

СОДЕРЖАНИЕ АММИАКА В КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ*Анастасия Павловна Ахрамович*, Валерий Иванович Совалкин**Омская государственная медицинская академия***Реферат****Цель.** Оценить изменения концентрации аммиака у пациентов с хроническими заболеваниями печени.**Методы.** Обследованы 87 пациентов с хроническими заболеваниями печени. Концентрацию аммиака определяли с помощью ферментативного теста.**Результаты.** Концентрация аммиака у пациентов варьировала от 18,16 до 118,36 мкмоль/л (медиана 43,7 мкмоль/л). Выделены две группы пациентов: с уровнем аммониемии ниже вычисленной медианы (первая группа) и выше медианы (вторая группа). Первую группу составили 79,5% (n=35) пациентов с циррозом печени и 20,5% (n=9) больных хроническим гепатитом, что сопоставимо с распределением во второй группе — 83,7% (n=36) и 16,3% (n=7) соответственно. Признаки портальной гастропатии определялись у 58,1% (n=25) и 60,5% (n=26) пациентов первой и второй групп соответственно. При этом признаки колонизации *Helicobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка выявлены у 21,7% (n=5) и 31,8% (n=8) пациентов с концентрацией аммиака ниже и выше медианы соответственно. Средняя концентрация аммиака у пациентов с циррозом печени и хроническим гепатитом, наличием и отсутствием портальной гастропатии, с лёгкой и тяжёлой степенью портальной гастропатии определялась в нормальных пределах и значимо не различалась между группами.**Вывод.** Уровень аммониемии не может служить достоверным индикатором развития печёночной недостаточности, стадии печёночной энцефалопатии, степени выраженности портальной гипертензии и наличия коллатералей, а также использоваться для неинвазивной диагностики поражения слизистой оболочки желудка.**Ключевые слова:** аммиак, хронические заболевания печени, портальная гастропатия, портальная гипертензия, печёночная энцефалопатия.

BLOOD AMMONIA LEVEL IN CHRONIC LIVER DISEASE: CLINICAL AND PATHOGENETIC IMPORTANCE
A.P. Akhramovich, V.I. Sovalkin. Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia. **Aim.** To evaluate blood ammonia concentration in patients with chronic liver diseases. **Methods.** 87 patients with chronic liver disease were examined. Ammonia concentration was determined using the enzymatic test. **Results.** Ammonia concentrations ranged from 18.16 to 118.36 $\mu\text{mol/l}$ (median 43.7 $\mu\text{mol/l}$). Depending on blood ammonia level, 2 groups of patients were identified: with blood ammonia level below (first group) and above the median level (second group). The first group included 35 (79.5%) patients with liver cirrhosis and 9 (20.5%) patients with chronic hepatitis, the numbers were similar in the second group: 36 (83.7%) and 7 (26.3%) patients correspondingly. Signs of portal gastropathy were identified in 25 (58.1%) and 26 (60.5%) patients correspondingly, while *Helicobacter pylori* infection was found in 5 (21.7%) and 8 (31.8%) patients with blood ammonia level below and above the median level correspondingly. Mean ammonia concentration in patients with liver cirrhosis and chronic hepatitis, with and without portal gastropathy, with mild and severe gastropathy did not differ significantly. **Conclusion.** Ammonia blood concentration can not reliably indicate liver failure, hepatic encephalopathy development and stage, portal hypertension and collateral development as well as predict gastric lesions. **Keywords:** ammonia, chronic liver disease, portal gastropathy, portal hypertension, hepatic encephalopathy.

Аммиак — конечный продукт распада белка, относящийся к компонентам остаточного азота. В организме при обычных условиях постоянно поддерживается баланс азота и аммиака. Источниками аммиака служат пищевой белок, который распадается до аминокислот и включается в процессы метаболизма. Наиболее активно эти реакции происходят в печени. Кроме того, аммиак образуется в почках и при разложении белка и мочевины микрофлорой желудочно-кишечного тракта [2, 7].

В тканях и жидкостях аммиак находится в виде иона аммония NH_4^+ в равновесии с небольшой концентрацией неионизированного аммиака NH_3 . В перипортальных гепатоцитах происходят реакции орнитинового цикла, где аммиак связывается с образованием мочевины, которая выделяется почками с мочой. Второй механизм обезвреживания аммиака — образование глутамина, происходит как в печени, так и в скелетных мышцах, а также в астроцитах головного мозга [1, 2]. Таким об-

разом, печень выступает центральным органом в метаболизме азотистых соединений, где происходит образование значительного количества аммиака, а также его обезвреживание.

Хронические заболевания печени сопровождаются гипераммониемией, при этом воздействие даже незначительных дополнительных факторов, действующих либо через активацию образования аммиака, либо путём снижения его обезвреживания, может повышать концентрацию аммиака относительно его исходного уровня [2, 7]. Клинически гипераммониемия проявляется развитием печёночной энцефалопатии, причём концентрация аммиака коррелирует с выраженностью энцефалопатии [10]. В литературе представлены противоречивые данные о гипераммониемии как возможном критерии наличия и степени компенсации цирроза печени, выраженности портальной гипертензии и развития портосистемных коллатералей [1, 8].

Одним из провоцирующих факторов, ведущих к повышению концентрации аммиака

Адрес для переписки: ana_ahr@mail.ru

и развитию печёночной энцефалопатии при хронических заболеваниях печени, становятся кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При этом источником кровотечения могут быть как варикозно расширенные вены пищевода, так и изменения слизистой оболочки желудка в виде портальной гастропатии [8]. Обсуждается роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии данного состояния [5, 6]. С другой стороны, описано влияние *Helicobacter pylori* на уровень концентрации аммиака и степень выраженности печёночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени [9-11]. При этом развитие гипераммониемии связывают с уреазной активностью микроорганизма на фоне нарушения обезвреживающей функции печени и формирования портосистемных коллатералей при прогрессировании портальной гипертензии [5, 9, 11].

Таким образом, определение концентрации аммиака может служить как индикатором портосистемного шунтирования крови при прогрессировании заболевания печени, так и предиктором развития поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта [8].

Обследованы 87 пациентов с хроническими заболеваниями печени — 50 (57,4%) мужчин и 37 (42,6%) женщин в возрасте от 22 до 77 лет (средний возраст составил $51,82 \pm 1,24$ года), из них 16 больных хроническим гепатитом и 71 пациент с циррозом печени.

Хронический гепатит слабой клинико-биохимической активности диагностирован у 12 пациентов, средней степени активности — у

2, высокой активности — у 2 больных. Среди пациентов с циррозом печени у 14,1% (n=10) определялся класс А, у 56,3% (n=40) — класс В, у 29,6% (n=21) — класс С по Чайлд-Пью.

Среди лабораторных тестов выполнены общий клинический (с подсчётом количества тромбоцитов и ретикулоцитов), биохимический анализы крови с определением содержания общего белка, альбумина, общего билирубина и его фракций, активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, протромбинового индекса (ПТИ), показателей γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, холестерина, β -липопротеинов, сывороточного железа, мочевины, креатинина.

Определение концентрации аммиака в плазме проводили с использованием ферментативного теста «Ammonia Ultra» фирмы «Sentinel» с проведением контроля качества контрольной сывороткой «Ammonia Controls». Забор крови производили в вакуумные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой, пробы размещали на льду и немедленно доставляли в лабораторию для проведения измерений в связи с ограниченным временем стабильности проб и реагентов (до 3 ч).

Кроме того, выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости пациентов с доплерографией и оценкой наличия признаков портальной гипертензии и коллатерального кровообращения.

При фиброгастродуоденоскопии определяли признаки портальной гастропатии по классификации North Italian Endoscopic Club (1992). Характерные признаки портальной гастропатии — мозаичный рисунок, наличие скарлатиноподобных пятен, а также эрозивно-геморрагических изменений на слизистой оболочке желудка. При патологических изменениях слизистой оболочки желудка проводили гистологическое исследование биоптатов на базе патологоанатомического отделения. Для выявления и оценки степени колонизации *Helicobacter pylori* использовали окраску азур-эозином по методу Романовского.

Биометрический анализ осуществляли с использованием пакетов Statistica 6 и «Биостатистика», возможностей программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm SE$, где M — среднее выборочное, SE — стандартная ошибка среднего. При ненормальном распределении значений в ряду указывали также медиану ($P_{0,5}$), 25-й ($P_{0,25}$) и 75-й ($P_{0,75}$) процентиля.

В исследовании применяли методы анализа таблиц сопряжённости, корреляционный анализ. При анализе таблиц сопряжённости оценивали значения статистики Пирсона (χ^2), информационной статистики Кульбака

Таблица 1
Этиология хронических заболеваний печени пациентов

| Этиология | Количество больных | % |
|---|--------------------|--------------------|
| Хронический гепатит | 16 | 100 |
| Вирусный В | 3 | 18,75 |
| Вирусный С | 7 | 43,75 |
| Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) | 2 | 12,5 |
| Смешанный: - вирусный В + алкогольный; - вирусный В + НАСГ | 3 1 | 18,75 6,25 |
| Цирроз печени | 71 | 100 |
| Вирусный В | 10 | 14,1 |
| Вирусный С | 4 | 5,6 |
| Алкогольный | 16 | 22,5 |
| Первичный билиарный цирроз | 2 | 2,8 |
| Неуточнённый | 21 | 29,6 |
| Смешанный: - вирусный В + С; - вирусный + НАСГ; - вирусный + алкогольный | 2 6 10 | 2,8 8,5 14,1 |

(2I-статистика, для оценки связи изучаемых факторов и результативных признаков), которую рассматривают как непараметрический дисперсионный анализ. Если коэффициент корреляции r_s находился в пределах от 0 до +0,3 или -0,3, то такую связь расценивали как слабую. Связь от +0,3 до +0,7 или от -0,31 до -0,7 считали средневыраженной. Коэффициент корреляции от +0,71 до +1,0 или от -0,71 до -1,0 свидетельствовал о наличии сильной прямой либо обратной (отрицательной) связи между сопоставляемыми признаками.

Референтными пределами обозначена концентрация аммиака в плазме венозной крови от 18 до 72 мкмоль/л, что представляет достаточно широкий диапазон. Для уточнения величины нормы исследователями предложено использование величины специфичности и чувствительности данного критерия для диагностики печёночной энцефалопатии, однако полученный вариант значений от исходного практически не отличался и составил от 17 до 80 мкмоль/л [1]. При анализе данных обследованных пациентов для вычисления границы нормальных показателей использовали величины 16-го и 84-го перцентилей, которые составили 26,32 и 74,01 мкмоль/л соответственно. Учитывая полученный широкий уточнённый референтный интервал, для деления пациентов на группы с целью сравнительного анализа использовали показатель медианы концентрации аммиака в выборке.

По результатам обследования концентрация аммиака у пациентов варьировала от 18,16 до 118,36 мкмоль/л (медиана 43,7 мкмоль/л,

$P_{0,25}=30,3$ мкмоль/л, $P_{0,75}=58,6$ мкмоль/л). При этом нормальный уровень аммиака регистрировали у 83,9% пациентов (n=73), повышенный — у 16,1% пациентов (n=14) с хроническими заболеваниями печени.

В зависимости от выраженности гипергаммониемии были выделены две группы пациентов: с уровнем аммониемии ниже вычисленной медианы — в первой группе, выше медианы — во второй. Первую группу составили 79,5% (n=35) пациентов с циррозом печени и 20,5% (n=9) пациентов с хроническим гепатитом, что сопоставимо с распределением во второй группе — 83,7% (n=36) и 16,3% (n=7) соответственно (p >0,05).

При сравнении степени печёночной декомпенсации в двух группах статистически значимых различий зафиксировано не было. Обе группы представлены пациентами с циррозом печени, преимущественно классов В и С по Чайлд-Пью: 43,2% (n=19) и 27,3% (n=12) — в первой группе, 48,8% (n=21) и 20,9% (n=9) — во второй группе соответственно (p >0,05).

В литературе описано увеличение концентрации аммиака при прогрессировании печёночной недостаточности. По данным Tagantino и соавт. (2009), средняя концентрация аммиака варьировала от 45 до 108 мкмоль/л у пациентов с циррозом печени классов А и С по Чайлд-Пью соответственно (p <0,001) [8]. Более половины пациентов обеих групп составляли пациенты со 2-й и 3-й степенью печёночной энцефалопатии: 50% (n=22) и 9,1% (n=4) соответственно — в первой группе, 51,2% (n=22) и 7% (n=3) — во второй (p >0,05). Таким образом,

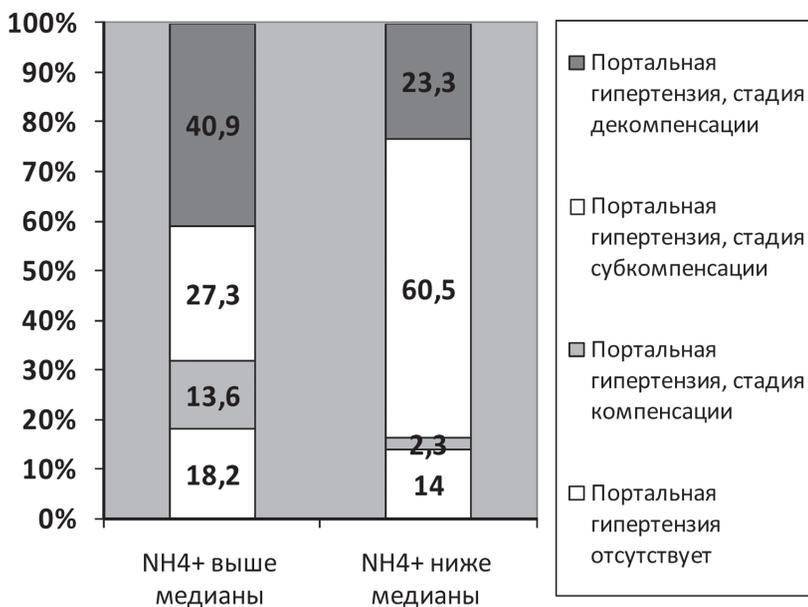


Рис. 1. Влияние стадии портальной гипертензии на уровень аммиака у пациентов с хроническими заболеваниями печени. На диаграмме представлена доля пациентов (%) в сравниваемых группах с различными стадиями портальной гипертензии.

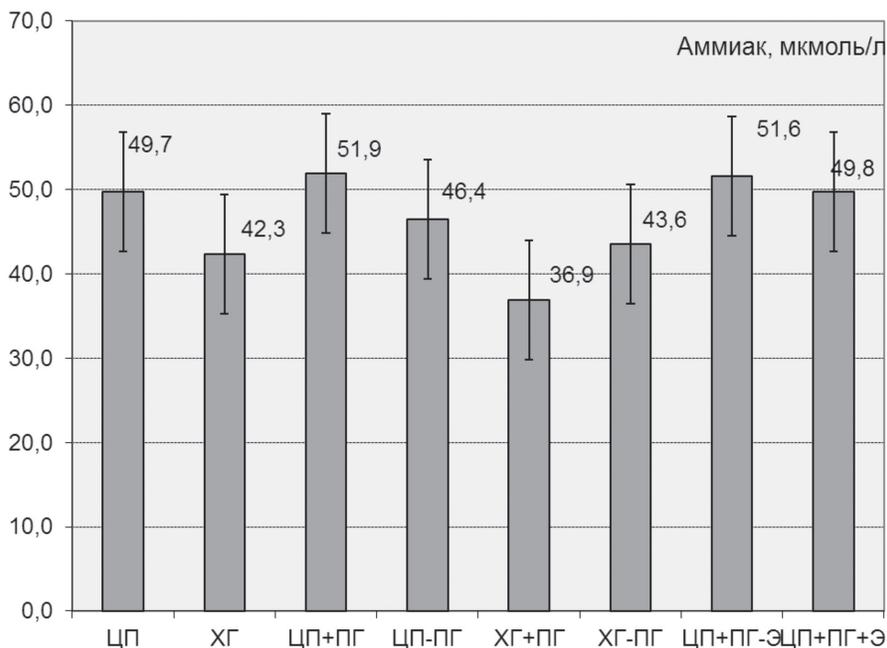


Рис. 2. Средняя концентрация аммиака в венозной крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Представлены средние значения и доверительный интервал концентрации аммиака в венозной крови пациентов с циррозом печени (ЦП), хроническим гепатитом (ХГ), циррозом печени с наличием и отсутствием портальной гастропатии (ЦП+ПГ и ЦП-ПГ соответственно), хроническим гепатитом с наличием и отсутствием портальной гастропатии (ХГ+ПГ и ХГ-ПГ соответственно), циррозом печени и портальной гастропатией с наличием и отсутствием эрозивно-геморрагического поражения слизистой оболочки желудка (ЦП+ПГ-Э и ЦП+ПГ+Э соответственно).

согласно полученным данным, увеличение концентрации аммиака не влияло на степень печёночной энцефалопатии.

При сопоставлении концентрации аммиака с наличием портальной гастропатии статистически значимых различий у пациентов двух групп зарегистрировано не было, данное осложнение встречалось у 58,1% (n=25) и 60,5% (n=26) соответственно ($p > 0,05$). При этом признаки колонизации *Helicobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка выявлены у 21,7% (n=5) и 31,8% (n=8) пациентов с концентрацией аммиака ниже и выше медианы соответственно ($p > 0,05$).

В литературе представлены противоречивые данные о влиянии наличия и степени колонизации *Helicobacter pylori* на концентрацию аммиака в венозной крови. Vasconez и соавт. (1999) описали отсутствие влияния *Helicobacter pylori* на концентрацию аммиака и степень печёночной энцефалопатии пациентов с циррозом печени в стадии компенсации и субкомпенсации [9]. С другой стороны, существуют указания на прогрессирование печёночной энцефалопатии и увеличение концентрации аммиака при инфицировании *Helicobacter pylori*, с соответствующим уменьшением симптоматики после проведения эрадикационной терапии [10, 11].

Один из механизмов развития гиперам-

монии при хронических заболеваниях печени — развитие портосистемного шунтирования на фоне прогрессирования портальной гипертензии. Однако, согласно полученным данным, более высокая концентрация аммиака зарегистрирована при портальной гипертензии в стадии субкомпенсации, тогда как у большинства пациентов с декомпенсированной портальной гипертензией уровень аммиака оказался ниже медианы (рис. 1).

В литературе также не описана зависимость концентрации аммиака от выраженности портальной гипертензии, однако опубликованы данные о возможности использования определения концентрации аммиака как достоверного индикатора развития варикозного расширения вен пищевода, при этом взаимосвязи гипераммониемии с выявленными ультразвуковыми признаками портальной гипертензии также зарегистрировано не было [8].

На основании представленных данных в ходе однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) рассчитан показатель силы влияния показателя наличия и степени компенсации портальной гипертензии на уровень концентрации аммиака, который составил $\eta^2 = 8,7\%$ ($p < 0,05$). Таким образом, вероятно, ведущая роль в патогенезе гипераммониемии принадлежит состоянию функционального резерва печени, а портальная гипертензия с развитием

портосистемных коллатералей — необходимое условие формирования клинических проявлений [1, 8].

Для уточнения возможных взаимосвязей концентрации аммиака с другими симптомами при хронических заболеваниях печени был проведён корреляционный анализ. При этом определялась прямая слабая статистически значимая связь повышения концентрации аммиака с изменениями лабораторных параметров — развитием гиперспленизма ($r_s=+0,25$; $p=0,0177$), повышением активности аспаргатаминотрансферазы ($r_s=+0,24$; $p=0,0243$), а также средней силы обратная связь с повышением показателей γ -глутамилтранспептидазы ($r_s=-0,44$; $p < 0,001$). Кроме того, выявлена прямая слабая статистически значимая связь с развитием портальной гастропатии ($r_s=+0,26$; $p=0,021$), а также обратная слабая статистически значимая связь с величиной объёмной скорости кровотока в воротной вене ($r_s=-0,24$; $p=0,0278$). В исследовании Tarantino и соавт. (2009) описана сильная корреляционная связь концентрации аммиака со снижением уровня тромбоцитов, степенью варикозного расширения вен пищевода, печёночной декомпенсацией и развитием асцита [8].

При сравнительном анализе средняя концентрация аммиака у пациентов с циррозом печени и хроническим гепатитом, наличием и отсутствием портальной гастропатии, лёгкой и тяжёлой степени портальной гастропатии определялась в нормальных пределах и значимо не различалась между группами (рис. 2).

В литературе существуют указания на повышение концентрации аммиака у пациентов с хроническими заболеваниями печени уже на стадии хронического гепатита в 78,2% случаев, что авторы связывают с ранним нарушением аммиакообезвреживающей функции печени [1]. Другие публикации свидетельствуют о гипераммониемии в качестве показателя клинически манифестной печёночной декомпенсации при циррозе печени [7, 8, 10].

ВЫВОДЫ

1. Согласно полученным нами данным, уровень аммониемии не может служить достоверным индикатором развития печёночной недостаточности, степени выраженности портальной гипертензии и наличия коллатералей, а также использоваться для неинвазивной диагностики поражения слизистой оболочки желудка.

2. Несмотря на доказанную важную патогенетическую роль аммиака в качестве нейротоксина, полученные данные свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи уровня гипераммониемии с выраженностью печёночной энцефалопатии.

3. Необходимо дальнейшее уточнение специфичности и чувствительности определения концентрации аммиака в диагностике заболеваний печени и верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильченко Л.Ю., Топчиева О.Н., Винницкая Е.В. и др. Клинические аспекты печёночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени // *Consil. med.* — 2007. — Т. 9, №1. — С. 12–13.
2. Надинская М.Ю. Лечение печёночной энцефалопатии у больных циррозом с позиции доказательной медицины: мифы и реальность // *Consil. med.* — 2006. — Т. 8, №1. — С. 17–28.
3. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // *Metab. Brain Dis.* — 2002. — Vol. 17, N. 4. — P. 221–227.
4. Dasani B.M., Sigal S.H., Lieber C.S. Analysis of risk factors for chronic hepatic encephalopathy: the role of *Helicobacter pylori* infection // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93, N. 5. — P. 726–731.
5. Farinati F., De Bona M., Floreani A. et al. *Helicobacter pylori* and the liver: any relationship? // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1998. — Vol. 30, N. 1. — P. 124–128.
6. Huber M., Rössle M., Siegerstetter V. et al. *Helicobacter pylori* infection does not correlate with plasma ammonia concentration and hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // *Hepatogastroenterology.* — 2001. — Vol. 48, N. 38. — P. 541–544.
7. Olde Damink S.W., Jalan R., Redhead D.N. et al. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 36, N. 5. — P. 1163–1171.
8. Tarantino G., Citro V., Esposito P. et al. Blood ammonia levels in liver cirrhosis: a clue for the presence of portosystemic collateral veins // *BMC Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 17. — P. 9–21.
9. Vasconez C., Elizalde J.I., Llach J. et al. *Helicobacter pylori*, hyperammonemia and subclinical portosystemic encephalopathy: effects of eradication // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30, N. 2. — P. 260–264.
10. Wang L.J., Cai J.T., Chen T. et al. The effects of *Helicobacter pylori* infection on hyperammonaemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* — 2006. — Vol. 45, N. 8. — P. 654–657.
11. Yang C.S., Cao S.Y., He X.J. et al. Study of correlation between *Helicobacter pylori* infection and hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* — 2007. — Vol. 19, N. 7. — P. 422–424.