

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.12-02:616.329-002.2-02:616.33-008.17+616.36-002

КОМОРБИДНОЕ ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

К.М. Лю

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

COMORBID COURSE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND NONALCOHOLIC AMYLOID LIVER DISEASE AS RISK FACTOR FOR CARDIAC PATHOLOGY

К.М. Lyu

Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Приводится теоретический обзор данных о взаимосвязи кардиальной патологии при коморбидном течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и неалкогольной жировой болезни печени. Рассматривается патогенез данных заболеваний. Показано, что сочетанное влияние заболеваний увеличивает риск развития кардиальной патологии в несколько раз.

Ключевые слова. Гастроэзофагеальный рефлюкс, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз, боли за грудиной, кардиальная патология, сердечно-сосудистые заболевания.

Theoretical review of data regarding the association of cardiac pathology with comorbid course of gastroesophageal reflux disease and nonalcoholic amyloid liver disease is presented in the paper. Pathogenesis of these diseases is considered. The associated influence of these diseases was proved to elevate risk for the development of cardiac pathology by several times.

Key words. Gastroesophageal reflux, nonalcoholic amyloid liver disease, cirrhosis, retrosternal pains, cardiac pathology, cardiovascular diseases.

Высокая распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в структуре общей патологии обу-

словливают повышенный интерес к разно-стороннему изучению данных заболеваний. Эти нозологические формы являются доста-точно новыми. Так, ГЭРБ заняло самостоя-

© Лю К.М., 2017

тел. +7 982 233 33 23

e-mail: Kristina.Kirakosyan@gmail.com

[Лю К.М. – аспирант кафедры госпитальной терапии].

тельное место в международной классификации болезней в 1999 г., при этом НАЖБ в настоящее время не имеет официального шифра болезни.

Согласно современным представлениям, ГЭРБ и НАЖБП могут провоцировать развитие осложнений, создающих угрозу жизни пациента, подобный риск возрастает при сочетанном влиянии двух патологий [3, 10]. Отмечают, что внепищеводными проявлениями ГЭРБ может быть отягощение патологии легких [4], ЛОР-органов. НАЖБП, являясь, как правило, компонентом таких заболеваний, как метаболический синдром, сахарный диабет, приводит к отягощению данных патологий и затрудняет лечение.

Согласно международным статистическим данным, первое место в структуре смертности населения планеты занимает смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с этим необходимо выявление предикторов возникновения данных патологий. Показано, что при сочетанном течении ГЭРБ и НАЖБП риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы значительно увеличивается.

Для понимания влияния исследуемых патологий на развития заболеваний сердечно-сосудистой системы необходимо рассмотреть этиологию и патогенез ГЭРБ и НАЖБП. Увеличение интереса к ГЭРБ ассоциировано с высокой распространенностью данного заболевания и его устойчивым ростом. ГЭРБ определяют как многофакторное полисимптомное заболевание, возникновению которого способствует дисбаланс агрессивных факторов и факторов защиты пищевода. Отмечают, что на развитие заболевания влияют как факторы образа жизни: курение, употребление алкоголя, психоэмоциональный стресс, так и патологии – ожи-

рение, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, поражение пищевода при системной склеродермии, фармакологические препараты, снижающие двигательную активность пищевода и тонус нижнего пищеводного сфинктера [30]. Показано, что неблагоприятными факторами развития моторных нарушений у детей являются патологическое течение родов, а также оперативное лечение атрезии пищевода, врожденная кишечная непроходимость, гастрошизис, химические ожоги пищевода, патологии центральной нервной системы, муковисцидоз, наличие в анамнезе кишечных инфекций, отягощенный аллергоанамнез [18].

Согласно современным представлениям, ГЭРБ является мультифакториальным и комплексным заболеванием, патогенез которого может быть обусловлен рядом факторов [6]. Так, ГЭРБ может развиваться вследствие снижения эффективности работы антирефлюксного барьера. Подобные явления могут происходить при снижении давления в нижнем пищеводном сфинктере, увеличении количества эпизодов спонтанного расслабления сфинктера или его деструкции. Помимо этого, ГЭРБ может развиваться при снижении химического или объемного клиренса пищевода, а также повышении внутрибрюшинного давления, нарушении опорожнения желудка. Отметим, что повреждающие свойства рефлюктата и неспособность слизистой оболочки защитить пищевод вследствие дисфункции предэпителиальных, эпителиальных и постэпителиальных механизмов также способны спровоцировать развитие заболевания.

По литературным данным, важнейшим фактором развития патологии являются нарушение и дефицит нейромышечного контроля тонуса нижнего пищевого сфинктера,

что способствует увеличению количества и длительности эпизодов рефлюксии [25, 29]. Показано, что у пациентов с ГЭРБ при рефлюксах снижается перистальтическая активность пищевода вследствие угнетения пищевого клиренса, который обусловлен нейтрализующим действием слюны и бикарбонатов пищеводной слизи, а также наблюдается вторичное угнетение перистальтики и снижение тонуса грудного отдела пищевода – это приводит к открытию нижнего пищеводного сфинктера [15]. В современных исследованиях описан феномен наличия у пациентов с ГЭРБ в области дна желудка некоторой области с более низким значением pH, чем у здоровых людей. Так, содержимое данной области входит в состав рефлюктата, что способствует большей степени повреждения желудочно-пищеводного перехода [19].

Отмечают также, что эпизоды рефлюксии могут быть обусловлены транзиторной релаксацией нижнего пищеводного сфинктера. Это показывает вагусный рефлекс в ответ на растяжение дна желудка и имеет прямую корреляцию с объемом пищи. Помимо этого, предполагают связь рефлюксов с «извращенной» реакцией нижнего пищеводного сфинктера на повышение внутрибрюшного давления [20]. К факторам, способствующим развитию ГЭРБ, относят также пищевую аллергию, инфекции, грибковые поражения, непереносимость молочных белков [23].

«Кислые» эпизоды рефлюкса обуславливают возникновение стриктуры пищевода, при этом щелочные рефлюксы провоцируют развитие эзофагита различной степени тяжести, без тенденции к стенозированию [6]. У 50 и 80 % пациентов как с неэрозивной формой ГЭРБ, так и с эрозивной соответственно имел место комбинированный рефлюкс [25].

ГЭРБ приводит к ухудшению самочувствия, снижению качества жизни, а также к сопутствующему воспалению дистального отдела пищевода, к метаплазии и развитию аденокарциномы пищевода [5]. Помимо прочего, ГЭРБ может являться причиной внепищеводных проявлений болезни, которые как имитируют, так и отягощают течение патологий легких, ЛОР-органов, сердца [9, 14, 21]. Особенностью проявления данных сопутствующих патологий является то, что классическая симптоматика хронических и недавно возникших заболеваний претерпевает изменения, это проявляется в большей выраженности симптомов или, напротив, в их сглаживании, инвертировании. Подобная слабая выраженность клинических проявлений, отсутствие острого проявления и дебюта болезни способствуют дезориентации врача [13].

Особый интерес для нас представляет исследование взаимосвязи возникновения кардиальной патологии при ГЭРБ. Так, отмечают, что в ночное время пациенты с ГЭРБ испытывают более сильные и частые боли за грудиной. Данный факт может быть обусловлен тем, что при нахождении в горизонтальном положении вероятность эпизода рефлюксии возрастает. Показаны также различия патогенеза ночных и дневных форм заболевания, так как экспозиции кислоты в пищеводе выше в ночные часы, а эпизоды рефлюксии более редки, но продолжительны [24, 27]. Это способствует нарушению клиренса пищевода, увеличению времени контакта агрессивного содержимого со слизистой оболочкой пищевода, что усугубляет течение болезни [11].

Исследование кардиальных болей показало, что при ГЭРБ они возникают в горизонтальном положении и после приема пи-

щи. Выявлены следующие различия: у 47 % пациентов с ГРЭБ боли за грудиной возникали после физической нагрузки, у 13,3 % были ассоциированы с приемом пищи или сменой положения тела, помимо этого, у 21,4 % респондентов боли возникали после всех обозначенных факторов (изменение положения тела, прием пищи, физическая нагрузка), а у 19,2 % данный симптом не был ассоциирован с указанными факторами. Отмечают, что подобное сочетание факторов возникновения симптомов затрудняет дифференциальную диагностику загрудинных болей пищевого и кардиального генеза, но в то же время, вероятно, показывает возможность сочетания данных патологий у пациента [7].

Другим заболеванием, представляющим интерес при развитии кардиальной патологии, является НАЖБП. В настоящее время отсутствуют общепринятые российские стандарты для диагностики данного заболевания, помимо этого в МКБ-10 нет единого кода заболевания. Вместе с тем НАЖБП определяют как хроническое заболевание, объединяющее клинико-морфологические изменения в печени у лиц, не употребляющих алкоголь [16].

Согласно современным представлениям, в понятие НАЖБП включают три основные формы: жировой гепатоз, неалкогольный (метаболический) стеатогепатит, НАСГ) и цирроз, являющийся итогом прогрессирующего НАСГ, в ряде случаев возможным исходом может быть гепатоцеллюлярная карцинома [22]. Рассматривая жировой гепатоз, можно отметить, что данное заболевание характеризуется жировой дистрофией печеночных клеток, а также внутри- или внеклеточным отложением жировых капель. Критерием жирового гепатоза считают содержание триглицеридов печени свыше

5–10 % сухой массы. Другая форма, НАСГ, обусловлена повышением активности ферментов печени в крови, а также морфологическими изменениями в биоптатах печени.

Этиология НАЖБП недостаточно ясна, однако установлено, что максимальный риск развития заболевания имеют лица с метаболическим синдромом и ожирением, также показана взаимосвязь развития НАЖБП с инсулинорезистентностью при дислипидемии и сахарном диабете 2-го типа. Однако наблюдается тенденция увеличения количества людей с данной патологией, не имеющих сахарного диабета и с нормальной массой тела [17].

Так, выделяют первичные факторы, способствующие развитию заболевания, – малоподвижный образ жизни, метаболический синдром, дислипидемия, висцеральное ожирение, и вторичные – применение лекарственных препаратов, нарушение питания, нарушения процессов пищеварения, всасывания (обусловленные хроническим заболеванием органов желудочно-кишечного тракта), болезни обмена, гипотиреоз, беременность, кислородная недостаточность [17].

Некоторые вопросы патогенеза НАЖБП остаются нерешенными. Говоря о НАСГ как об одной из форм НАЖБП, можно отметить, что накопление липидов в гепатоцитах может быть обусловлено избыточным поступлением свободных жирных кислот или усиленным их синтезом из ацетилкоэнзима А, в частности при его избытке. Триглицериды печени являются основными структурами гепатоцеллюлярных липидов, синтезирующихся на основе жирных кислот и глицерофосфата, источником которого может быть глицерин, образующийся при гидролизе липидов, так и глюкоза, при гликолизе переходящая в фосфатидную кислоту. Согласно вышеобозна-

ченным факторам, синтез триглицеридов имеет прямую связь с содержанием жирных кислот, ацетилкоэнзима А, а также глюкозы [1]. В случае, когда синтез триглицеридов превышает синтез липопротеидов и их секрецию, происходит накопление жира в гепатоцитах печени [26]. В свою очередь, это провоцирует усиление свободнорадикального окисления и накопление продуктов перикисного окисления липидов с развитием некроза клеток печени. Это усиливает потребление оксида азота и усугубляет эндотелиальную дисфункцию, вызывает прогрессирующую артериальную гипертензию и развитие сердечно-сосудистых заболеваний [8].

В аспекте длительной инсулинорезистентности пролонгированное повышение уровня триглицеридов будет нарушать эндотелийзависимую вазодилатацию, оксидативный стресс, а также будет являться фактором развития атеросклероза. Сочетанное влияние таких факторов, как потребление высококалорийной пищи, отсутствие физической нагрузки, генетическая предрасположенность, может способствовать появлению постпрандиальной гиперлипидемии, усиливать липолиз и образование свободных жирных кислот. Это вызывает гликонеогенез печени. Происходит снижение защитных свойств мембраны гепатоцитов, при этом свободные жирные кислоты оказывают токсические эффекты и прямо или опосредованно могут повреждать клеточные структуры, вызывая некроз и апоптоз гепатоцитов [28].

В ходе данных нарушений происходит изменение равновесия фиброгенез-фибролиза, наблюдается преобладание фиброгенеза, при этом синтез экстрацеллюлярного матрикса возможен при отсутствии каких-либо признаков повреждений. Подобные процессы опосредуют развитие цирроза пе-

чени. Согласно статистическим данным, у 20 % пациентов с НАЖБП в дальнейшем развивается цирроз печени и печеночно-клеточная недостаточность.

Одну из ключевых ролей в развитии НАЖБП играют адипокины и многофункциональный гормон жировой ткани – лептин [2]. Показано, что адипонектин снижает инсулинорезистентность, а также уменьшает поступление свободных жирных кислот в печень. У пациентов с НАЖБП установлены низкий уровень адипонектина, а также отрицательные корреляционные взаимосвязи с уровнем жира в гепатоцитах. Другим важным фактором считают уровень лептина, который обладает антистеатогенным эффектом и препятствует отложению липидов, подавляя липогенез.

Рассматривая патогенез НАЖБП, говорят о модели «двух ударов», первым из которых является развитие жировой дистрофии, а вторым стеатогепатит. Учитывая особенности висцеральной жировой ткани – высокое кровоснабжение и иннервацию, повышенную чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкую к антилиполитическому действию инсулина, отметим, что происходит выбрасывание свободных жирных кислот в воротную вену. Это является провоцирующим атерогенным фактором и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Таким образом, рассмотренные нами этиология и патогенез ГЭРБ и НАЖБП свидетельствуют о возможных существующих рисках возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с данными некардиологическими болезнями. Учитывая вероятность развития кардиальной патологии при каждой болезни, можно предположить, что при сочетанном течении ГЭРБ и НАЖБП риск

развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает уже в несколько раз. В заключение отметим, что для дальнейшего понимания вопроса ГЭРБ и НАЖБП как патологии с кардиоваскулярным риском необходимы углубленные исследования данной проблемы с привлечением патогенетических, патофизиологических и клинических данных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Буеверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии 2003; 3: 2–7.
2. Бутрова С.А., Елисеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные проекты. Ожирение и метаболизм 2007; 2: 50–57.
3. Быкова Г.А., Хлынова О.В. Исследование качества жизни у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением. Science: fundamental and applied seedings of materials the international scientific conference. 2015; 45–50.
4. Быкова Г.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая обструктивная болезнь легких: есть ли база для коморбидности? Пермский медицинский журнал 2015; 2: 127–134.
5. Валитова Э.Р., Янова О.Б., Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Васнев О.С., Бордин Д.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: эпидемиология, клиника, лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010; 12: 10–16.
6. Жилина А.А., Ларева Н.В., Жилин И.В., Волков С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь через призму коморбидности. Забайкальский медицинский вестник 2016; 3: 107–112.
7. Зверева С.И., Козлова Л.С. Кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Вестник современной клинической медицины 2010; 3: 72–73.
8. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота и инфаркт миокарда. Бюллетень НЦССХ им. Н.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Креативная кардиология. Новые технологии в диагностике и лечении заболеваний сердца 2004; 5 (3): 105–113.
9. Кабанец Н.С., Колкина В.Я., Крюк М.А. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Новости медицины и фармации 2012; 5: 10–15.
10. Качина А.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: особенности качества жизни. Пермский медицинский журнал 2013; 30 (2): 27–33.
11. Ковалева Н.А. Клинико-патогенетическая характеристика экстрапищеводных проявлений ГЭРБ, развивающихся во время сна. Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки 2005; 27–30.
12. Кособян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Сахарный диабет 2010; 1: 55–64.
13. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис 2003; 208.
14. Леушина Е.А., Чичерина Е.Н. Артериальная гипертония и моторно-эвакуаторные нарушения желудка. Вятский медицинский вестник 2012; 3: 50–55.
15. Палеев Н.Р., Исаков В.А., Иванова О.В. Бронхиальная астма и гастроэзофагеальная

рефлюксная болезнь: случайна ли взаимосвязь. Клиническая медицина 2005; 1: 9–14.

16. *Подымова С.Д.* Болезни печени. М.: Медицина 2005; 768.

17. *Селивёрстов П.В.* Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике // Архивъ внутренней медицины 2015; 1: 19–26.

18. *Троян В.В.* Клиника и диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Медицина 2004; 1: 18–22.

19. *Троян В.В.* Патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Белорусский медицинский журнал 2004; 2 (8): 26–30.

20. *Туриченко М.М.* Внепищеводные проявления ГЭРБ. Вестник МУЗ ГБ № 2 2015; 3: 47–62.

21. *Шатовалова М.М.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и нейрогенные аритмии сердца (обзор литературы). Молодой ученый 2014; 5: 165–167.

22. *Adams L.A., Lindor K.D.* Nonalcoholic fatty liver disease. Ann Epidemiol 2007; 17: 863–869.

23. *Christian F.* Poets gastroesophageal reflux: a critical review of role in preterm infants. Pediatrics 2004; 113: 128–132.

24. *DeMeester T.R.* Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. Ann Surg 1976; 184: 459–470.

25. *Fass R., Tougas G.* Functional heartburn: the stimulus the pain and the drain. Gut 2002; 51: 885–892.

26. *Mensenkamp A.R., Havekes L.M., Romijn F.* Hepatic steatosis and very lowdensity lipoprotein secretion: the involvement of apolipoprotein E. J Hepatology 2001; 35 (6): 816–823.

27. *Orr W.C., Robinson M.G., Johnson L.F.* Acid clearance during sleep in the pathogenesis of reflux esophagitis. Dig Dis Sci 1981; 26: 423–427.

28. *Sanyal A.J.* Nonalcoholic steatohepatitis: Associations of insulin resistance with mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 2001; 120: 1183–1192.

29. *Shafik A., Shafik I., El-Sibai O.* On the pathogenesis of gastroesophageal reflux: the concept of gastroesophageal dyssynergia. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 133 (2): 401–407.

30. *Vakil N.* The frontiers of reflux disease. Dig Dis Sci 2006; 51 (11): 1887–1895.

Материал поступил в редакцию 10.12.2016