфункцией синусового узла и синдромом слабости синусового узла. В двух случаях у пациентов с ГЭРБ зафиксирована высокая максимальная ЧСС по СМ ЭКГ (162 и 154 соответственно), при пробах с физической нагрузкой выявлено повышение ЧСС до 145 и 149 в минуту, отмечалась выраженная реакция на вагусные пробы, что с высокой вероятностью позволило предположить функциональный вагусный характер НРС. У остальных пяти пациентов было проведено ЧП ЭФИ с полной фармакологической блокадой (обзидан, атропин), на фоне которой получено адекватное к ВВФСУ, что полностью исключало органическую патологию синусового узла. Таким образом, у всех семи пациентов выявлены синоатриальные паузы, которые носили функциональный характер. Высокая частота выявления пауз продолжи-

тельностью более двух секунд по СМ ЭКГ у пациентов группы ГЭРБ и группы с сочетанным течением ГЭРБ+НАЖБП (по 9,9 %) указывает на преимущественное вагоинсулярное влияние такого заболевания, как ГЭРБ, на формирование пауз, по сравнению с влиянием конкурентной болезни – НАЖБП.

Таблица 30 – Клинически значимые нарушения сердечного ритма, зафиксированные при СМ ЭКГ у пациентов групп сравнения ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	1-я группа (ГЭРБ)	2-я группа (НАЖБП)	P_{1-2}	3-я группа (ГЭРБ+НАЖБП)	P_{1-3}	P_{2-3}
Паузы > 2 с (AV, SA блокады), абс. (%)	Нет	3 (9,9 %)*	1 (3,3 %)	н/д	3 (9,9 %)	н/д	н/д
НЖЭС, абс. (%)	Единичные	19 (63 %)*	11 (37 %)	0,01	25 (84 %)	н/д	0,01
ЖЭС, 1-й класс (редкие монотоп.), абс. (%)	Нет	4 (13,3 %)	6 (20 %)*	н/д	8 (26,7 %)	н/д	н/д
ЖЭС, 2-й класс (частые монотоп.), абс. (%)	Нет	0	1 (3,3 %)	н/д	2 (6,6 %)	н/д	н/д
ЖЭС, 3-й класс (политопные), абс. (%)	Нет	0	0	н/д	1 (3,3 %)	н/д	н/д
ЖЭС, 4-й класс (парные)	Нет	0	0	н/д	0	н/д	н/д
ЖЭС, 5-й класс (групповые)	Нет	0	0	н/д	0	н/д	н/д

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони; P_{1-2} , P_{1-3} , P_{2-3} – достоверность различий между группами с учетом поправки Бонферрони.

Аналогичная картина получена при анализе суправентрикулярных ЭС. СВЭС является частым феноменом и встречается у практически здоровых лиц. У пациентов с НАЖБП СВЭС встречалась статистически значимо чаще – в 37 % случаев ($p = 0,01$). Максимальная частота СВЭС определялась в группах с ГЭРБ. При изолированном заболевании СВЭС встречалась в 63 %, а при сочетании ГЭРБ с НАЖБП уже в 84 %. Помимо высокого

удельного веса СВЭС среди пациентов первой (с ГЭРБ) и третьей (с ГЭРБ+НАЖБП) групп нами выявлена статистически значимо большая частота СВЭС за суточный период у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП (178 СВЭС в сутки против 12 в контрольной группе, 64 в первой (с ГЭРБ) и 37 во второй (с НАЖБП) группах) ($p = 0,01$). Следует отметить, что, несмотря на то что СВЭС носят доброкачественный характер и преимущественно являются функциональными, высокая частота СВЭС за сутки является предвестником такого НРС, как ФП.

Если СВЭС у пациентов с ГЭРБ встречались чаще, чем у больных с НАЖБП, то анализ встречаемости ЖЭ показал обратную картину. В первой (с ГЭРБ) группе ЖЭ встретила всего у четверых (13,3 %) человек, все пациенты относились к доброкачественному 1-му классу. Во второй группе (с НАЖБП) количество пациентов с ЖЭ было статистически значимо больше – семь человек (23,3 %). Шестеро (20 %) относились к 1-му классу, а один (3,3 %) – ко 2-му классу (частая монотопная ЖЭ). Худшие результаты получены в третьей группе у пациентов с сочетанной патологией. В этой группе выявлено 11 пациентов (36,6 %) с ЖЭ, из них восемь (26,7 %) относились к 1-му классу, двое (6,6 %) – ко 2-му классу и один (3,3 %) – к 3-му (политопная ЖЭ). Следует отметить, что самые прогностически неблагоприятные классы ЖЭ (4-й и 5-й) в группах не встречались, но из выявленных самым тяжелым является 3-й класс, который обнаруживался только у пациентов с сочетанной патологией. Пароксизмы желудочковой тахикардии, ишемические эпизоды, проявляющиеся значимой элевацией (более 1 мм) или депрессией (более 2 мм) сегмента ST не выявлены.

Из таблицы 31 видно, что все анализируемые группы больных (ГЭРБ, НАЖБП, ГЭРБ+НАЖБП) имели сниженную вариабельность, у всех преобладали симпатические влияния над парасимпатическими в формировании ритма сердца. Между первой (с ГЭРБ) и второй (с НАЖБП) группами статистически значимые различия по параметрам временного анализа ВРС

не получены. У пациентов третьей (с ГЭРБ+НАЖБП) группы с сочетанной патологией ВРС была снижена в большей степени, чем у пациентов групп с ГЭРБ и НАЖБП, имеющих изолированную патологию, особенно отчетливо это проявляется по одному из самых чувствительных показателей – SDANNi ($p = 0,01$). Значения спектрального анализа ВРС также показывают снижение ВРС во всех группах, но при этом демонстрируют статистически значимую межгрупповую разницу, чего не получено при временном анализе ВРС. Интенсивность снижения ВРС определяется в следующей последовательности: от контрольной группы к пациентам с ГЭРБ, далее от пациентов с ГЭРБ к пациентам с НАЖБП и, наконец, от пациентов с НАЖБП к пациентам с коморбидной патологией, имеющих наибольшее из представленных групп снижение ВРС (LF/HF – 1,5–2,1–2,3–2,7 в группах соответственно).

Таблица 31 – Параметры временного и спектрального анализа вариабельности ритма сердца у пациентов группы сравнения ($M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа (ГЭРБ)	2-я группа (НАЖБП)	P_{1-2}	3-я группа (ГЭРБ+НАЖБП)	P_{1-3}	P_{2-3}
Параметры временного анализа вариабельности ритма сердца						
RRcp	891 ± 39,5	767 ± 42,6*	0,01	789 ± 97,5*	0,01	0,69
SDNN	78,4 ± 11,9*	82,7 ± 14,1*	0,17	68,0 ± 11,5*	0,09	0,01
RMSSD	32,4 ± 9,3*	34,6 ± 11,4*	0,26	33,5 ± 12,7*	0,34	0,46
PNN 50	14,4 ± 8,4*	20,2 ± 11,0*	0,12	13,6 ± 11,6*	0,09	0,01
SDNNi	56,7 ± 16,1*	58,0 ± 13,6*	0,52	52,3 ± 15,0*	0,83	0,43
SDANNi	102 ± 10,6*	111 ± 9,9*	0,23	11,8 ± 8,2	0,01	0,01
Параметры спектрального анализа вариабельности ритма сердца						
LF ЧНС	28,4 ± 2,3*	22,5 ± 2,5*	0,01	19,4 ± 2,9	0,01	0,34
HF ПНС	13,5 ± 1,7*	9,8 ± 0,7	0,01	7,2 ± 0,9*	0,01	0,24
LF / HF	2,1 ± 0,0*	2,3 ± 0,0*	0,01	2,7 ± 0,0*	0,01	0,01

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони; P_{1-2} , P_{1-3} , P_{2-3} – достоверность различий между группами с учетом поправки Бонферрони.

Полученные данные о преобладании симпатических влияний по временному анализу являются качественными и не могут дать количественной оценки состояния частотных спектров симпатического и парасимпатического звеньев ВНС. Эту оценку позволяет сделать только спектральный анализ ВРС.

Наиболее важными показателями спектрального анализа являются высокий спектр частот (HF), характеризующий состояние ПНС, и низкий спектр частот (LF), определяющий преимущественно состояние СНС. Выявлено, что снижение вариабельности сердечного ритма и преобладание СНС над ПНС в формировании ритма сердца в каждой из изучаемых групп осуществлялось разными механизмами.

У больных ГЭРБ более выраженное повышение спектра симпатических частот относительно умеренного повышения парасимпатических частот определило в конечном итоге симпатический преваленс и интегральное снижение ВРС. У больных НАЖБП реализовался второй механизм снижения ВРС. У больных НАЖБП спектр симпатических частот (LF) повышался меньше, чем у пациентов с ГЭРБ. Таким образом, один результат – снижение ВРС – при разных заболеваниях достигался разными механизмами. В случае больных ГЭРБ при умеренном повышении парасимпатической составляющей в формирование ритма сердца отмечалось значительное влияние симпатического звена ВНС, в случае больных НАЖБП все происходило иначе: при нормальном вкладе парасимпатических влияний снижение ВРС определялось умеренным повышением симпатического звена ВНС. У больных ГЭРБ+НАЖБП на формирование сниженной ВРС оказывают влияния оба заболевания и формируется третий вариант – малая плотность высокого спектра высоких частот (HF), характеризующая состояние ПНС, сочетается с нормальной плотностью спектра низких частот (LF), характеризующих состояние симпатического отдела ВНС.

Не исключено, что разные варианты формирования выраженного снижения ВРС в группах имеют разную патогенетическую основу. При ГЭРБ очевиден функциональный механизм с гиперамфотонией, проявляющейся

одновременно гиперсимпатикотонией и гиперпарасимпатикотонией, при НАЖБП снижение ВРС также предположительно имеет функциональную основу и связано с изолированной гиперсимпатикотонией. При сочетании ГЭРБ и НАЖБП снижение ВРС определяется снижением плотности спектра ПНС по спектральному анализу, что, вероятно, имеет морфофункциональную основу, такую как системная полинейропатия или возможное снижение плотности рецепторных полей. Пациенты со стеатозом, как при изолированном, так и сочетанном варианте болезней, имели отличные от группы здоровых значения показателей. Однако статистически значимые изменения гомеостаза регистрировались, если пациенты имели стеатогепатит как форму НАЖБП при изолированном заболевании и сочетанной патологии. При коморбидном течении (ГЭРБ+НАЖБП) в 1,8 раза чаще встречались эрозивные варианты ГЭРБ, сочетающиеся с различной патологией и гастродуоденальной зоны (гастрит, дуоденит, дуоденостаз, недостаточность привратника и пр.). Это свидетельствует о наличии усугубляющего патогенетического влияния механизмов, участвующих в формировании НАЖБП, на течение ГЭРБ и ассоциированных с ней состояний.

У пациентов, входящих в анализируемые нами группы, не было ССЗ по применяемым нами критериям включения в исследование. Можно предположить, что снижение ВРС, выявленное нами во всех группах, является прогностически неблагоприятным фактором для формирования ССЗ у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и НАЖБП.

Основные эхокардиографические показатели групп представлены в таблице 32. По состоянию аорты, линейным и объемным параметрам систолы и диастолы левого желудочка (КДО, КСО, КДР, КСР), показателям, отражающим контрактильную функцию левого желудочка (УО, ФВ), межгрупповые отличия не получены. Пациенты с сочетанием ГЭРБ+НАЖБП имели худшие показатели – они статистически значимо превышали соответствующие данные пациентов с изолированной ГЭРБ ($p = 0,01$). Также получены межгрупповые различия по размеру ЛП.

У пациентов с НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП размер левого предсердия был больше нормы (42,6 и 43,4 мм соответственно). Уровень у больных группы ГЭРБ+НАЖБП статистически значимо превышал таковой пациентов группы с изолированной ГЭРБ ($p = 0,01$). Следует отметить, что увеличение размера ЛП выше 45 мм прогностически неблагоприятно и ассоциировано с развитием мерцательной аритмии. На увеличение размера ЛП оказывает влияние гипертрофия стенок ЛЖ с развитием его диастолической дисфункции. В пользу этого предположения свидетельствует выявленная нами высокая положительная связь между размером ЛП и ИММ ЛЖ в группе с НАЖБП и группе с ГЭРБ+НАЖБП (коэффициент корреляции Пирсона 0,52 и 0,64 соответственно, $p = 0,01$).

Таблица 32 – Основные эхокардиографические параметры у пациентов групп сравнения ($M \pm \sigma$)

Показатель	Норма	1-я группа (ГЭРБ)	2-я группа (НАЖБП)	P_{1-2}	3-я группа (ГЭРБ+НАЖБП)	P_{1-3}	P_{2-3}
Левое предсердие, мм	≤ 40	$37,8 \pm 5,1$	$42,6 \pm 3,1^*$	н/д	$43,4 \pm 3,9^*$	0,01	н/д
Аорта, мм	≤ 36	$33,4 \pm 2,7$	$34,8 \pm 6,3$	н/д	$34,9 \pm 4,9$	н/д	н/д
КДР, мм	≤ 56	$48,3 \pm 7,6$	$46,0 \pm 8,3$	н/д	$51,2 \pm 7,9$	н/д	н/д
КСР, мм	≤ 37	$32,5 \pm 4,9$	$33,3 \pm 3,2$	н/д	$31,6 \pm 2,6$	н/д	н/д
КДО, мл	75–145	$110,2 \pm 16,4$	$135,4 \pm 20,2$	н/д	$128,4 \pm 15,7$	н/д	н/д
КСО, мл	35–60	$49,3 \pm 5,3$	$51,3 \pm 7,3$	н/д	$45,8 \pm 7,3$	н/д	н/д
УО, мл	60–90	$79,2 \pm 8,4$	$69,3 \pm 6,8$	н/д	$70,7 \pm 10,9$	н/д	н/д
ФВ, %	55–70	$68,6 \pm 9,5$	$60,4 \pm 7,7$	н/д	$62,8 \pm 7,5$	н/д	н/д
МЖП, мм	≤ 12	$10,4 \pm 0,9$	$12,2 \pm 1,0^*$	н/д	$13,5 \pm 0,9^*$	0,01	н/д
ЗСЛЖ, мм	≤ 12	$10,2 \pm 0,8$	$12,4 \pm 1,1^*$	н/д	$13,8 \pm 0,8^*$	0,01	н/д
ИММЛЖ, г/м: мужчины	71–94	$82,8 \pm 8,9$	$92,3 \pm 10,7^*$	н/д	$96,5 \pm 8,8^*$	0,01	н/д
женщины	62–89	$75,5 \pm 9,7$	$88,4 \pm 8,4^*$		$92,6 \pm 9,3^*$	0,01	

Примечание: * – достоверность различий сравниваемой группы со здоровыми с учетом поправки Бонферрони; P_{1-2} , P_{1-3} , P_{2-3} – достоверность различий между группами с учетом поправки Бонферрони.

4.4. Результаты оценки кардиоваскулярных рисков у пациентов с изолированным и сочетанным течением ГЭРБ и НАЖБП

Оценку кардиоваскулярных рисков у пациентов групп сравнения мы проводили по шкалам: SCORE и Фрамингемской.

Средний уровень риска сердечно-сосудистой смерти за 10-летний период по шкале SCORE в группе пациентов с ГЭРБ составил $2,0 \pm 0,3$ % и статистически значимо не отличался от значений группы контроля – $1,7 \pm 0,4$ % (Таблица 33). Данные параметры характеризуют суммарный риск ССС как средний. Максимальное влияние в группах на уровень шкалы SCORE оказал средний возраст пациентов (45,0 г. в контрольной и 46,3 г. у пациентов с ГЭРБ). Также не были получены различия по шкале SCORE при анализе структуры прогностического риска: как в контрольной группе, так и у больных с ГЭРБ доминировал низкий риск – менее 1 % ССС за 10-летний период (62,7 и 52,8 % соответственно). Средний риск ССС (1–5 %) встречался значительно реже и составил в контрольной группе 29,7 % и в группе пациентов с ГЭРБ 42,9 %. Высокий риск ССС выявлен в единичных случаях – 2 случая (6,6 %) в контрольной группе и один (3,3 %) у пациентов с ГЭРБ. Таким образом, у больных ГЭРБ, как по среднему уровню SCORE, так и по структуре риска ССС за 10-летний период, статистически значимых отличий от данных контрольной группы не получено.

Таблица 33 – Распределение пациентов по категориям риска сердечно-сосудистой смерти за 10-летний период по шкале SCORE у пациентов с ГЭРБ (абсолютная величина; %; 95 % ДИ)

Уровень риска SCORE	Контрольная группа	ГЭРБ	<i>p</i>
SCORE средние значения (%)	$1,7 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,3$	0,06
Низкий (< 1 %)	19; 62,7; 56,3–68,4	16; 52,8; 46,8–58,1	0,05
Средний (1–5 %)	9; 29,7; 26,2–32,8	13; 42,9; 37,7–45,9	0,05
Высокий и очень высокий (> 5 %)	2; 6,6; 5,3–7,5	1; 3,3; 2,9–3,6	0,07

Средний уровень риска ССС за 10-летний период по шкале SCORE в группе пациентов с НАЖБП составил $4,2 \pm 0,7$ %, что статистически значимо отличается от данных группы контроля (Таблица 34).

При этом следует отметить, что параметры в обеих группах находятся в диапазоне среднего суммарного риска ССС. Максимальное влияние на увеличение риска ССС у пациентов в группе с НАЖБП оказали уровень ОХ и возраст. Получены статистически значимые различия по структуре прогностического риска ССС по модели SCORE. Если в контрольной группе доминировал низкий риск ССС (62,7 % против 26,4 % у больных НАЖБП), то у пациентов с НАЖБП преобладал средний риск ССС (59,4 % против 29,7 % в контрольной группе) ($p = 0,04$).

Таблица 34 – Распределение пациентов по категориям риска сердечно-сосудистой смерти за 10-летний период по шкале SCORE у пациентов с НАЖБП (абсолютная величина; %; 95 % ДИ)

Уровень риска SCORE	Контрольная группа	НАЖБП	<i>p</i>
SCORE средние значения (%)	$1,7 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,7$	0,03
Низкий (< 1 %)	19; 62,7; 56,3–68,4	8; 26,4; 23,3–29,6	0,05
Средний (1–5 %)	9; 29,7; 26,2–32,8	18; 59,4; 53,7–65,6	0,04
Высокий и очень высокий (> 5 %)	2; 6,6; 5,3–7,5	4; 13,2; 11,6–14,7	н/д

Таким образом, у больных НАЖБП, в отличие от больных ГЭРБ, получены статистически значимые отличия от данных контрольной группы как по среднему уровню SCORE, так и по структуре риска ССС за 10-летний период.

Средний уровень риска сердечно-сосудистой смерти за 10-летний период по шкале SCORE в группе пациентов с ГЭРБ+НАЖБП составил

$4,8 \pm 0,8 \%$, что статистически значимо отличается от данных группы контроля – $1,7 \pm 0,4 \%$ ($p = 0,02$) (Таблица 35).

Таблица 35 – Распределение пациентов по категориям риска сердечно-сосудистой смерти за 10-летний период по шкале SCORE у пациентов с сочетанием ГЭРБ+НАЖБП (абсолютная величина; %; 95 % ДИ)

Уровень риска SCORE	Контрольная группа	ГЭРБ+НАЖБП	<i>p</i>
SCORE средние значения (%)	$1,7 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,8$	0,02
Низкий (< 1 %)	19; 62,7; 56,3–68,4	5; 16,5; 14,2–18,7	0,03
Средний (1–5 %)	9; 29,7; 26,2–32,8	19; 62,7; 54,3–71,2	0,05
Высокий и очень высокий (> 5 %)	2; 6,6; 5,3–7,5	6; 19,8; 16,7–22,7	0,05

Параметры среднего уровня риска сердечно-сосудистой смерти за 10-летний период по шкале SCORE в обеих группах находятся в диапазоне среднего суммарного риска. Максимальное влияние на увеличение риска ССС у пациентов в группе с ГЭРБ+НАЖБП оказали уровень ОХ, возраст и, в меньшей степени, уровень САД. Получены статистически значимые различия по структуре прогностического риска ССС по модели SCORE. Если в контрольной группе доминировал низкий риск ССС (62,7 % против 16,5 % у больных ГЭРБ+НАЖБП), то у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП преобладал средний риск ССС (62,7 % против 29,7 % в контрольной группе). В отличие от пациентов с изолированной НАЖБП, у больных с ГЭРБ+НАЖБП значимо представлены лица с высоким риском ССС (19,8 % у больных ГЭРБ+НАЖБП, 13,2 % у больных НАЖБП, 3,3 % у больных ГЭРБ и 6,6 % в контрольной группе) ($p = 0,02$).

Таким образом, у больных ГЭРБ+НАЖБП определяются худшие из всех групп параметры как по среднему уровню шкалы SCORE, так и по структуре риска ССС за 10-летний период с отклонением структуры

вправо в диапазон среднего и высокого риска. Следует отметить, что пациентов с очень высоким риском ССС (более 10 % за 10-летний период) в группах не было.

Фрамингемская шкала позволяет рассчитать не только сердечно-сосудистую смертность за 10-летний период, но и вероятность развития за этот же период нефатального инфаркта миокарда или инсульта. Это различие предполагает получение у одного контингента обследуемых по Фрамингемской шкале более высоких значений суммарного риска, чем суммарный риск, который мы получаем при расчете по шкале SCORE.

При сравнении суммарного индекса риска по Фрамингемской шкале (Таблица 36) в контрольной группе и у пациентов с ГЭРБ статистически значимых различий не получено ($3,2 \pm 0,53$ % в контрольной группе против $3,6 \pm 0,5$ % в группе пациентов с ГЭРБ).

Таблица 36 – Распределение пациентов по категориям риска сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда за 10-летний период по Фрамингемской шкале у пациентов с ГЭРБ (абсолютная величина; %; 95 % ДИ)

Уровень риска по Фрам. шк.	Контрольная группа	ГЭРБ	<i>p</i>
Фрамингем. шкала средние значения	$3,2 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,5$	0,06
Низкий (< 1 %)	14; 46,2; 41,1–52,3	15; 50,0; 45,2–56,8	0,07
Средний (1–5 %)	14; 46,2; 41,1–52,3	13; 42,9; 37,7–45,9	0,07
Высокий и очень высокий (> 5 %)	2; 6,6; 5,3–7,5	2; 6,6; 5,1–7,6	0,09

Суммарный риск сердечно-сосудистых событий в обеих группах характеризуется как средний. По структуре суммарного риска также не выявлено существенных межгрупповых различий. В группах в равной степени был представлен низкий риск (46,2 % в контрольной против 50 %

у больных ГЭРБ) и средний риск (46,2 % в контрольной против 42,9 % у больных ГЭРБ). Высокий и очень высокий риски встречались редко (6,6 % в каждой группе).

При сравнении суммарного индекса риска по Фрамингемской шкале в контрольной группе и у пациентов с НАЖБП (Таблица 37) выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($3,2 \pm 0,53$ % в контрольной группе против $9,1 \pm 1,3$ % в группе пациентов с НАЖБП) ($p = 0,01$).

Таблица 37 – Распределение пациентов по категориям риска сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда за 10-летний период по Фрамингемской шкале у пациентов с НАЖБП (абсолютная величина; %; 95 % ДИ)

Уровень риска по Фрам. шк.	Контрольная группа	НАЖБП	<i>p</i>
Фрамингем. шкала средние значения	$3,2 \pm 0,5$	$9,1 \pm 1,3$	0,01
Низкий (< 1 %)	14; 46,2; 41,1–52,3	6; 19,8; 16,2–23,5	0,05
Средний (1–5 %)	14; 46,2; 41,1–52,3	7; 23,1; 20,9–26,2	0,05
Высокий и очень высокий (> 5 %)	2; 6,6; 5,3–7,5	17; 56,1; 49,3–63,4	0,03

Если суммарный риск сердечно-сосудистых событий в контрольной группе характеризовался как средний, то в группе пациентов с НАЖБП на порядок выше – как высокий. По структуре суммарного риска также выявлены существенные межгрупповые различия. В контрольной группе в равной степени был представлен низкий (46,2 %) и средний риск (46,2 %), а высокий риск встречался редко (6,6 %). У пациентов с НАЖБП структура прогностического риска сердечно-сосудистых событий была значимо хуже, чем в контрольной группе и у пациентов с изолированной ГЭРБ:

относительно благоприятный низкий риск встречался всего в 19,8 %, средний риск – в 23,1 %, а высокий риск – часто – в 56,1 %.

При сравнении суммарного индекса риска по Фрамингемской шкале в контрольной группе и у пациентов с коморбидной патологией (ГЭРБ+НАЖБП) выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($3,2 \pm 0,53$ % в контрольной группе против $13,4 \pm 2,8$ % в группе пациентов с ГЭРБ+НАЖБП) ($p = 0,001$) (Таблица 38).

Таблица 38 – Распределение пациентов по категориям риска сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда за 10-летний период по Фрамингемской шкале у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП (абсолютная величина; %; 95 % ДИ)

Уровень риска по Фрам. шк.	Контрольная группа	ГЭРБ+НАЖБП	<i>p</i>
Фрамингем. шкала средние значения	$3,2 \pm 0,5$	$13,4 \pm 2,8$	0,001
Низкий (< 1 %)	14; 46,2; 41,1–52,3	3; 9,9; 8,1–12,5	0,001
Средний (1–5 %)	14; 46,2; 41,1–52,3	7; 23,1; 19,7–27,1	0,03
Высокий и очень высокий (> 5 %)	2; 6,6; 5,3–7,5	20; 66,0; 59,2–73,9	0,001

Суммарный риск сердечно-сосудистых событий в контрольной группе характеризовался как средний. В группе пациентов с ГЭРБ+НАЖБП – как очень высокий. По структуре суммарного риска также выявлены существенные межгрупповые различия. В контрольной группе низкий риск встречался в 46,2 %, средний – также в 46,2 % и высокий – редко – в 6,6 %. У пациентов с ГЭРБ+НАЖБП структура прогностического риска сердечно-сосудистых событий за 10-летний период была хуже, чем во всех альтернативных группах: низкий риск встречался всего в 9,9 %, средний риск значимо чаще – в 23,1 %, но доминировал высокий и крайне высокий риск – в 66 %. Максимальное влияние на формирование высокого риска сердечно-

сосудистых событий за 10-летний период по Фрамингемской системе в группе больных с коморбидной патологией оказали такие факторы, как уровни ОХ и ЛПВП, в меньшей степени возраст и САД.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, проведенный анализ оценки в группах суммарного риска ССС за 10-летний период по шкале SCORE и суммарного риска нефатальных сердечно-сосудистых событий за 10-летний период по Фрамингемской шкале показал, что у пациентов с изолированной ГЭРБ суммарные риски и структура рисков по обеим шкалам статистически значимо не отличаются от значений контрольной группы и находятся в диапазоне среднего риска по обеим шкалам (2,0 и 3,6 соответственно). У пациентов с НАЖБП как уровень суммарного риска сердечно-сосудистой смертности по шкале SCORE, так и уровень риска сердечно-сосудистых событий за 10-летний период по Фрамингемской шкале статистически значимо выше, чем в контрольной группе и в группе пациентов с ГЭРБ, при этом уровень сердечно-сосудистой смертности находится в диапазоне среднего уровня (4,2) а сердечно-сосудистых нефатальных событий перемещается в диапазон высокого уровня (9,1). Если данные группы пациентов с изолированной ГЭРБ статистически значимо не отличались от таковых контрольной группы по шкале SCORE и Фрамингемской шкале, то присоединение ГЭРБ к НАЖБП является прогностически неблагоприятным, поскольку повышает как суммарный риск сердечно-сосудистой смертности (4,8), так и риск развития нефатальных сердечно-сосудистых событий за 10-летний период до диапазона очень высокого риска (13,4). Худшие показатели по обеим шкалам получены в группе пациентов с сочетанной патологией ГЭРБ+НАЖБП, что предполагает наличие неблагоприятного взаимного патогенетического влияния этих заболеваний на суммарные сердечно-сосудистые риски и позволяет считать сочетание этих заболеваний коморбидной комбинацией. Из полученных результатов можно сделать

практическое заключение, что у пациентов с НАЖБП и особенно при коморбидном сочетании ГЭРБ и НАЖБП необходимо выявлять факторы риска на ранней стадии до развития кардиальной патологии и проводить своевременную их коррекцию, поскольку эти клинические ситуации ассоциированы с повышенными кардиальными рисками в ближайший 10-летний период. В первую очередь необходимо мониторировать уровень ОХ, ЛПНП, ЛПВП. В случае выявления дислипидемии показана её коррекция с применением современных гиполипидемических препаратов. Также требуется контроль уровня АД с назначением своевременной адекватной гипотензивной терапии.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ, ОЦЕНКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ И НАЖБП И ПРИ ИХ КОМОРБИДНОСТИ

5.1. Данные пятилетнего наблюдения с регистрацией сердечно-сосудистых заболеваний у лиц групп наблюдения и контроля

В первой группе пациентов с ГЭРБ в течение пяти лет было выявлено два случая дебюта АГ (6,6 %), новых случаев ИБС не было. В группе с НАЖБП за пять лет наблюдения было верифицировано четыре случая АГ (13,3 %) и два случая ИБС – в виде стабильной стенокардии, соответствовавшей 1-му и 2-му функциональному классу (6,6 %), а у одного пациента за пять лет дебютировали оба заболевания (3,3 %). В группе с сочетанной патологией (ГЭРБ+НАЖБП) за пять лет проспективного наблюдения выявлено шесть новых случаев АГ (20 %), три случая стенокардии (9,9 %) и у одного пациента – сочетание АГ и ИБС (3,3 %). В контрольной группе (относительно здоровых лиц) за пять лет наблюдения также выявлено два новых случая АГ (6,6 %), как и в группе с ГЭРБ.

Таким образом, в течение пяти лет наблюдения в группе с ГЭРБ и в контрольной группе выявлено по два новых заболевания ССС (6,6 %), в группе с изолированной НАЖБП – семь новых заболеваний ССС (23,3 %), а в группе пациентов с сочетанной патологией (ГЭРБ+НАЖБП) – 10 заболеваний ССС (33,3 %).

Сравнительный межгрупповой анализ показывает, что риск ССЗ в ближайшие пять лет у больных изолированной ГЭРБ не отличался от такового в контрольной группе. У пациентов с НАЖБП за пять лет риск возникновения одного из ССЗ (АГ, ИБС) увеличивается в 3,5 раза относительно данных контрольной группы и пациентов с ГЭРБ. Несмотря на то что пациенты с ГЭРБ не дали увеличения ССЗ, сочетание ГЭРБ с

НАЖБП статистически значимо привело к увеличению ССЗ за пять лет в пять раз относительно контрольной группы и пациентов с изолированной ГЭРБ и в 1,4 раза относительно пациентов с изолированной НАЖБП.

Результаты наглядно показывают, что при анализе отдельного влияния изучаемых нозологических форм на формирование основных ССЗ более значимое влияние имеет НАЖБП. ГЭРБ при изолированном течении не оказывает существенного влияния на формирование ССЗ, но при сочетании с НАЖБП оказывает синергетический эффект на развитие таких форм, как АГ и ИБС.

5.2. Результаты оценки сердечно-сосудистых рисков в группах через пять лет

В связи с выявленными данными, описанными выше, мы повторно оценили сердечно-сосудистые риски у пациентов в группах сравнения, включая здоровых лиц, но уже через 5-летний промежуток времени.

Анализ суммарного риска сердечно-сосудистой смертности по шкале SCORE и суммарного риска нефатальных сердечно-сосудистых событий по Фрамингемской шкале отдельно у пациентов с ГЭРБ, с НАЖБП и у больных с сочетанием ГЭРБ и НАЖБП при 5-летнем проспективном наблюдении представлен в таблице 39.

Так, за пять лет у пациентов с ГЭРБ риск по обеим шкалам незначительно увеличился, но остался в исходном диапазоне среднего риска, и изменения по обеим шкалам не были статистически значимы (Рисунок 13).

У больных НАЖБП изменения за пять лет были более статистически значимы (Рисунок 14). По шкале SCORE пациенты перешли из категории среднего риска в категорию высокого риска (был 4,2; через пять лет стал 6,7), изменения были статистически значимы. По Фрамингемской шкале пациенты с НАЖБП также перешли в более высокую категорию из высокого

риска (9,1) в очень высокий риск (11,2), но данные изменения не были статистически значимы.

Наибольшая отрицательная динамика просматривается в группе коморбидной патологии больных ГЭРБ с НАЖБП, у которых выявлены статистически значимые изменения по обеим шкалам (Рисунок 15). По шкале SCORE пациенты перешли из среднего риска (4,8) в категорию высокого риска (8,9), а по Фрамингемской шкале – остались в группе очень высокого риска, но с крайне негативной динамикой за пять лет (исходный уровень – 13,4, через пять лет – 18,6).

Таблица 39 – Суммарный риск сердечно-сосудистой смертности по шкале SCORE и суммарный риск нефатальных сердечно-сосудистых событий по Фрамингемской шкале за 10-летний период у пациентов с ГЭРБ, НАЖБП и сочетанием ГЭРБ с НАЖБП исходно и через пять лет проспективного наблюдения

Шкала	Исходные данные	Через пять лет	<i>p</i>
ГЭРБ			
Шкала SCORE (усл. ед.)	2,0 ± 0,3	2,4 ± 0,4	н/д
Фрамингемская шкала (усл. ед.)	3,6 ± 0,5	4,1 ± 0,6	н/д
НАЖБП			
Шкала SCORE (усл. ед.)	4,2 ± 0,7	6,7 ± 0,8	0,04
Фрамингемская шкала (усл. ед.)	9,1 ± 1,3	11,2 ± 1,5	н/д
ГЭРБ+НАЖБП			
Шкала SCORE (усл. ед.)	4,8 ± 0,8	8,9 ± 1,9	0,03
Фрамингемская шкала (усл. ед.)	13,4 ± 2,8	18,6 ± 2,4	0,05

Примечание: 0–1 – низкий риск; > 1–5 – средний; > 5–10 – высокий риск; > 10 – очень высокий риск.

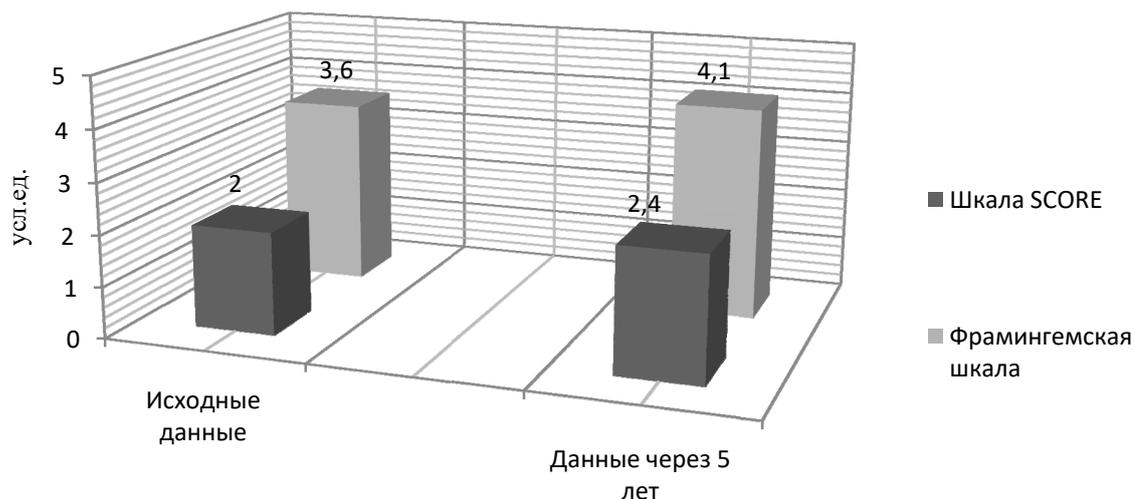


Рисунок 13 – Суммарный риск сердечно-сосудистой смертности по шкале SCORE и суммарный риск нефатальных сердечно-сосудистых событий по Фрамингемской шкале за 10-летний период у пациентов с **ГЭРБ** исходно и через пять лет проспективного наблюдения

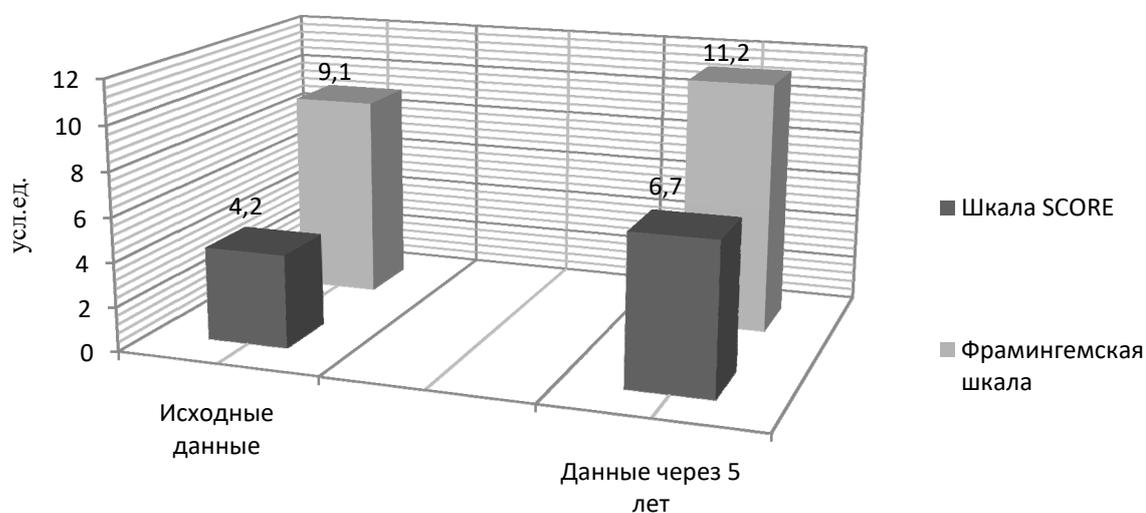


Рисунок 14 – Суммарный риск сердечно-сосудистой смертности по шкале SCORE и суммарный риск нефатальных сердечно-сосудистых событий по Фрамингемской шкале за 10-летний период у пациентов с **НАЖБП** исходно и через пять лет проспективного наблюдения

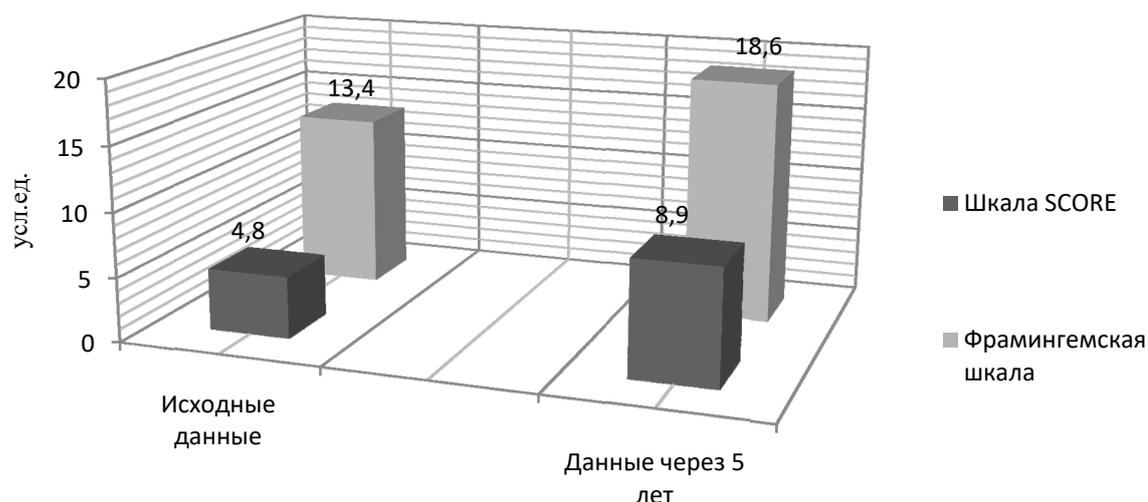


Рисунок 15 – Суммарный риск сердечно-сосудистой смертности по шкале SCORE и суммарный риск нефатальных сердечно-сосудистых событий по Фрамингемской шкале за 10-летний период у пациентов с сочетанием ГЭРБ и НАЖБП исходно и через пять лет проспективного наблюдения

5.3. Результаты математического моделирования прогнозирования АГ и ИБС в группах с изолированным и коморбидным течением ГЭРБ и НАЖБП

Динамический контроль за уровнем АД и проведение по показаниям СМ ЭКГ или СМАД или нагрузочных тестов (ВЭМ, тредмилтест) у больных ГЭРБ+НАЖБП, безусловно, помогает выявить в дебюте АГ и ИБС, но такой контроль не всегда возможен в реальной клинической практике и при применении такого подхода теряется превентивный принцип терапии.

Полученные нами данные о значимом влиянии сочетанной патологии ГЭРБ и НАЖБП на формирование АГ и ИБС в течение 5-летнего проспективного наблюдения за пациентами предопределили необходимость возможности разработки математического метода прогнозирования дебюта ведущих ССЗ именно в группе с сочетанной патологией ГЭРБ+НАЖБП.

Так, мы попытались ретроспективно просчитать возможность появления АГ и ИБС у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП задолго до клинической

манифестации этих заболеваний. Для решения этой задачи использовали дискриминантный анализ, который является одним из методов многомерного статистического анализа. Метод позволяет на основе различных характеристик объекта классифицировать его или отнести к одной из групп. Существенным отличием дискриминантного анализа от кластерного является то, что количество классификационных групп определено заранее.

К классификационным признакам, позволившим создать прогностическую формулу для расчета дебюта АГ, ИБС в ближайшие пять лет, относятся показатели, характеризующие разные системы и процессы в организме. Между этими процессами существуют тесные связи. Чтобы определить значимость этих связей, мы провели корреляционный анализ между наиболее значимыми параметрами у пациентов с сочетанной патологией (Таблица 40).

Таблица 40 – Корреляция основных изучаемых параметров у пациентов, имеющих сочетание ГЭРБ и НАЖБП

Параметр	ОТ/ ОБ	ВЖ	ИМТ	ЭЖ	СРП	ИА	ЛПНП	Инс.	НОМА	ВАР ДАДн	СИ ДАД	RM SSD	LF/ HF
ОТ/ ОБ	–	0,79	0,68	0,72	0,31	0,44	0,39	0,46	0,51	0,29	0,26	–0,37	0,43
ВЖ	0,79	–	0,55	0,88	0,27	0,38	0,35	0,51	0,56	0,33	0,25	–0,36	0,41
ИМТ	0,68	0,55	–	0,51	0,29	0,34	0,30	0,42	0,45	0,24	0,28	–0,33	0,37
ЭЖ	0,72	0,88	0,52	–	0,23	0,35	0,34	0,52	0,57	0,35	0,29	–0,38	0,44
СРП	0,31	0,27	0,29	0,23	–	0,36	0,30	0,29	0,27	0,14	0,18	–0,22	0,25
ИА	0,44	0,38	0,34	0,35	0,36	–	0,93	0,67	0,72	0,30	0,33	–0,34	0,37
ЛПНП	0,39	0,35	0,30	0,34	0,30	0,93	–	0,55	0,60	0,23	0,22	–0,27	0,35
Инс.	0,46	0,51	0,42	0,52	0,29	0,67	0,55	–	0,91	0,36	0,38	–0,41	0,44
НОМА	0,51	0,56	0,45	0,57	0,27	0,72	0,60	0,91	–	0,39	0,36	–0,37	0,40
ВАР ДАДн	0,29	0,33	0,24	0,35	0,14	0,30	0,23	0,36	0,39	–	0,69	–0,56	0,59
СИ ДАД	0,26	0,25	0,28	0,29	0,18	0,33	0,22	0,38	0,36	0,69	–	–0,51	0,46
RM SSD	–0,37	–0,36	–0,33	–0,38	–0,22	–0,34	–0,27	–0,41	–0,37	–0,56	–0,51	–	0,89
LF/ HF	0,43	0,41	0,37	0,44	0,25	0,37	0,35	0,44	0,40	0,59	0,46	0,89	–

Примечание: учитывался коэффициент корреляции Пирсона (r) при $p < 0,05$ ($r = 0,3-0,5$ слабые связи; $0,5-0,7$ – средней силы связи; $0,7$ и выше – сильные связи).

Также анализировали две группы пациентов при каждой нозологии и их сочетании: первая – больные, у которых в течение 5-летнего проспективного наблюдения дебютировало одно из ведущих ССЗ (АГ или ИБС), вторая – пациенты, у которых за пять лет наблюдения не сформировались ССЗ.

Аналізу были подвергнуты все изучавшиеся нами клинично-инструментальные характеристики больных, в результате удалось вычленить 41 показатель, который отвечал классификационным требованиям (Таблица 41).

Таблица 41 – Клинично-инструментальные характеристики больных ГЭРБ, НАЖБП и ГЭРБ с НАЖБП, являющиеся по дискриминантному анализу классификационными признаками для дебюта в ближайшие пять лет АГ и (или) ИБС

Классификационный признак	ГЭРБ Wilkslambda (30 пациентов, определено два ССЗ)	НАЖБП Wilkslambda (30 пациентов, определено семь ССЗ)	ГЭРБ+НАЖБП Wilkslambda (30 пациентов, определено 10 ССЗ)
Вес	–	0,65*	0,68*
ОТ (обхват талии)	0,49	0,54	0,59*
ОТ/ОБ (обхват талии/обхват бедер)	0,52	0,68*	0,74*
ОЖО% (общий жир в организме)	–	0,65*	0,57*
ВЖО% (висцеральный жир в организме)	0,57*	0,84*	0,79*
ИМТ (индекс массы тела)	–	0,65*	0,72*
ЭЖ (эпикардальный жир)	0,53	0,78*	0,64*
АсТ	–	0,49	0,51*
АлТ	–	0,58	0,52*
СРП	–	0,50	0,54*
ИА (индекс атерогенности)	–	0,63*	0,69*
ОХ (общий холестерин)	–	0,60*	0,65*
ТГ (триглицериды)	–	0,48	0,52*
ЛПНП (липопротеиды НП)	–	0,66*	0,72*

Классификационный признак	ГЭРБ Wilkslambda (30 пациентов, определено два ССЗ)	НАЖБП Wilkslambda (30 пациентов, определено семь ССЗ)	ГЭРБ+НАЖБП Wilkslambda (30 пациентов, определено 10 ССЗ)
ЛПВП (липопротеиды ВП)	–	0,49	0,55*
Инсулин	–	0,84*	0,91*
НОМА-IR (инсулинорезистентность)	–	0,73*	0,81*
ВАР.САДн. (вариабельность)	0,48	–	0,37*
ВАР.ДАДн. (вариабельность)	0,45	–	0,33*
ВАР.САДн. (вариабельность)	0,53*	–	0,39*
ВАР.ДАДн. (вариабельность)	0,47	–	0,40*
УП САД (утренний подъем)	0,34	–	–
УП ДАД (утренний подъем)	0,32	–	–
СУП САД (скорость УП)	0,59*	–	–
СУП ДАД (скорость УП)	0,68*	–	–
СИ САД (суточный индекс)	0,47	–	–0,37*
СИ ДАД (суточный индекс)	0,45	–	–0,43*
ЖЭ 1–3-й класс / сутки (желудочковые ЭС за сутки)	–	0,41	0,74*
ЛП (размер левого предсердия)	–	0,47	0,58*
МЖП (межжелудочковая перегородка)	–	0,42	0,57*
ЗСЛЖ (задняя стенка ЛЖ)	–	0,45	0,62*
ИММЛЖ (индекс массы миокарда)	–	0,49	0,58*
RRcp	–	–0,42*	–0,39*
SDNN	–0,54	–0,39	–0,58*
RMSSD	–0,51	–0,48*	–0,50*
PNN 50	–0,57*	–0,39	–0,60*
SDNNi	–0,31	–	–0,45*

Классификационный признак	ГЭРБ Wilkslambda (30 пациентов, определено два ССЗ)	НАЖБП Wilkslambda (30 пациентов, определено семь ССЗ)	ГЭРБ+НАЖБП Wilkslambda (30 пациентов, определено 10 ССЗ)
SDANNi	-0,44	-0,46*	-0,57*
LF CHC	0,64*	0,41	-
HF ПНС	0,32	-	-0,37*
LF / HF	0,55*	0,64*	0,77*

Примечание: * – ошибка значений Wilkslambda классификационных признаков не превышает 5 % ($p < 0,05$).

При проведении дискриминантного анализа классификационными признаками для дебюта в ближайшие пять лет АГ и (или) ИБС у пациентов с ГЭРБ являются следующие семь признаков: ВЖО% (процент висцерального жира в организме), ВАРСАДн (вариабельность систолического АД в ночной период), СУП САД (скорость утреннего повышения систолического АД), СУП ДАД (скорость утреннего повышения диастолического АД) и три параметра, свидетельствующих о снижении variability ритма сердца по спектральному и временному анализу (PNN 50, LF CHC, LF / HF).

По дискриминантному анализу классификационными признаками для дебюта в ближайшие пять лет АГ и (или) ИБС у пациентов с НАЖБП являются представленные 15 признаков: вес, ОТ/ОБ (обхват талии/обхват бедер), ОЖО% (общий жир в организме), ВЖО% (висцеральный жир в организме), ИМТ (индекс массы тела), ЭЖ (эпикардальный жир), ИА (индекс атерогенности), ОХ (общий холестерин), ЛПНП (липопротеиды НП), инсулин, НОМА-IR (инсулинорезистентность), RR_{ср}, RMSSD, SDANNi, LF / HF.

По дискриминантному анализу классификационными признаками для дебюта в ближайшие пять лет АГ и (или) ИБС у пациентов с ГЭРБ+ НАЖБП

являются 35 признаков: вес, ОТ (обхват талии), ОТ/ОБ (обхват талии/обхват бедер), ОЖО% (общий жир в организме), ВЖО% (висцеральный жир в организме), ИМТ (индекс массы тела), ЭЖ (эпикардальный жир), АсТ, АлТ, СРП, ИА (индекс атерогенности), ОХ (общий холестерин), ТГ (триглицериды), ТГ (триглицериды), ЛПНП (липопротеиды НП), ЛПВП (липопротеиды ВП), инсулин, НОМА-IR (инсулинорезистентность), VAR.САДдн. (вариабельность), VAR.ДАДдн. (вариабельность), VAR.САД н. (вариабельность), VAR.ДАДн. (вариабельность), СИ САД (суточный индекс), СИ ДАД (суточный индекс), ЖЭ 1–3-й класс / сутки (желудочковые ЭС за сутки), ЛП (размер левого предсердия), МЖП (межжел. перегородка), ЗСЛЖ (задняя стенка ЛЖ), ИММЛЖ (индекс массы ЛЖ), RR_{ср}, SDNN, RMSSD, PNN 50, SDNN_i, SDANN_i, LF CHC, HF ПНС, LF / HF.

Таким образом, если по дискриминантному анализу классификационными признаками для дебюта в ближайшие пять лет АГ и (или) ИБС у пациентов с ГЭРБ являются всего семь статистически значимых признаков, то у пациентов с НАЖБП в два раза больше – 15, а у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП в пять раз больше, чем при ГЭРБ, – 37 статистически значимых признаков.

Использование признака для классификации (прогнозирования) предусматривает наличие высокого уровня Wilkslambda (если значение Wilkslambda близко к единице, то вероятность классификационной ошибки приближается к нулю). Оптимальными считаются значения Wilkslambda выше нуля. Учитывался также уровень значимости Wilkslambda. В группе пациентов ГЭРБ+НАЖБП нами анализировались значения только с высоким уровнем значимости ($p < 0,05$) для каждого классификационного признака. В первой группе у пациентов с ГЭРБ и во второй группе у пациентов с НАЖБП подгруппы с дебютом ССЗ были малы (2 и 7 больных соответственно), что отразилось на отсутствии статистической значимости у ряда анализируемых показателей Wilkslambda в этих группах. Использовались стандартный и пошаговый методы дискриминантного анализа.

Уровень и статистическая значимость Wilkslambda позволяют отнести показатель к имеющим прогностическое значение, но не показывают направленности влияния этого признака на изучаемое явление (осложнения) и удельный вес влияния этого признака на явление. Эти задачи решаются в дискриминантном анализе при построении классификационных формул.

Поскольку все значения Wilkslambda анализируемых классификационных признаков были статистически значимы только в группе пациентов с сочетанной патологией ГЭРБ+НАЖБП, то классификационная формула, позволяющая предсказать появление ССЗ, рассчитана избирательно для группы пациентов с ГЭРБ+НАЖБП. Анализировали различные комбинации из полученных 41 классификационных признака, позволяющих предсказать появление у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП сердечно-сосудистых заболеваний. Все полученные классификационные формулы были статистически значимы. Оптимальный уровень Wilkslambda (0,77, $p = 0,0001$) получен при использовании в классификационной формуле 15 признаков, приведенных ниже.

Классификационная формула из 15 классификационных признаков для прогнозирования у больных ГЭРБ с НАЖБП появления в течение пяти лет АГ и (или) ИБС, Wilkslambda – 0,77, $p = 0,0001$:

$$P = 5,14 \cdot \text{ОТ/ОБ} + 19,05 \cdot \text{ВЖО\%} + 1,08 \cdot \text{ИМТ} + 0,452 \cdot \text{ЭЖ} + 6,17 \cdot \text{ИА} + 1,59 \cdot \text{ОХ} + \\ + 0,567 \cdot \text{ЛПНП} + 19,07 \cdot \text{инсулин} + 7,72 \cdot \text{НОМА-IR} + 0,96 \cdot \text{ЖЭ 1-3-й класс/сут} + \\ + 6,17 \cdot \text{ЗСЛЖ} + 54,28 \cdot \text{PNN 50} + 1,06 \cdot \text{LF / HF} + 0,48 \cdot \text{ВАР.ДАДн.} - 1,21 \cdot \text{СИ ДАД} - \\ - 158,83.$$

Примечание: P – классификационный (прогностический) балл, при $p > 0$ – вероятность развития ССЗ (АГ, ИБС) в течение пяти лет высока.

Несмотря на видимую громоздкость формулы, прогнозирование дебюта ССЗ у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП при возможности измерения

соответствующих параметров осуществляется с помощью компьютерной программы и не представляет большой сложности. Соответствие нового клинического случая той или иной классификационной группе определяется в дискриминантном анализе с помощью двух методов: апостериорной вероятности и расстояния Махаланобиса. Допускается отнесение классифицируемого случая к описываемой по формуле группе при значении индивидуального прогностического (классификационного) балла (P) выше нулевого уровня.

Из приведенной формулы видно, что на формирование в ближайшие годы одного из сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС) у пациентов, имеющих сочетание ГЭРБ и НАЖБП, оказывают влияние различные факторы: вес и удельный вес висцерального жира, показатели липидного обмена, инсулин и инсулинорезистентность, параметры стенок миокарда и желудочковые нарушения ритма сердца, снижение вариабельности ритма сердца и нарушение соотношения вегетативного баланса, показатели вариабельности АД и циркадного профиля АД. Прогностическое значение выявленных показателей предполагает у пациентов с сочетанной патологией (ГЭРБ+НАЖБП) комплексное обследование с включением УЗИ сердца с определением эпикардального жира, СМ АД, СМ ЭКГ с определением желудочковых НРС и ВРС, определения уровня инсулина, инсулинорезистентности, липидного спектра, импедансометрическое определение висцерального жира. Раннее выявление патологических изменений параметров, принимающих участие в формировании ССЗ, требует их коррекции до развития ССЗ. Предложенный подход имеет превентивный характер и позволит профилактировать в ряде случаев раннюю манифестацию АГ и ИБС у пациентов с ГЭРБ и НАЖБП.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время ГЭРБ и НАЖБП являются одними из самых распространенных заболеваний органов пищеварения в популяции, имеющих неоспоримую медико-экономическую и социальную значимость [19, 41, 77, 120]. Интерес к изучению особенностей их течения в настоящее время продиктован и разнообразием их клинико-патогенетических форм. Для ГЭРБ – это неэрозивная ГЭРБ и эрозивный эзофагит, имеющие различные прогностические риски по развитию коморбидности, внепищеводных проявлений и осложнений, включая пищевод Барретта и аденокарциному пищевода [6]. НАЖБП также фенотипически неоднородна. Так, принято рассматривать стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени как варианты НАЖБП [23]. При этом каждая из нозологий (ГЭРБ, НАЖБП) сегодня включена в метаболический континуум (метаболический синдром), формирующий платформу для развития у пациентов с данными заболеваниями различной степени кардиоваскулярных и кардиометаболических рисков [19, 95].

Особенности патогенетических механизмов при ГЭРБ и НАЖБП позволяют обсуждать возможность их ассоциированного течения, которое можно расценивать как коморбидность, имеющую ряд общих патогенетических механизмов развития. Это в свою очередь требует более глубокого и всестороннего анализа вопросов диагностики, терапии, профилактики и реабилитации, как это уже проведено для отдельных нозологических форм [30, 49, 51, 116].

Следует отметить, что ассоциация ГЭРБ и НАЖБП в свете разнообразия своих фенотипических вариантов, метаболических нарушений и особенностей состояния ССС до сих пор изучена недостаточно, что и послужило основанием проведения настоящего исследования.

Основная цель работы была сформулирована как изучение ведущих показателей, характеризующих метаболические изменения и особенности ССС у лиц с ГЭРБ и НАЖБП при их изолированном и сочетанном течении.

Для решения поставленной цели необходимо было решить пять основных задач, включая оценку метаболического профиля пациентов с обсуждаемыми нозологиями, оценку состояния ССС, изучение факторов кардиоваскулярных рисков, определение частоты формирования наиболее распространенных и метаболически ассоциированных заболеваний: АГ и ИБС при проспективном пятилетнем наблюдении, и провести рискметрию по шкалам SCORE и Фремингемской при сопоставлении с реальной пятилетней динамикой по состоянию ССС у пациентов, включенных в исследование.

Общий дизайн работы был построен как двухэтапное проспективное исследование: с учетом критериев включения и невключения были отобраны по 30 пациентов для групп с изолированным и ассоциированным течением ГЭРБ и НАЖБП. Группой контроля выступали 30 практически здоровых пациентов, сопоставимых по полу и возрасту. Одним из главных условий невключения в исследование было отсутствие у наблюдаемых лиц верифицированных кардиоваскулярных заболеваний.

Первый этап (*субисследование 1*) – одномоментное комплексное обследование пациентов и относительно здоровых лиц с определением антропометрических характеристик, изучением жирового обмена (общего жира, висцерального общего жира, локального висцерального эпикардального жира, липидного спектра), углеводного обмена (уровень глюкозы, иммунореактивный инсулин, показатель ИР), белкового обмена (альбумин, общий белок, СРП, ПТИ), структурно-функциональных параметров сердца, структуры НРС и проводимости, оценки показателей СМАД и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру с определением спектральных и временных характеристик вариабельности ритма сердца, клинических характеристик заболеваний у пациентов с изолированным течением ГЭРБ,

НАЖБП и при сочетании нозологий. Также на первом этапе были выделены патологические изменения, определяющие в каждой группе влияние на суммарный ССР. В группах наблюдения был проведен расчет рисов по шкале SCORE и Фрамингемской шкале.

Субисследование 1. В результате обследования пациентов групп изолированной ГЭРБ, НАЖБП и при их сочетании, при условии сравнения с группой относительно здоровых лиц, было показано, что изменения таких параметров, как вес, ИМТ, общий и висцеральный жир, эпикардиальный жир, имеют особенности в течении ГЭРБ, НАЖБП и при сочетании заболеваний.

Так, для пациентов с изолированной ГЭРБ их метаболический профиль не имел статистически значимых различий с группой здоровых лиц. Изменений в липидном профиле пациентов с изолированной ГЭРБ не было обнаружено, параметры липидограммы были в пределах нормы. Уровень СРП оказался на верхней границе нормы. Данных за ИР получено не было.

Однако при наличии эрозивной ГЭРБ был диагностирован отличный жировой антропометрический профиль, характеризующийся повышенным ИМТ, увеличением удельного веса висцерального жира и толщины эпикардиального жира при нормальном удельном весе общего жира, у каждого второго пациента было выявлено абдоминальное ожирение по величине ОТ/ОБ. В липидном спектре отмечена тенденция к формированию гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, повышению уровня ЛПНП и ЛПОНП. У 10 % пациентов была зарегистрирована ИР.

В настоящее время роль некоторых факторов в развитии ГЭРБ, в частности избыточной массы тела и ожирения, оценивается неоднозначно [99]. По данным одних авторов, симптомы ГЭРБ отмечаются независимо от значения ИМТ больных, а по другим данным – проявления ГЭРБ более выражены у больных с повышенным ИМТ и абдоминальное ожирение является фактором риска развития эрозивного РЭ [6, 30, 137]. В нашей работе получены результаты, которые позволяют считать, что на формирование

ГЭРБ практически не оказывают влияние избыточный вес (ИМТ) и удельный вес общего жира. При этом напрямую связаны с деструктивными изменениями слизистой пищевода, такие факторы, как: наличие абдоминального ожирения и высокий удельный вес висцерального жира, включая эпикардальный жир.

При изолированной НАЖБП метаболический статус пациентов характеризовался доминированием абдоминального ожирения (20 человек – 67,7 % случаев), повышением удельного веса висцерального, эпикардального жира и дислипидемией 2Б типа у каждого второго пациента в группе (48,9 и 46,6 % случаев соответственно), тенденцией к повышению СРП и наличием ИР у 1/3 пациентов данной группы. В целом полученные нами данные не противоречат мнению отечественных и зарубежных ученых, характеризующих НАЖБП как приобретенное метаболическое заболевание, ассоциированное с ИР, субклиническим воспалением, с избыточным накоплением жира и нарушениями липидного обмена в организме [28, 42, 116]. При этом отмечаемый у пациентов с НАЖБП повышенный уровень СРП и дислипидемия определяет для них высокую склонность к атеросклерозу и развитию ССЗ [86, 126].

Фенотипическая неоднородность группы НАЖБП (12 пациентов со стеатозом и 18 – со стеатогепатитом) имела и свои особенности по метаболическому профилю пациентов. Выявлено, что у лиц со стеатогепатитом в большей степени, чем у пациентов со стеатозом, представлены нарушения жирового обмена по следующим параметрам: абдоминальное диспластическое ожирение (обхват талии, коэффициент ОТ/ОБ), повышенный удельный вес общего и висцерального жира, увеличение эпикардального жира. Кроме того, имели место ИР (значение НОМА-IR) и субклинически повышенный уровень СРП у каждого второго пациента со стеатогепатитом.

В группе с сочетанием ГЭРБ + НАЖБП при сравнении с изолированной НАЖБП статистически значимых различий по метаболическим показателям

выявлено не было, но при этом основные показатели гомеостаза превышали значения группы здоровых лиц. Эти обстоятельства показывают, что при условии ГЭРБ+НАЖБП на ключевые характеристики метаболического статуса оказывают влияние в большей степени патогенетические механизмы, участвующие в формировании НАЖБП, чем ГЭРБ. Так, усугубляются нарушения жирового обмена, помимо перечисленных абдоминального ожирения, повышенного удельного веса висцерального жира и увеличения толщины эпикардального жира, которое выявлено у пациентов с ГЭРБ, отмечается дополнительное увеличение ИМТ до уровня I степени ожирения и увеличение удельного веса общего жира в массе тела. Нарушения липидного профиля у пациентов с изолированной НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП носили однонаправленный характер и в группе с сочетанной патологией определялись в первую очередь наличием ведущего для формирования представленных атерогенных нарушений заболевания – НАЖБП. Отмечено повышение уровней ОХ, ЛПНП, триглицеридов и снижение ЛПВП. Следует отметить, что показатели ОХ, ЛПНП и ТГ превышали референсные значения, в то время как уровень ЛПВП находился на нижней границе нормы. Кроме того, в группе с сочетанной патологией, по сравнению с изолированной НАЖБП, в 1,5 раза чаще выявлялись лица с повышенным СРП и ИР.

Немаловажной деталью в этом разделе работы было то, что пациенты со стеатозом, как при изолированном, так и сочетанном варианте болезней, имели отличные от группы здоровых значения показателей. Однако статистически значимые изменения гомеостаза регистрировались, если пациенты имели стеатогепатит как форму НАЖБП при изолированном заболевании и сочетанной патологии.

Именно эти метаболические нарушения могут являться аргументом, что лицам с асимптомным течением изолированной НАЖБП и пациентам с сочетанием ГЭРБ и НАЖБП целесообразен мониторинг СРП, липидного спектра, ультрасонографического состояния брахиоцефальных сосудов с определением коэффициента интима-медиа, с оценкой начальной стадии

формирования бляшек и выявления гемодинамических нарушений с решением вопроса о раннем назначении гиполипидемической терапии как профилактики клинически значимого атеросклероза и ИБС.

При коморбидном течении (ГЭРБ+НАЖБП) в 1,8 раза чаще встречались эрозивные варианты ГЭРБ, сочетающиеся с различной патологией гастродуоденальной зоны (гастрит, дуоденит, дуоденостаз, недостаточность привратника и пр.). Это свидетельствует о наличии усугубляющего патогенетического влияния механизмов, участвующих в формировании НАЖБП, на течение ГЭРБ и ассоциированных с ней состояний.

В настоящее время для пациентов с НАЖБП и ГЭРБ представлены характеристики ряда нарушений ССС [1, 4, 14, 19, 40, 65, 122, 126, 172]. Однако эти данные зачастую противоречивы и не всегда убедительны. Поэтому на первом этапе нашей работы были изучены ключевые составляющие по оценке кардиопрофиля групп наблюдения и контроля.

Все пациенты с ГЭРБ, НАЖБП, ГЭРБ+НАЖБП являлись на момент начала исследования нормотониками и статистически значимо по параметрам среднего суточного, дневного и ночного АД не отличались от лиц контрольной группы.

В то же время в каждой группе были выявлены определенные групповые особенности. Рассматривая группу ГЭРБ в целом и сравнивая показатели СМАД с группой здоровых, статистически значимых различий получено не было. Однако для лиц с эрозивной ГЭРБ характерными оказались изменения variability АД как в дневные, так и в ночные часы и значимое повышение амплитуды и скорости повышения утреннего АД.

Пациенты с НАЖБП практически по всем анализируемым параметрам СМАД не отличались от контрольной группы, но у них в структуре циркадного ритма АД значимо была представлена группа *non-dipper* (36,6 %) и отсутствовали пациенты с типом *overdipper*, а также регистрировалась тенденция к повышению среднего суточного уровня АД и величины скорости утреннего подъема АД. Для стеатогепатита при СМАД статис-

тически значимо чаще выявлялось изолированное повышение среднесуточного и дневного систолического АД.

У пациентов с ГЭРБ+НАЖБП просматривалось влияние на параметры СМАД каждого заболевания в отдельности. Высокая вариабельность АД в дневные и ночные часы определенно связана с влиянием ГЭРБ, в то время как повышение среднего суточного уровня АД, величины скорости утреннего подъема АД и конкурентное представительство в структуре циркадного профиля *non-dipper* (13 пациентов, 43,3 %) объясняется влиянием НАЖБП.

Результаты нашего исследования показывают, что у пациентов с нормальным уровнем средних суточных параметров АД могут при проведении СМАД выявляться значимые отклонения таких важных характеристик, как вариабельность АД, индексы времени АД, параметры утреннего повышения АД и параметры циркадного профиля АД. Данные изменения хорошо изучены и коррелируют с неблагоприятным прогнозом и высоким риском ССЗ [30, 65, 69]. Можно сделать практический вывод о том, что у пациентов с ГЭРБ, НАЖБП, ГЭРБ+НАЖБП даже при нормальном уровне АД целесообразно профилактически проводить СМАД.

Нарушения ритма сердца (НРС) могут протекать субклинически и выявляться только при СМ ЭКГ по Холтеру. Различные НРС имеют разное прогностическое значение для ССЗ [2, 38]. В нашей работе суправентрикулярные ЭС у пациентов с ГЭРБ встречались чаще, чем у больных НАЖБП. Анализ встречаемости ЖЭ, которые имеют большее клиническое и прогностическое значение, показал обратную картину. При ГЭРБ ЖЭ встретились всего у четверых (13,3 %), при НАЖБП – семь человек с ЖЭ (23,3 %), худшие результаты получены у пациентов с сочетанной патологией, в этой группе выявлено 11 пациентов (36,6 %) с ЖЭ. При СМ ЭКГ ЖЭ регистрировались у пациентов с НАЖБП со стеатогепатитом чаще (33 % против 11 % у пациентов со стеатозом), что ассоциировалось со значимо низкой вариабельностью ритма сердца.

Таким образом, НАЖБП в варианте стеатогепатита можно охарактеризовать как коварное заболевание, проявляющееся множественными системными изменениями, приводящими в том числе к формированию высокого СС-риска.

Известно, что снижение ВРС прогностически неблагоприятно для развития ССЗ [8, 68]. Так, снижение ВРС обнаружено у пациентов всех трех групп. Важно отметить, что один результат – снижение ВРС – достигался при разных заболеваниях разными механизмами. В случае больных ГЭРБ при умеренном повышении парасимпатической составляющей в формировании сердечного ритма отмечалось значительное повышение влияния симпатического звена ВНС. У больных с НАЖБП все происходило иначе, при нормальном вкладе парасимпатических влияний снижение ВРС определялось умеренным повышением симпатического звена ВНС. У больных ГЭРБ+НАЖБП на формирование сниженной ВРС оказывают влияния оба заболевания, и формируется третий вариант снижения ВРС, когда малая плотность высокого спектра частот (HF), характеризующая состояние ПНС, сочетается с нормальной плотностью спектра низких частот (LF), характеризующих состояние симпатического отдела ВНС.

Можно предположить, что разные варианты формирования выраженного снижения ВРС в группах имеют разную патогенетическую основу. При ГЭРБ очевиден функциональный механизм с гиперамфотонией, проявляющейся одновременно гиперсимпатикотонией и гиперпарасимпатикотонией. При НАЖБП снижение ВРС, предположительно, также имеет функциональную основу и связано с изолированной гиперсимпатикотонией. При сочетании ГЭРБ и НАЖБП снижение ВРС определяется во многом снижением плотности спектра HF (ПНС) по спектральному анализу, что, вероятно, имеет морфофункциональную основу, такую как возможная вегетативная нейропатия. Снижение ВРС, выявленное нами во всех группах, является прогностически неблагоприятным фактором для формирования у пациентов с ГЭРБ и НАЖБП ССЗ. Более того, в литературе представлены

данные о высокой корреляционной связи у пациентов различного профиля снижения ВРС с такими параметрами, как средняя суточная ЧСС, среднесуточные параметры САД и ДАД, индексы времени АД, показатели скорости утреннего подъема АД, масса миокарда левого желудочка сердца, обнаружение при СМ ЭКГ клинически значимых НРС, скорость распространения пульсовой волны по артериальной стенке, толщина интимамедиа в брахиоцефальных сосудах, ИР [52, 67, 83, 121, 135, 165].

Изучение эхокардиографических изменений сердца у пациентов с ГЭРБ, НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП также выявило ряд особенностей. Лица с изолированной ГЭРБ при всех своих клинико-эндоскопических вариантах по структурно-функциональным параметрам сердца не отличались от здоровых. У пациентов с НАЖБП была выявлена тенденция по умеренному повышению ИММ ЛЖ ($92,3 \pm 10,7$ г/м² – мужчины, $88,4 \pm 8,4$ г/м² – женщины), как у лиц с сочетанной патологией ($96,5 \pm 8,8$ г/м² – мужчины, $92,6 \pm 9,3$ г/м² – женщины). Также у пациентов с НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП размер ЛП ($42,6 \pm 3,1$ и $43,4 \pm 3,9$ мм соответственно) был больше нормы.

Можно отметить, что увеличение размера ЛП является прогностически неблагоприятным фактором и ассоциируется с развитием мерцательной аритмии [15, 19]. На увеличение размера ЛП оказывает влияние гипертрофия стенок ЛЖ с развитием диастолической дисфункции ЛЖ [19, 36]. В пользу этого предположения свидетельствует высокая положительная корреляционная связь между размером ЛП и ИММ ЛЖ в группах пациентов с НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП ($r = 0,52$ и $0,64$ соответственно, $p = 0,04$). Особенно эти изменения были представлены у лиц со стеатогепатитом – как в моноварианте течения, так и при коморбидности.

Таким образом, по результатам проведенного первого этапа исследования было показано, что пациенты с ГЭРБ, НАЖБП и, особенно, при их коморбидном течении имеют свои отличительные нарушения как по метаболическому профилю, так и по структурно-функциональному состоянию ССС по сравнению как с группой здоровых, так и при межгрупповом

сравнении. Более того, у наблюдаемых лиц без фоновой кардиологической патологии имеют место различные факторы риска ССЗ, включая показатели гомеостаза, циркадные и структурно-функциональные кардиоваскулярные нарушения.

Однако на данном этапе работы полученные результаты не позволили нам верифицировать у пациентов в группах наблюдения ни АГ, ни ИБС. Хотя достаточное количество публикаций демонстрирует сегодня, что у больных НАЖБП, так же, как и в нашем исследовании, присутствует высокая распространенность СС-факторов риска, среди которых дислипидемия (до 75,9 % случаев) и гиперхолестеринемия (68,8 %) [99]. Доказано, что для развития системного атеросклероза необходима реализация двух основных условий: нарушения в обмене липидов и нарушения со стороны интимы сосудов. По результатам проведенного нами исследования видно, что первое условие при НАЖБП реализуется за счет повышения ХС ЛПНП, снижения ХС ЛПВП и гипертриглицеридемии. Второе условие атерогенеза связано с повреждением интимы артерий, которое при НАЖБП опосредовано как изучаемыми нами факторами риска (СРП, ВРС, вариабельность АД, ИР, гипергликемия, висцеральное ожирение), так и другими факторами, значение которых отражено в литературе: окисленными липидами ЛПНП, повышением липопротеинассоциированной фосфолипазы А2, повышением уровня гомоцистеина, увеличением содержания фибриногена, дефицитом оксида азота [39, 49, 60, 129, 174]. У пациентов с НАЖБП уровень инсулина занимал положение на верхней границе нормы, у больных ГЭРБ+НАЖБП уровень инсулина значимо превышал показатели нормы. Также в обеих группах с НАЖБП выявлялся высокий уровень ИР. Имеются исследования, показавшие, что наличие НАЖБП является серьезным стимулом для прогрессирования ИР, что является значимым фактором риска формирования и прогрессирования ССЗ [43, 68, 71, 116].

Поэтому интерес в проведении рискометрии всех пациентов групп наблюдения был обоснован.

Так, завершающим фрагментом первого этапа для испытуемых групп наблюдения был анализ суммарного СС-риска по шкале SCORE и по Фрамингемской шкале. В итоге отмечено, что у пациентов с изолированной ГЭРБ, независимо от её вариантов, суммарные риски по обеим шкалам были низкими (2,0 и 3,6 соответственно по шкалам). У пациентов с НАЖБП как уровень риска смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет (SCORE), так и уровень риска нефатального инфаркта или смерти от ССЗ по Фрамингемской шкале были статистически значимо выше, чем у здоровых и пациентов с ГЭРБ, при этом средние значения по SCORE были на низком уровне (4,2) а по Фрамингемской шкале – диапазон высокого уровня (9,1). Отмечено, что сочетание ГЭРБ и НАЖБП является прогностически неблагоприятным, поскольку у лиц данной группы средний уровень рисков был 4,8 (SCORE) и 13,4 по Фрамингемской шкале. Это предполагает наличие неблагоприятного взаимного патогенетического влияния двух заболеваний на суммарные сердечно-сосудистые риски и позволяет считать данное сочетание в очередной раз коморбидным.

Полученные результаты позволяют формулировать практические рекомендации для специалистов: терапевтов, врачей общей практики, основанные на том, что для пациентов с НАЖБП и, особенно, при сочетании ГЭРБ+НАЖБП имеются все условия для повышенных кардиальных рисков в ближайший 10-летний период. А это значит, что для данной категории лиц необходимо выявлять факторы СС-риска на ранней стадии, до манифестации кардиальной патологии, и проводить своевременную коррекцию отмеченных нарушений. Так, один раз в шесть месяцев у данной когорты больных (НАЖБП и НАЖБП+ГЭРБ) следует мониторировать уровень ОХ, ЛПНП, ЛПВП. При выявлении дислипидемии показана её коррекция с применением гиполипидемических препаратов. Необходим контроль уровня АД с поведением СМАД и назначением своевременной адекватной гипотензивной терапии. И все это помимо рекомендации по изменению образа жизни и коррекции массы тела.

Второй этап (*субисследование 2*) – динамическое наблюдение за участниками групп сравнения и контроля на протяжении пяти лет с оценкой основных амбулаторно регистрируемых показателей состояния ССС и регистрация (верификация) факта дебюта ССЗ, включая АГ и/или ИБС. Наблюдение было неинтервенционное и включало телефонный опрос участников один раз в три месяца с ответами на вопросы об общем состоянии респондента, его жалобах, средних значениях уровня АД (так как всем пациентам и здоровым лицам было рекомендовано в домашних условиях вести дневник АД), об эпизодах загрудинных болей, снижении толерантности к физическим нагрузкам и по фактам обращения за медицинской помощью. Через пять лет все участники были вновь оценены по шкале SCORE и Фрамингемской шкале. Также был проведен дискриминантный анализ с определением классификационных признаков, характеризующих возможность формирования ССЗ в группах наблюдения и контроля.

Итоги (*субисследование 2*). Основными результатами проспективного наблюдения были следующие. Выбывших из исследования по причине отказа или летального исхода не было. Так, за пять лет контроля в группе пациентов с ГЭРБ и в контрольной группе (здоровые лица) было выявлено по два новых заболевания ССС (6,6 %), среди лиц с НАЖБП – семь новых заболеваний ССС (23,3 %), а среди лиц с сочетанной патологией (ГЭРБ+НАЖБП) – 10 заболеваний ССС (33,3 %).

Сравнительный межгрупповой анализ показал, что риск ССЗ в течение пяти лет наблюдения у больных изолированной ГЭРБ не отличался от такового в контрольной группе. У пациентов с НАЖБП за пять лет риск возникновения одного из ССЗ (АГ, ИБС) оказался в 3,5 раза выше относительно такового в контрольной группе ($p = 0,001$) и пациентов с ГЭРБ ($p = 0,001$). Несмотря на то что пациенты с ГЭРБ не дали увеличения ССЗ, сочетание ГЭРБ с НАЖБП статистически значимо привело к увеличению ССЗ за пять лет в пять раз относительно данных контрольной группы

($p = 0,001$) и пациентов с изолированной ГЭРБ ($p = 0,001$) и в 1,4 раза относительно пациентов с изолированной НАЖБП ($p = 0,001$).

Полученные результаты показали, что ГЭРБ при изолированном течении не оказывает существенного влияния на формирование ССЗ, тогда как НАЖБП, особенно при сочетании её с ГЭРБ, дает синергетический эффект в развитии как АГ, так и ИБС.

Интересные данные получены и при анализе суммарного риска СС-смертности по шкале SCORE и суммарного риска нефатальных СС-событий по Фрамингемской шкале отдельно у пациентов с ГЭРБ, с НАЖБП и у больных ГЭРБ+НАЖБП через пять лет наблюдения. Так, у лиц с ГЭРБ риск по шкале SCORE и по Фрамингемской шкале не имел статистической значимости различий и сохранился как низкий. У больных изолированной НАЖБП изменения были значимы по обеим шкалам. По шкале SCORE пациенты переместились из категории низкого риска (4,2) в категорию высокого (6,7), а по Фрамингемской шкале динамика была также отрицательной (с 9,1 до 11,2). Для группы ГЭРБ+НАЖБП по шкале SCORE из низкого риска (4,8) был переход до высокого (8,9), а по Фрамингемской шкале динамика была еще более негативной (от 13,4 до 18,6).

Все описанные выше факты подтверждали нашу гипотезу, сформулированную при планировании исследования: в отличие от изолированных форм ГЭРБ и НАЖБП их ассоциированное течение характеризуется более выраженными метаболическими изменениями и отклонениями ряда функциональных параметров ССС с формированием особых условий как факторов риска кардиоваскулярных событий. Патогенетической основой для этого становятся дислипидемия, избыток висцерального жира, ИР, хроническое субклиническое воспаление, вегетативно-гуморальные сдвиги, выраженность которых зависит в том числе и от сформированных фенотипов основных некардиологических заболеваний.

Безусловно, динамический контроль уровня АД и регулярное проведение СМ ЭКГ помогают выявить на ранней стадии дебют АГ и ИБС

[38, 47, 58, 69, 115], но этот подход не всегда возможен в реальной клинической практике, финансово затратен и при его применении нарушается профилактический принцип терапии.

Поэтому нами был поставлен вопрос: насколько было бы реальным, еще на 1-м этапе исследования, пять лет назад, прогнозирование развития АГ и ИБС у особенно неблагоприятной по кардиоваскулярным рискам группы ГЭРБ+НАЖБП, до развития дебюта ССЗ, с применением методов математического прогнозирования?

Так, были использованы ретроспективные данные группы ГЭРБ+НАЖБП и проведен дискриминантный многофакторный анализ для составления следующей классификационной формулы, позволяющей на практике прогнозировать появление АГ и (или) ИБС, задолго до клинической манифестации ССЗ у пациентов с ГЭРБ+НАЖБП:

$$\begin{aligned}
 P = & 5,14 \cdot \text{ОТ/ОБ} + 19,05 \cdot \text{ВЖО\%} + 1,08 \cdot \text{ИМТ} + 0,452 \cdot \text{ЭЖ} + 6,17 \cdot \text{ИА} + \\
 & + 1,59 \cdot \text{ОХ} + 0,567 \cdot \text{ЛПНП} + 19,07 \cdot \text{инсулин} + 7,72 \cdot \text{НОМА-IR} + \\
 & + 0,96 \cdot \text{ЖЭ 1–3-й класс / сут} + 6,17 \cdot \text{ЗСЛЖ} + 54,28 \cdot \text{PNN 50} + \\
 & + 1,06 \cdot \text{LF / HF} + 0,48 \cdot \text{ВАР.ДАДн.} - 1,21 \cdot \text{СИ ДАД} - 158,83.
 \end{aligned}$$

где применяются показатели:

- ОТ/ОБ (обхват талии/обхват бедер),
- ВЖО% (висцеральный жир в организме),
- ИМТ,
- ЭЖ (эпикардальный жир),
- ИА (индекс атерогенности),
- ОХ (общий холестерин),
- ЛПНП (липопротеиды НП),
- НОМА-IR (инсулинорезистентность),
- ЖЭ 1–3-й класс / сутки (желудочковые ЭС 1–3-го класса за сутки),
- ЗСЛЖ (задняя стенка левого желудочка),
- PNN (временной параметр вариабельности ритма сердца) 50

- LF / HF (соотношения частотного спектра СНС и ПНС по спектральному анализу ВРС),
- VAR.ДАДн. (вариабельность ДАД в ночные часы),
- СИ ДАД (суточный индекс ДАД).

В итоге формула характеризовалась высокой предсказательной ценностью ($Wilks\lambda - 0,77$, $p = 0,0001$) и демонстрировала, что на формирование АГ и ИБС у пациентов, имеющих сочетание ГЭРБ и НАЖБП, оказывает влияние комбинация многих факторов: ИМТ и удельный вес висцерального жира, показатели липидного обмена, инсулин и ИР, состояние миокарда ЛЖ, наличие желудочковых нарушений ритма сердца, снижение variability ритма сердца, нарушение соотношения вегетативного баланса регуляции, показатели variability АД и циркадный профиль АД.

Воспроизводимость формулы была подтверждена клиническими примерами. Это были пациенты, оцененные ретроспективно, из группы ГЭРБ+НАЖБП с развитием АГ и ИБС за 5-летний период наблюдения.

Таким образом, в работе показано, что такие заболевания, как ГЭРБ и НАЖБП, априори не являющиеся кардиологическими, характеризуются отличными от здоровых лиц кардиометаболическими нарушениями, формирующими предпосылки для развития в будущем у обсуждаемой категории лиц ССЗ. Особенно если речь идет об ассоциированном течении ГЭРБ и НАЖБП. При этом оказалось, что влияние коморбидности на СС-риски многогранно и реализуется через формирование патологических модулей в разных системах (жировой, углеводный, хронобиологический, кардиальный и др.). Влияние ГЭРБ на СС-риски минимально и выражается преимущественно в десинхронизации циркадных характеристик ССС. Роль НАЖБП в кардиоваскулярном континууме выражена в большей степени, а сочетание двух заболеваний является максимально неблагоприятным. Не менее важным является и выделение пациентов с изолированной НАЖБП и

ГЭРБ+НАЖБП с высоким СС-риском по шкале SCORE и по Фрамингемской шкале, с определяющими факторами риска для формирования кардиальной патологии, что представлено в работе. И это можно сделать еще до дебюта развития ССЗ с помощью многофакторного дискриминантного анализа (формулы, предлагаемой автором).

Все изложенное выше может быть использовано как основа для практических рекомендаций для специалистов первичного звена: врачей-терапевтов, врачей общей практики – как мероприятия, имеющие высокопрофилактическую ценность для лиц с хроническими неинфекционными, некардиологическими заболеваниями. При этом для лиц с ГЭРБ+НАЖБП, особенно в случае эрозивного эзофагита + стеатогепатит, следует рекомендовать проведения углубленного профилактического (диспансерного) обследования один раз в шесть месяцев с целью ранней диагностики кардиометаболических нарушений, которые могут быть в последующем подвергнуты немедикаментозной и медикаментозной коррекции на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума, до клинической манифестации ССЗ.

ВЫВОДЫ

1. Для изолированных форм ГЭРБ основные показатели метаболического профиля пациентов и состояние сердечно-сосудистой системы не отличаются от группы здоровых лиц за исключением эрозивной ГЭРБ с высоким удельным весом висцерального жира в 32 % случаев, абдоминальным ожирением у каждого второго пациента, повышенной вариабельностью АД с регистрацией нефатальных нарушений ритма и проводимости сердца в 13,3 % случаев.

2. При изолированной НАЖБП метаболический статус пациентов характеризуется абдоминальным ожирением в 67,7 % случаев, повышением удельного веса висцерального и эпикардального жира – в 48,9 %, дислипидемией 2Б типа – в 46,6 %, тенденцией к повышению СРП и регистрацией инсулинорезистентности у 1/3 пациентов. Значимые кардиоваскулярные нарушения были представлены преимущественно у лиц со стеатогепатитом: желудочковые экстрасистолы в 23,3 % случаев, снижение вариабельности ритма сердца, увеличение размера левого предсердия.

3. При сочетании ГЭРБ и НАЖБП на ключевые характеристики метаболического профиля и состояние сердечно-сосудистой системы в большей степени оказывают влияние патогенетические механизмы, участвующие в формировании НАЖБП, чем ГЭРБ, особенно это выражено у лиц со стеатогепатитом как при моно-, так и коморбидной НАЖБП.

4. Анализ суммарных рисков по шкале SCORE и Фрамингемской шкале показал, что у пациентов с изолированной ГЭРБ они находятся в диапазоне низкого риска по обеим шкалам (2,0 и 3,6 соответственно). У пациентов с НАЖБП риск смертности низкий (4,2), а сердечно-сосудистых нефатальных событий – высокий (9,1). Сочетание ГЭРБ и НАЖБП приводит к максимальному повышению рисков (4,8 – SCORE; 13,4 – по Фрамингемской шкале).

5. Через пять лет наблюдения у пациентов с ГЭРБ риск по шкале SCORE и по Фрамингемской шкале не изменился. У больных НАЖБП по шкале SCORE – с 4,2 (низкий риск) до 6,7 (высокий риск), по Фрамингемской шкале динамика с 9,1 до 11,2 %. Для группы ГЭРБ+НАЖБП по шкале SCORE – от низкого риска (4,8) до высокого (8,9), а по Фрамингемской шкале динамика была еще более негативной (от 13,4 до 18,6).

6. Для категории пациентов с ГЭРБ, НАЖБП и ГЭРБ+НАЖБП выявлены классификационные признаки (7, 15, 37 соответственно группам), определяющие дебют АГ и ИБС в ближайшие пять лет, включая основные характеристики метаболического и кардиоваскулярного профиля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с тем что пациенты с НАЖБП и, в большей степени, с сочетанием ГЭРБ и НАЖБП имеют повышенный уровень заболеваемости АГ и ИБС, а также высокие суммарные сердечно-сосудистые риски, для данных категорий лиц необходимо усиливать меры профилактики до манифестации кардиальной патологии.

2. Рекомендуется один раз в шесть месяцев проводить профилактическое обследование с целью выявления у них модифицируемых и немодифицируемых факторов сердечно-сосудистых заболеваний, включая оценку липидного профиля, уровня СРП и ИР, проведение СМАД и СМЭКГ по Холтеру, оценку висцерального жира по доступным методикам. Проводить оценку по шкале SCORE и суммарного риска нефатальных СС-событий по Фрамингемской шкале.

3. В случае выявления значимых отклонений в метаболическом профиле пациентов необходимо раннее проведение немедикаментозной и медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

4. Для объективизации суммарного кардиоваскулярного риска у пациентов с сочетанной патологией ГЭРБ и НАЖБП целесообразно использовать математическую прогностическую формулу, в которой при величине p (прогностический балл) > 0 вероятность сердечно-сосудистых событий является большой. Формула имеет высокую предсказательную ценность (Wilks lambda – 0,77, $p = 0,0001$).

$$\begin{aligned}
 P = & 5,14 \cdot \text{ОТ/ОБ} + 19,05 \cdot \text{ВЖО\%} + 1,08 \cdot \text{ИМТ} + 0,452 \cdot \text{ЭЖ} + \\
 & + 6,17 \cdot \text{ИА} + 1,59 \cdot \text{ОХ} + 0,567 \cdot \text{ЛПНП} + 19,07 \cdot \text{инсулин} + \\
 & + 7,72 \cdot \text{НОМА-IR} + 0,96 \cdot \text{ЖЭ 1–3-й класс / сут} + 6,17 \cdot \text{ЗСЛЖ} + \\
 & + 54,28 \cdot \text{PNN 50} + 1,06 \cdot \text{LF / HF} + 0,48 \cdot \text{ВАР.ДАДн.} - \\
 & - 1,21 \cdot \text{СИ ДАД} - 158,83.
 \end{aligned}$$

где применялись следующие показатели:

- ОТ/ОБ – обхват талии/обхват бедер;
- ВЖО% – висцеральный жир в организме;
- ИМТ;
- ЭЖ – эпикардальный жир;
- ИА – индекс атерогенности;
- ОХ – общий холестерин;
- ЛПНП – липопротеиды НП;
- НОМА-IR – инсулинорезистентность;
- ЖЭ 1–3-й класс / сут (желудочковые ЭС 1–3-го класса за сутки);
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка;
- PNN – временной параметр variability ритма сердца 50;
- LF / HF – соотношения частотного спектра СНС и ПНС по спектральному анализу ВРС;
- VAR.ДАДн. – variability ДАД в ночные часы;
- СИ ДАД – суточный индекс ДАД.

5. Усугубляющими факторами, влияющими на течение коморбидности ГЭРБ и НАЖБП с учетом кардиоваскулярных рисков, являются стеатогепатит и эрозивные формы ГЭРБ. В связи с этим для улучшения прогнозов как по заболеваниям системы пищеварения, так и для профилактики сердечно-сосудистых нарушений необходима своевременная и эффективная терапия основных некардиологических заболеваний.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Актуальность изучаемой темы будет сохраняться на протяжении еще нескольких лет, так как и ГЭРБ и НАЖБП относятся к болезням цивилизации, ассоциированными с эпидемией ожирения, прогрессирующей сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. При этом малоизученным остается вопрос о ГЭРБ и НАЖБП без ожирения, как и в целом «парадокс ожирения», – как метаболически и клинически неоднородного заболевания. Современным является и направление изучения роли кишечной микробиоты, синдрома повышенной проницаемости кишечной стенки в развитии не только болезней органов системы пищеварения, но и иной патологии внутренних органов, включая сердечно-сосудистые заболевания. И в связи с этими обстоятельствами диагностический алгоритм комплексного обследования больных с коморбидной патологией, математическое моделирование прогнозов, рискометрия кардиоваскулярных событий, представленных в диссертации, могут быть основой для расширения объема выборки пациентов, выделения наиболее важных и перспективных лабораторно-инструментальных методов диагностики, направленных на расширение представлений об одной из распространенных клинических коморбидностей: ГЭРБ и НАЖБП, включая их фенотипическую неоднородность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, О.П. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца – существует ли синдром взаимногоотягощения? / О.П. Алексеева, Д.В. Пикулев // РЖГГК. – 2019. – Т. 29, № 4. – С. 66–73.
2. Анализ вариабельности сердечного ритма у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Л.М. Мосина, В.В. Столярова, М.В. Есина, Л.В. Чегодаева, А.Е. Гераськин, Ю.В. Титойкина // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2, № 20 (357). – С. 33–36.
3. Анализ способов лечения неалкогольной жировой болезни печени: фокус на инновации / Л.В. Тарасова, Ю.В. Цыганова, Е.И. Бусалаева, О.Л. Арямкина // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 37–41.
4. Антропова, О.Н. Фибрилляция предсердий и гастроэзофагеальная болезнь: механизмы взаимосвязи, подходы к лечению / О.Н. Антропова, Н.В. Пырикова, И.В. Осипова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 7. – С. 103–109.
5. Аффифи, Ф. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ: пер с англ.: монография / Ф. Аффифи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. – 488 с.
6. Бондаренко, Е.Ю. Клинико-эндоскопические и морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением: дис. канд. мед. наук / Е.Ю. Бондаренко. – М., 2010. – 100 с.
7. Быкова, Г.А. Особенности функции внешнего дыхания и состояния эндотелия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Г.А. Быкова, О.В. Хлынова, А.В. Туев // Здоровье семьи – 21 век. – 2018. – № 1 (1). – С. 16–24.
8. Вариабельность ритма сердца у пациентов с ассоциативным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и артериальной гипертензией / А.В. Туев, Е.А. Китаева, О.В. Хлынова, Л.М. Василец, В.В. Вустина //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 6 (130). – С. 9–13.

9. Вахрушев, Я.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и энтеральная недостаточность: коморбидность их развития / Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова, А.П. Лукашевич // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 12. – С. 84–89.

10. Влияние инфекции *helicobacter pylori* на течение неалкогольной жировой болезни печени / Л.Б. Лазебник, Л.В. Тарасова, Е.А. Комарова, Е.И. Бусалаева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 12 (172). – С. 90–94.

11. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.О. Шархун, Т.И. Ушакова, Е.А. Трубино // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 264–274.

12. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов [и др.] // Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. – М., 2014. – 23 с.

13. Гепатопротективная терапия жировой болезни печени неалкогольного и алкогольного генеза / Л.И. Буторова, М.А. Калашникова, Н.Г. Крайникова, М.А. Осадчук, Т.Э. Плавник, Г.М. Токмулина // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 34. – С. 12–21.

14. Гриднев, А.Е. Оксид азота при изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и при ее сочетании с гипертонической болезнью / А.Е. Гриднев // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, № 3–2 (51). – С. 104–110.

15. Губергриц, Н.Б. Современные подходы к лечению сочетания неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний / Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева // Современная гастроэнтерология. – 2019. – № 3 (107). – С. 41–49.

16. Дефицит витамина D у больных сердечной недостаточностью / Л.Т. Пименов, К.Е. Фомина, А.Ш. Исмагилова, Т.Ф. Газизова, А.А. Валинуров // Труды Ижевской государственной медицинской академии: сборник научных статей / Ижевская государственная медицинская академия. – Ижевск, 2019. – С. 128–130.
17. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: пособие для врачей / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, А.С. Трухманов [и др.]. – М., 2005. – 30 с.
18. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита у детей / Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, Е.В. Павловская, А.И. Зубович, М.Э. Багаева, Е.Н. Кутырева // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14, № 4. – С. 23–30.
19. Драпкина, О.М. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 4. – С. 424–429.
20. Драпкина, О.М. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов с метаболическим синдромом / О.М. Драпкина // Фарматека. – 2010. – № 8. – С. 39–44.
21. Драпкина, О.М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) / О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24 (4). – С. 32–38.
22. Звенигородская, Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: мишени метаболического тандема / Л.А. Звенигородская, М.В. Шинкин // Consilium medicum. – 2015. – № 6. – С. 31–41.
23. Ивашкин, В.Т. Российское общество по изучению печени. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей / В.Т. Ивашкин. – М., 2015. – 38 с.

24. Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с синдромом портальной гипертензии / Е.Р. Олевская, А.И. Долгушина, А.Н. Тарасов, О.В. Науменко, Т.Н. Шамаева, Ю.И. Клепинина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 10 (158). – С. 52–56.

25. Исаков В.И. НЭРБ и ЭРБ: две стороны одной медали? // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 166–168.

26. Ишемическая болезнь сердца и кислотозависимые заболевания: избранные вопросы коморбидности / О.В. Хлынова, А.В. Туев, Л.М. Василец, С.А. Наумов, Е.А. Шишкина, Г.Н. Спасенков // Дневник казанской медицинской школы. – 2018. – № 2 (20). – С. 108–111.

27. Калугин, А.А. Взаимосвязь фенотипа окислительного метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонной помпы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.А. Калугин, А.А. Степченко // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 31–36.

28. Клинико-лабораторные констелляции неалкогольной жировой болезни печени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: возможности скрининга стеатогепатоза и стеатогепатита на основании выявления гипераммониемии в амбулаторной практике / В.В. Горбань, Н.В. Корочанская, Е.В. Горбань, С.Н. Серикова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 6 (166). – С. 105–112.

29. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при циррозе печени / Т.В. Савельева, Л.Т. Пименов, С.В. Эшмаков, А.В. Ежов, Д.С. Вахрушев // Труды Ижевской государственной медицинской академии: сборник научных статей. – Ижевск, 2018. – С. 64–65.

30. Кокаровцева, Л.В. Особенности течения артериальной гипертензии, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: автореф. дис... канд. мед. наук / Л.В. Кокаровцева. – Пермь, 2009. – 22 с.

31. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин, Н.В. Захарова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5–56.
32. Коморбидная патология: ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / А.О. Юсупова, М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 293–301.
33. Коморбидные состояния у пациентов с сахарным диабетом 2 типа эндокринного отделения МБУЗ ГКБ № 9 / Е.Д. Власова, К.В. Добрынина, К.В. Платонова, И.Ю. Пономарева // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2017. – Т. 2, № 3 (18). – С. 66–71.
34. Кролевец, Т.С. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени / Т.С. Кролевец, М.А. Ливзан // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 7 (155). – С. 43–51.
35. Кувайскова, Ю.Е. Статистические методы прогнозирования: учебное пособие / Ю.Е. Кувайскова, В.Н. Клячкин. – Ульяновск: УЛГТУ, 2019. – 197 с.
36. Лю, К.М. Коморбидное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени как фактор риска возникновения кардиальной патологии / К.М. Лю // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 1. – С. 100–106.
37. Ляпина, М.В. Интестинальные механизмы в генезе метаболического синдрома / М.В. Ляпина, Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 21, № 1 (101). – С. 53–60.
38. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – М.: Медпрактика – М, 2008. – 456 с.
39. Масленников, Р.В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота / Р.В. Масленников, Ю.В. Евсютина //

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 4. – С. 84–90.

40. Механизмы формирования коморбидности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца / Г.Д. Фадеенко, А.А. Несен, Е.О. Крахмалова, Е.В. Измайлова // Современная гастроэнтерология. – 2018. – № 3 (101). – С. 7–13.

41. Многоцентровое исследование распространенности ГЭРБ у пациентов поликлиник в России / Д.С. Бордин, Р.А. Абдулхаков, М.Ф. Осипенко, О.И. Березина, А.В. Соловьева, С.Р. Абдулхаков, Н.П. Кириленко, М.А. Бутов, М.А. Ливзан, Д.Д. Сафина, И.М. Алиева, Э.Р. Валитова, Ю.В. Эмбютниекс // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 78а–78.

42. Неалкогольная жировая болезнь печени в коморбидности / А.Ю. Биек, Р.М. Сулейменова, Р.Р. Алимова, А.Р. Бессонова, О.Л. Арямкина // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере: сборник статей IV Всероссийской научно-практической конференции. – Сургут, 2019. – С. 36–40.

43. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.М. Елисеев, Р.Р. Гумеров // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 132, № 1. – С. 30–36.

44. Неалкогольная жировая болезнь печени: особенности метаболических изменений на разных этапах развития болезни / Ю.М. Степанов, Н.В. Недзвецкая, В.Б. Ягмур, И.А. Кленина // Гастроэнтерология. – 2018. – Т. 52, № 1. – С. 13–18.

45. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? / Е.Е. Мишина, А.Ю. Майоров, П.О. Богомоллов [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 5. – С. 335–343.

46. Неинвазивный мониторинг фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: клинический случай / И.Л. Кляритская,

Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди, Е.И. Григоренко // Крымский терапевтический журнал. – 2018. – № 3. – С. 64–68.

47. Нестерова, Е.А. Основы электрокардиографии. Нормальная ЭКГ / Е.А. Нестерова // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – Т. 2, № 9. – С. 77–85.

48. Николаев, Д.В. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека / Д.В. Николаев, С.П. Щелькалина. – М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. – 152 с.

49. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от наличия и тяжести мезентериального атеросклероза / А.С. Кузнецова, А.И. Долгушина, В.В. Владимирский, А.Р. Молчанова // Сердечная недостаточность: материалы конгресса Общества специалистов по сердечной недостаточности. – Пермь, 2018. – С. 40.

50. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с метаболическим синдромом / Ю.П. Успенский, Ю.В. Петренко, З.Х. Гулунов, Н.Л. Шапорова, Ю.А. Фоминых // Медицина: теория и практика. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 14–20.

51. Особенности фармакотерапии ишемической болезни сердца на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста / Н.А. Мырзабаева, С.Г. Садыкова, Г.Р. Адилжан, Г.М. Гуламова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 243–246.

52. Оценка дисфункции висцерального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и неалкогольной жировой болезнью печени / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.А. Косивцова, А.И. Мартынов // XIII Национальный конгресс терапевтов, посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского: сборник тезисов. – Волгоград, 2018. – С. 128–129.

53. Оценка метаболома сыворотки крови – перспективный метод диагностики неалкогольной жировой болезни печени у мужчин / М.П. Абадиева,

И.Г. Бакулин, С.И. Ситкин, Т.Я. Вахитов, Е.В. Демьянова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 5–14.

54. Патогенетическая роль висцеральной жировой ткани в развитии неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом / Г.Д. Фадеев, И.Э. Кушнир, В.М. Чернова, Т.А. Соломенцева, Я.В. Никифорова // Современная гастроэнтерология. – 2018. – № 3 (101). – С. 29–36.

55. Перспективы использования методов машинного обучения для предсказания сердечно-сосудистых заболеваний / А.В. Гусев, Д.В. Гаврилов, И.Н. Корсаков, Л.М. Серова, Р.Э. Новицкий, Т.Ю. Кузнецова // Врач и информационные технологии. – 2019. – № 3. – С. 41–47.

56. Рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, Ч.С. Маевская, И.Н. Павлов, Е.Н. Тихонов, Ю.О. Драпкина [и др.]. – М., 2016.

57. Селивёрстов, П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике / П.В. Селивёрстов // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1. – С. 19–26.

58. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 8–158.

59. Серов, И.С. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / И.С. Серов, И.И. Блохина, В.Н. Шагина // Молодой ученый. – 2019. – № 37 (275). – С. 112–114.

60. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени / Л.Б. Лазебник, В.Г. Радченко, С.Н. Джадхав, С.И. Ситкин, П.В. Селиверстов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 5 (165). – С. 29–41.

61. Соломенцева, Т.А. Малоинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени: какие возможности есть у нас сегодня / Т.А. Соломенцева // Современная гастроэнтерология. – 2019. – № 4 (108). – С. 100–105.
62. Сравнительный анализ спектра желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни / Я.М. Вахрушев, А.П. Лукашевич, И.А. Пенкина, Е.В. Сучкова // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 2. – С. 48–51.
63. Стахеев, С.А. Современное состояние проблемы неалкогольной жировой болезни печени / С.А. Стахеев // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37, № 1. – С. 259–264.
64. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические вопросы. Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ [Электронный ресурс] / А.Н. Рогоза, В.П. Никольский, Е.В. Ощепкова, О.Н. Епифанова, Н.К. Рунихина, В.В. Дмитриев. – М. – С. 38. – URL: <https://docviewer.yandex.ru/view/77585957> (дата обращения: 15.10.2020).
65. Суточный профиль артериального давления у пациентов с ассоциированным течением артериальной гипертензии и кислотозависимых заболеваний / О.В. Хлынова, А.В. Туев, Е.А. Шишкина, Г.Н. Спасенков, Т.Р. Калашникова, С.А. Наумов // Дневник казанской медицинской школы. – 2017. – № 4 (18). – С. 43–48.
66. Терапия эрозивного эзофагита, формируемого «смешанным» рефлюккатом, у пациентов с ИБС / О.Н. Минушкин, А.Г. Шулешова, К.А. Бондарева, Д.В. Данилов // Мед совет. – 2018. – Т. 14. – С. 73–77.
67. Тихонов, П.П. Особенности регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных артериальной гипертензией с нарушением суточного профиля артериального давления / П.П. Тихонов, Л.А. Соколова // Вестник аритмологии. – 2005. – № 40. – С. 50–54.
68. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных неалкогольной жировой болезнью печени при полиморбидности / Е.В. Сев-

стьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 74–79.

69. Хлынова, О.В. Практическая значимость оценки суточного профиля артериального давления у лиц с артериальной гипертензией в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями / О.В. Хлынова, Е.А. Шишкина, А.В. Туев // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 3. – С. 21–24.

70. Хлынова, О.В. Факторы кардиоваскулярного риска при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирении / О.В. Хлынова, А.В. Туев // Здоровье семьи – 21 век. – 2018. – № 1 (1). – С. 85–93.

71. Худайкулова, Ф.Х. Частота встречаемости неалкогольной жировой болезни печени у больных с ишемической болезнью сердца, проживающих в зоне Приаралья / Ф.Х. Худайкулова // Вестник науки и образования. – 2020. – № 2–2 (80). – С. 109–112.

72. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 416 с.

73. Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Я.А. Краснер, М.Ф. Осипенко, Е.Ю. Валуйских, М.В. Резакова, К.А. Бабич // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – № 3. – С. 63–73.

74. Черкащенко, Н.А. Особенности течения желчнокаменной болезни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Н.А. Черкащенко, М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 2. – С. 48–54.

75. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по лечению больных хронической обструктивной болезнью легких. – М.: ООО «КолорИтСтудио», 2002. – 64 с.

76. Шелудько, В.С. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ): метод. рекомендации / В.С. Шелудько, Г.И. Девяткова;

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. – 3-е изд., исправл. и доп. – Пермь, 2016. – 80 с.

77. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современное состояние проблемы / А.А. Жилина, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина, Е.А. Томина, Е.Б. Жигжитова, Е.Е. Устинова // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 3 (117). – С. 5–9.

78. A prospective study of long-term outcomes in female patients with nonalcoholic steatohepatitis using age- and body mass index-matched cohorts / H. Hashizume, K. Sato, Y. Yamazaki [et al.] // Acta Med Okayama. – 2013. – Vol. 67. – P. 45–53.

79. A Study of Endothelial Dysfunction in Patients of Non- AlcoholicFatty LiverDisease / V. Shukla, J. Fatima, S. Chaudhary, M. Ali, I. Mishra // J Assoc Physicians India. – 2017. – № 65 (9). – P. 18–22.

80. AKR1D1 is a novel regulator of metabolic phenotype in human hepatocytes and is dysregulated in non-alcoholic fatty liver disease / N. Nikolaou, L.L. Gathercole, L. Marchand, S. Althari, N.J. Dempster, C.J. Green, M. van de Bunt, C. McNeil, A. Arvaniti, B.A. Hughes, B. Sgromo, R.S. Gillies, H.U. Marschall, T.M. Penning, J. Ryan, W. Arlt, L. Hodson, J.W. Tomlinson // Metabolism. – 2019. – № 99. – P. 67–80. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.153947

81. AKR1D1 regulates glucocorticoid availability and glucocorticoid receptor activation in human hepatoma cells / N. Nikolaou, L.L. Gathercole, L. Kirkwood, J.E. Dunford, B.A. Hughes, L.C. Gilligan [et al.] // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2019. – № 189. – P. 218–227. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.02.002

82. Association between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / L. Xu, Y. Zhang, J. Xie, Y. Liu, L. Xu // Rev Esp Enferm Dig. – 2019. – № 111 (11). – P. 874–879. DOI: 10.17235/reed.2019.5389/2017

83. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incidentmyocardial infarction in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study / A.A. Mahabadi, M.H. Berg, N. Lehmann [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – P. 1388–1395.

84. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / S. Wu, F. Wu, Y. Ding, J. Hou, J. Bi, Z. Zhang // *Sci. Rep.* – 2016. – Sept. DOI: 10.1038/srep33386
85. Associations between reflux esophagitis and the progression of coronary artery calcification: A cohort study / Y.W. Min, B.G. Song, H.S. Kim, K. Kim, H. Lee, B-H. Min [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 (10). – P. e0184996.
86. Atrial fibrillation and sympathovagal balance in patients with gastroesophageal reflux disease / M. Floria, O. Bărboi, M. Grecu, C. Cijevschi Prelipcean, G. Balan, V.L. Drug // *Turk J Gastroenterol.* – 2017. – № 28 (2). – P. 88–93. DOI: 10.5152/tjg.2017.16540
87. Bariatric surgery improves histological features of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis / A.A. Taitano, M. Markow, J.E. Finan [et al.] // *J Gastrointest Surg.* – 2015. – № 19. – P. 429–437.
88. Benedict, M. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review / M. Benedict, X. Zhang // *World J Hepatol.* – 2017. – Vol. 9 (16). – P. 715–732.
89. Bile acids and dysbiosis in non-alcoholic fatty liver disease / M. Mouzaki, A.Y. Wang, R. Bandsma, E.M. Comelli, B.M. Arendt, L. Zhang // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11 (5).
90. Body Composition Monitor BF 508: руководство по эксплуатации прибора. – OMRONHEALTHCARECo, LTD., 2008.
91. Butterworth, R.F. L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Sarcopenia in Chronic Liver Disease: The Taming of a Vicious Cycle / R.F. Butterworth // *Can J Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – April. DOI: 10.1155/2019/8182195
92. Buzzetti, E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / E. Buzzetti, M. Pinzani, E. Tsochatzis // *Metabolism.* – 2016. – Vol. 65 (8). – P. 1038–1048.
93. Byrne, C.D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease / C.D. Byrne // *Proc Nutr Soc.* – 2013. – Vol. 72. – P. 412–419.

94. Caballeria, L. The fatty liver epidemic: An analysis from the primary care / L. Caballeria, P. Torán // *Aten Primaria*. – 2019. – Vol. 51, № 9. – P. 525–526. DOI: 10.1016/j.aprim.2019.09.002
95. Camilleri, M. Gastrointestinal Complications of Obesity / M. Camilleri, H. Malhi, A. Acosta // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152, № 7. – P. 1656–1670. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.052
96. Central respiratory chemosensitivity and cerebrovascular CO₂ reactivity: a rebreathing demonstration illustrating integrative human physiology / C.M. MacKay, R.J. Skow, M.M. Tymko, L.M. Boulet, M.H. Davenport, C.D. Steinback, P.N. Ainslie, C.C. Lemieux, T.A. Day // *Adv Physiol Educ*. – 2016. – № 40 (1). – P. 79–92.
97. Chen, C.H. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis / C.H. Chen, C.L. Lin, C.H. Kao // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – June. DOI: 10.1097/MD.0000000000004089
98. Childhood Obesity: A Risk Factor for Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Adolescence / V.C. Benítez, G. Alberti, R. Uauy, A. Pereira, C. García, F. de Barbieri, C. Corvalán, J.L. Santos, V. Mericq, L. Villarroel, J.C. Gana // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2019. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002523
99. Chou, T.C. New mechanisms of antiplatelet activity of nifedipine, an L-type calcium channel blocker / T.C. Chou // *Biomedicine (Taipei)*. – 2014. – № 4. – P. 24.
100. Clarrett, D.M. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) / D.M. Clarrett, C. Hachem // *Mo Med*. – 2018. – № 115 (3). – P. 214–218.
101. Clinical outcomes of non-alcoholic fatty liver disease: Polish-case control study / R. Kempieński, A. Łukawska, F. Krzyżanowski, D. Ślósarz, E. Poniewierka // *Adv Clin Exp Med*. – 2019. – № 12. – P. 1615–1620. DOI: 10.17219/acem/106173
102. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis / S. Leoni, F. Tovoli,

L. Napoli, I. Serio, S. Ferri, L. Bolondi // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24 (30). – P. 3361–3373. DOI: 10.3748/wjg.v24.i30.3361

103. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care / R. Jones, O. Junghard, J. Dent [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1030–1038.

104. Dual-5 α -reductase inhibition promotes hepatic lipid accumulation in man / J.M. Hazlehurst, A.I. Oprescu, N. Nikolaou, R. Di Guida, A.E.K. Grinbergs, N.P. Davies // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – № 101 (1). – P. 103–113.

105. Duodenal Niemann-Pick C1-like 1 expression was negatively correlated with liver X receptor expression in nonalcoholic fatty liver disease / S.B. Ahn, D.W. Jun, K. Jang, B.H. Lee, K.J. Shin // *Korean J Intern Med.* – 2019. – № 34 (4). – P. 777–784. DOI: 10.3904/kjim.2017.100

106. Dysregulation of Δ (4)-3-oxosteroid 5 β -reductase in diabetic patients: Implications and mechanisms / L. Valanejad, M. Ghareeb, S. Shiffka, C. Nadolny, Y. Chen, L. Guo, R. Verma, S. You, F. Akhlaghi, R. Deng // *Mol Cell Endocrinol.* – 2018. – № 470. – P. 127–141. DOI: 10.1016/j.mce.2017.10.005

107. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / G. Marchesini, C.P. Day, J.F. Dufour [et al.]; European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 64 (6). – P. 1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004

108. Enoxaparin reduces hepatic vascular resistance and portal pressure in cirrhotic rats / F. Cerini, M. Vilaseca, E. Lafoz, O. García-Irigoyen, H. García-Calderó, D.M. Tripathi, M. Avila, J.C. Reverter, J. Bosch, J. Gracia-Sancho [et al.] // *J Hepatol.* – 2016. – № 64. – P. 834–842.

109. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects / G. Iacobellis, G. Barbarini, C. Letizia, G. Barbaro // *Obesity (Silver Spring).* – 2014. – № 22. – P. 332–336. DOI: 10.1002/oby.20624

110. Evaluation of the Effect Derived from Silybin with Vitamin D and Vitamin E Administration on Clinical, Metabolic, Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress Parameters, and Serological Worsening Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients / A. Federico, M. Dallio, M. Masarone, A.G. Gravina, R. Di Sarno, C. Tuccillo, V. Cossiga, S. Lama, P. Stiuso, F. Morisco, M. Persico, C. Loguercio // *Oxid Med Cell Longev.* – 2019. – DOI: 10.1155/2019/8742075

111. Fargion, S. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art / S. Fargion, M. Porzio, A.L. Fracanzani // *World J Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 20. – P. 13306–13324.

112. Fat Accumulation, Liver Fibrosis, and Metabolic Abnormalities in Chinese Patients with Moderate / Severe Versus Mild Hepatic Steatosis / W. Zhang, R. Huang, Y. Wang, H. Rao, L. Wei, G.L., Su A.S. Lok // *Hepatol Commun.* – 2019. – № 3 (12). – P. 1585–1597. DOI: 10.1002/hep4.1435

113. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients with Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study / E. Vilar-Gomez, L. Calzadilla-Bertot, V. Wai-Sun Wong, M. Castellanos, R. Aller-de la Fuente [et al.] // *Gastroenterology.* – 2018. – № 155 (2). – P. 443–457. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.034

114. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up / M. Ekstedt, H. Hagström, P. Nasr, M. Fredrikson, P. Stål, S. Kechagias // *Hepatology.* – 2015. – Vol. 61, № 5. – P. 1547–1554.

115. François Mach // *European Heart Journal.* – 2019. – № 00. – P. 1–78. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455

116. Francque, S.M. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications / S.M. Francque, D. van der Graaff, W.J. Kwanten // *J Hepatol.* – 2016 – № 65 (2). – P. 425–443. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.005.

117. Fujiwara, Y. Gastroesophageal reflux disease and sleep disturbances / Y. Fujiwara, R. Fass // *J Gastroenterol.* – 2012. – № 47. – P. 760–769.

118. Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and the risk of nonalcoholic fatty liver disease and histological disease severity / S. Sookoian, G.O. Castaño, R. Scian, P. Mallardi, T. Fernández Gianotti, A.L. Burgueño, J. San Martino, C.J. Pirola // *Hepatology*. – 2015. – № 61. – P. 515–525.
119. GERD is a protective risk factor for hypertension / G. Sarnelli, A. Santonicola, R. D’Aniello [et al.] // *Abstracts of the 18th National Congress of Digestive Diseases. Dig Liver Dis*. – 2012. – № 44. – P. 219.
120. Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis / Z. Younossi, F. Tacke, M. Arrese, B.C. Sharma, I. Mostafa, E. Bugianesi [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – June. DOI: 10.1002/hep.30251
121. Griffiths, W.J. Oxysterols as lipid mediators: Their biosynthetic genes, enzymes and metabolites / W.J. Griffiths, Y. Wang // *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. – 2020. – Vol. 147. – P. 106381. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2019.106381
122. Hammoutene, A. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease / A. Hammoutene, P.E. Rautou // *J Hepatol*. – 2019. – № 70 (6). – P. 1278–1291. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.012
123. Health-related quality of life in gastroesophageal reflux patients with noncardiac chest pain: Emphasis on the role of psychological distress / L. Zhang, L. Tu, J. Chen, J. Song, T. Bai, X.L. Xiang, R.Y. Wang, X.H. Hou // *World J Gastroenterol*. – 2017. – № 23 (1). – P. 127–134. DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.127
124. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index / D. Gallagher, S.B. Heymsfield, M. Heo [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2000. – Vol. 72. – P. 694–701.
125. Improved control of hypertension following laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease / Z. Hu, M. Chen, J. Wu, Q. Song, C. Yan, X. Du, Z. Wang // *Front Med*. – 2017. – № 11 (1). – P. 68–73. DOI: 10.1007/s11684-016-0490-7
126. Increased risk for development of coronary artery calcification in subjects with non-alcoholic fatty liver disease and systemic inflammation / J. Kim, D.Y. Lee, S.E. Park [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12 (7). – P. e0180118.

127. Increased severity of liver fat content and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease correlate with epicardial fat volume in type 2 diabetes: A prospective study / S.S. Brouha, P. Nguyen, R. Bettencourt, C.B. Sirlin, R. Loomba // *Eur. Radiol.* – 2018. – № 28. – P. 1345–1355. DOI: 10.1007/s00330-017-5075-6

128. Insulin resistance and liver microcirculation in a rat model of early NAFLD / M. Pasarín, J.G. Abraldes, A. Rodríguez-Vilarrupla, V. La Mura, J.C. García-Pagán, J. Bosch // *J Hepatol.* – 2011. – № 55 (5). – P. 1095–1102. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.053

129. Insulin resistance in nondiabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms / E. Bugianesi, A. Gastaldelli, E. Vanni [et al.] // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48. – P. 634–642.

130. Intrahepatic vascular changes in non-alcoholic fatty liver disease: Potential role of insulin-resistance and endothelial dysfunction / M. Pasarín, J.G. Abraldes, E. Liguori, B. Kok, V. La Mura // *World J Gastroenterol.* – 2017. – № 23 (37). – P. 6777–6787. DOI: 10.3748/wjg.v23.i37.6777.

131. Kim, S.E. Clinical Considerations of Silent Gastroesophageal Reflux Disease in Morbidly Obese Patients / S.E. Kim // *Gut Liver.* – 2017. – № 11 (3). – P. 315–316. DOI: 10.5009/gnl17084

132. Knockdown of long non-coding RNA Gm10804 suppresses disorders of hepatic glucose and lipid metabolism in diabetes with non-alcoholic fatty liver disease / T. Li, X. Huang, Z. Yue, L. Meng, Y. Hu // *Cell Biochem Funct.* – 2020. – Oct. DOI: 10.1002/cbf.3495

133. Lipodystrophy-like features after total body irradiation among survivors of childhood acute leukemia / S. Visentin, G. Michel, C. Oudin, B. Cousin, B. Gaborit, I. Abdesselam, M. Maraninchi, M. Nowicki, R. Valéro, M. Guye, M. Bernard, P. Auquier, H. Chambost, M.C. Alessi, S. Béliard // *Endocr Connect.* – 2019. – № 8 (4). – P. 349–359. DOI: 10.1530/EC-18-0497

134. Multiple functional gastrointestinal disorders linked to gastroesophageal reflux and somatization: A population-based study / R.S. Choung,

G. Richard Locke, C.D. Schleck, A.R. Zinsmeister, N.J. Talley // *Neurogastroenterol Motil.* – 2017. – March. DOI: 10.1111/nmo.13041

135. Multiscale Determinants of Delayed Afterdepolarization Amplitude in Cardiac Tissue / C.Y. Ko, M.B. Liu, Z. Song, Z. Qu, J.N. Weiss // *Biophys J.* – 2017. – № 112 (9). – P. 1949–1961. DOI: 10.1016/j.bpj.2017.03.006

136. Myers, D.E. The receptive field for visceral pain referred orofacially by the vagus nerves / D.E. Myers // *Clin Anat.* – 2020. – Jan. DOI: 10.1002/ca.23604

137. Nakamoto, T. Sleep-Disordered Breathing-a Real Therapeutic Target for Hypertension, Pulmonary Hypertension, Ischemic Heart Disease, and Chronic Heart Failure? / T. Nakamoto // *J Nippon Med Sch.* – 2018. – № 852. – P. 70–77. DOI: 10.1272/jnms.2018_85-12

138. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1579–1584.

139. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase / A. López-Suárez, J.M. Guerrero, J. Elvira-González [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – Vol. 23 (11). – P. 1011–1017.

140. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification: A systematic review and meta-analysis / V. Jaruvongvanich, K. Wirunsawanya, A. Sanguankeo, S. Upala // *Dig. Liver Dis.* – 2016. – № 48. – P. 1410–1417. DOI: 10.1016/j.dld.2016.09.002

141. Nonalcoholic fatty liverdisease and eNOS dysfunction in humans / M. Persico, M. Masarone, A. Damato, M. Ambrosio, A. Federico, V. Rosato, T. Bucci, A. Carrizzo, C. Vecchione // *BMC Gastroenterol.* – 2017. – March. DOI: 10.1186/s12876-017-0592-y

142. Nonalcoholic Fatty LiverDisease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review / E.P. Stahl, D.S. Dhindsa, S.K. Lee, P.B. Sandesara, N.P. Chalasani,

L.S. Sperling // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – № 73 (8). – P. 948–963. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.050

143. Noncardiac chest pain after acute myocardial infarction: Frequency and association with health status outcomes / M. Qintar, J.A. Spertus, Y. Tang, D.M. Buchanan, P.S. Chan, A.P. Amin, A.C. Salisbury // *Am Heart J.* – 2017. – № 186. – P. 1–11. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.01.001

144. Oparin, A. Uloga endotelne disfunkcije u mehanizmu nastanka Gastroezofagusne refluksne bolesti kod bolesnika s koronarnom bolesti srca / A. Oparin, A. Vnukova // *Acta Clin Croat.* – 2017. – Vol. 56 (4). – P. 635–639.

145. Osawa, K. Coronary Artery Calcification / K. Osawa, R. Nakanishi, M. Budoff // *Glob Heart.* – 2016. – № 11. – P. 287–293.

146. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression / M. Miyao, H. Kotani, T. Ishida, C. Kawai, S. Manabe, H. Abiru, K. Tamaki // *Lab Invest.* – 2015. – № 95. – P. 1130–1144.

147. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database / B. Kumarendran, M.W. O'Reilly, K.N. Manolopoulos, K.A. Toulis, K.M. Gokhale, A.J. Sitch // *PLoS Med.* – 2018. – № 15 (3).

148. Prevalence and incidence of, and risk factors for chronic cough in the adult population: The Rotterdam Study / J.T. Arinze, E.W. de Roos, L. Karimi, K.M.C. Verhamme, B.H. Stricker, G.G. Brusselle // *ERJ Open Res.* – 2020. – Vol. 6 (2). – P. 00300–2019. DOI: 10.1183/23120541.00300-2019

149. Prevalence and Predictors of Silent Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Hypertension / H. Suyu, Y. Liu, X. Jianyu, G. Luo, L. Cao, X. Long // *Gastroenterol Res Pract.* – 2018. – March. DOI: 10.1155/2018/7242917

150. Prevalence, associated factors and medication for symptoms related to gastroesophageal reflux disease among 1114 private-tuition students of Anuradhapura, Sri Lanka / D. Gunasinghe, C. Gunawardhana, S. Halahakoon, A. Haneeka, N. Hanim, C. Hapuarachchi, D. Rathish // *BMC Gastroenterol.* – 2020. – № 20 (1). – P. 45. DOI: 10.1186/s12876-020-01193-3

151. Randomized clinical trial: a double-blind, placebo-controlled study to assess the clinical efficacy and safety of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) chewable tablets in patients with gastro-oesophageal reflux disease / J. Wilkinson, A. Wade, S.J. Thomas, B. Jenner, V. Hodgkinson, C. Coyle // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – № 31 (1). – P. 86–93. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001258.

152. Reactive hyperemia index (RHI) and cognitive performance indexes are associated with histologic markers of liver in subjects with – fatty disease (NAFLD): a case control study / A. Tuttolomondo, S. Petta, A. Casuccio, C. Maida, V.D. Corte [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – Feb. DOI: 10.1186/s12933-018-0670-7

153. REGENERATE Study Investigators. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial / Z.M. Younossi, V. Ratziu, R. Loomba, M. Rinella, Q.M. Anstee [et al.] // *Lancet.* – 2019. – № 394 (10215). – P. 2184–2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7

154. Relation of nonalcoholic fatty liver disease and Framingham Risk Score to flow-mediated dilation in patients with cardiometabolic risk factors / D. Pastori, L. Loffredo, L. Perri, F. Baratta, L. Scardella, L. Polimeni, A. Pani, M. Brancorsini, F. Albanese, E. Catasca [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2015. – № 115 (10). – P. 1402–1406. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.032

155. Relationship between body mass and gastro oesophageal reflux symptoms: The bristol helicobacter project / L. Murray, B. Johnston, A. Lane [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 32. – P. 645–650.

156. Relationship between inflammatory markers with the presence and severity of coronary artery disease / S. Hammami, S. Zribi, N. Koubaa, K. Benhamda, F. Matoug, M. Hammami // *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements.* – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 117.

157. Relationship of epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease to coronary artery calcification: From the CAESAR study / B.J. Kim, E.S. Cheong, J.G. Kang, B.S. Kim, J.H. Kang // *J Clin Lipidol.* – 2016. – № 10 (3). – P. 619–626. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.01.008

158. Risk of acute myocardial infarction in patients with gastroesophageal reflux disease: A nationwide population-based study / W.Y. Lei, J.H. Wang, S.H. Wen, C.H. Yi, J.S. Hung, T.T. Liu, W.C. Orr, C.L. Chen // *PLoS One*. – 2017. – № 7. DOI: 10.1371/journal.pone.0173899
159. Rotman, Y. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease / Y. Rotman, A.J. Sanyal // *Gut*. – 2017. – Vol. 66 (1). – P. 180–190. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312431
160. Schlottmann, F. Obesity and esophageal cancer: GERD, Barrett's esophagus, and molecular carcinogenic pathways / F. Schlottmann, N.H. Dreifuss, M.G. Patti // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – № 6. – P. 425–433. DOI: 10.1080/17474124.2020.1764348
161. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps / A. Lonardo, F. Nascimbeni, S. Ballestri, D. Fairweather, S. Win, T.A. Then, M.F. Abdelmalek, A. Suzuki // *Hepatology*. – 2019. – № 70 (4). – P. 1457–1469. DOI: 10.1002/hep.30626
162. Sirianni, R. Editorial: Cholesterol and Oxysterols as Signal Molecules in Human Pathophysiology and Cancer: Implications for New Therapeutic Strategies / R. Sirianni, M. Umetani, V. Pezzi // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2019. – Oct. DOI: 10.3389/fendo.2019.00732
163. Sumoylation inhibitors synergize with FXR agonists in combating liver fibrosis / J. Zhou, S. Cui, Q. He, Y. Guo, X. Pan, P. Zhang, N. Huang, C. Ge, G. Wang, F.J. Gonzalez, H. Wang, H. Hao // *Nat Commun*. – 2020. – № 11 (1). – P. 240. DOI: 10.1038/s41467-019-14138-6
164. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis / Y.-Y. Zhou, X.-D. Zhou, S.-J. Wu, X.-Q. Hu, B. Tang, S. van Poucke, X.-Y. Pan, W.-J. Wu, X.-M. Gu, S.-W. Fu [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2018. – № 30. – P. 631–636. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001075
165. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability.

Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.

166. The anticoagulant rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells / M. Vilaseca, H. García-Calderó, E. Lafoz, O. García-Irigoyen, M.A. Avila, J.C. Reverter, J. Bosch, V. Hernández-Gea, J. Gracia-Sancho, J.C. García-Pagán // *Hepatology*. – 2017. – № 65. – P. 2031–2044.

167. The Asia-Pacific Working Party on non-alcoholic fatty liver disease guidelines 2017-Part 2: management and special groups / S. Chitturi, V.W. Wong, W.K. Chan, G.L. Wong, S.K. Wong, J. Sollano [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 33 (1). – P. 86–98. DOI: 10.1111/jgh.13856

168. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: A meta-analysis / K. Wijarnpreecha, B. Boonpheng, C. Thongprayoon, V. Jaruvongvanich, P. Ungprasert // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2017. – № 41. – P. 525–532. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.08.001

169. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine, M. Charlton, K. Cusi, M. Rinella [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67 (1). – P. 328–57. DOI: 10.1002/hep.29367

170. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Электронный ресурс] // International Diabetes Federation, 2006. – URL: www.idf.org/metabolic_syndrome (дата обращения: 10.10.2020).

171. The Influence of Epicardial Fat and Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Heart Rate Recovery in Metabolic Syndrome / K.I. Cho, E.A. Jo, S.H. Cho, B.H. Kim // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2017 – № 5. – P. 226–232. DOI: 10.1089/met.2016.0132

172. The Role of Gastroesophageal Reflux in Provoking High Blood Pressure Episodes in Patients with Hypertension / Z.T. Li, F. Ji, X.W. Han, L. Wang, Y.Q. Yue, Z.G. Wang // *J Clin Gastroenterol.* – 2018. – № 52 (8). – P. 685–690. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000933

173. Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrin-driven inflammation / A.K. Kopec, S.R. Abrahams, S. Thornton, J.S. Palumbo, E.S. Mullins, S. Divanovic, H. Weiler, A.P. Owens, N. Mackman, A. Goss, J. van Ryn, J.P. Luyendyk, M.J. Flick // *J Clin Invest.* – 2017. – № 127 (8). – P. 3152–3166. DOI: 10.1172/JCI92744

174. Ursodeoxycholic acid is a GPBAR1 agonist and resets liver/intestinal FXR signaling in a model of diet-induced dysbiosis and NASH / A. Carino, M. Biagioli, S. Marchianò, C. Fiorucci, A. Zampella, M.C. Monti, P. Scarpelli, P. Ricci, E. Distrutti, S. Fiorucci // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* – 2019. – Vol. 1864, № 10. – P. 1422–1437. DOI: 10.1016/j.bbalip.2019.07.006

175. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial / M. Singh, J. Lee, N. Gupta [et al.] // *Obesity.* – 2013. – № 21. – P. 284–290.

176. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. – Geneva: WHO, 1999.

177. Xi, Y. Role of farnesoid X receptor in hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease / Y. Xi, H. Li // *Biomed Pharmacother.* – 2020. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109609

178. Yamasaki, T. Noncardiac chest pain: diagnosis and management / T. Yamasaki, R. Fass // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2017. – № 33 (4). – P. 293–300. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000374