

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-06[616-07-616-01/-099]

DOI 10.34014/2227-1848-2023-3-49-66

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И СТРАТИФИКАЦИЯ ЕЕ СТАДИЙ

О.Л. Арямкина<sup>1</sup>, А.Ю. Биек<sup>1,2</sup>, А.Р. Сайтов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры  
«Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия;

<sup>2</sup>БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры  
«Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Россия

*Цель – определить значение гипераммониемии для диагностики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных с метаболически ассоциированной коморбидной патологией.*

*Материалы и методы. Проведено одномоментное когортное рандомизированное исследование по изучению НАЖБП у больных с метаболически ассоциированной патологией – СД 2-го типа, ожирением, артериальной гипертензией, ИБС, дислипидемией. Обследовано 96 больных, подразделенных на 3 подгруппы: пациенты с НАЖБП на стадиях стеатоза (n=33), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (n=47) и цирроза печени (ЦП) (n=16), установленных впервые. Для диагностики НАЖБП дополнительно применены неинвазивные методы – калькуляторы определения фиброза печени APRI, FIB4, NAFLD fibrosis score; для диагностики печеночно-клеточной недостаточности – оценка содержания аммиака в капиллярной крови. Статистическая обработка проведена параметрическими и непараметрическими методами, корреляционным и кластерным анализом с помощью пакета Statistica 10.0, рассчитано отношение шансов (ОШ).*

*Результаты. У больных в возрасте 64,2±0,85 года с соотношением женщин и мужчин 64,9 % и 35,1 %, с индексом коморбидности М. Чарлсон 4,57±0,12 балла метаболический синдром (МС) в 100 % случаев представлен СД 2-го типа, у 2/3 – инсулинопотребным; АГ, у трети – на III стадии; в 87,5 % случаев – ожирением; в 90,6 % – ИБС и в 100 % – НАЖБП на стадии стеатоза (34,4 %), НАСГ (49 %) и ЦП (16,6 %) с малосимптомным течением. По дополнительным критериям (результатам NFS) у 52,1 % пациентов диагностирован фиброз F<sub>3</sub>–F<sub>4</sub> стадии, у 47,9 % – F<sub>2</sub>; у 91,7 % – гипераммониемия (ГАЕ) до 111,1±4,86 (101,3–120,7) мкмоль/л. ГАЕ нарастала от стадии стеатоза до стадии НАСГ и ЦП, коррелировала со степенью фиброза печени, активностью гепатита и ключевыми критериями МС. Применение калькулятора NFS и диагностика ГАЕ позволили стратифицировать стадии неалкогольной жировой болезни печени.*

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стратификация стадий, гипераммониемия, метаболический синдром, коморбидность.

**Введение.** Сердечно-сосудистая патология (артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС)), ожирение и сахарный диабет (СД) 2-го типа / инсулинорезистентность являются первопричинами формирования ведущего квартета метаболического

синдрома (МС) [1–3]. Метаболический синдром представляет собой коморбидную патологию, число составляющих которой во всем мире непрерывно увеличивается [4, 5]. В квинтет МС входит неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В мире и в России за-

болеваемость НАЖБП среди взрослого населения составляет 24–33 %. Этот показатель прогрессивно растет и в 2023 г. достиг значений 4613 новых случаев на 100 000 населения [5–9]. Стадиями прогрессирования заболевания являются стеатоз, стеатогепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. В настоящее время доказана взаимосвязь между фиброзированием печени и сердечно-сосудистыми событиями [10]. Актуальность проблем сердечно-сосудистой и гастроэнтерологической патологии обусловлена их вхождением в десятку лидирующих причин смерти. В период с 1990 г. по 2019 г. рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (1-е место) и заболеваний печени (10-е место) достиг 53,77 % и 45,54 % соответственно [11].

Истинную картину заболеваемости и распространенности НАЖБП сегодня определить крайне сложно, так как в МКБ отсутствуют четкие шифры данного заболевания, но по эпидемическому росту основных проявлений МС – ожирения и СД 2-го типа – можно предположить увеличение числа больных НАЖБП. Данная патология печени характеризуется малосимптомным течением, и ее диагностика требует исключения других этиологических форм стеатогепатита – алкогольного, лекарственного и хронического гепатита С. Особенно сложно дифференцировать НАЖБП с лекарственным гепатитом ввиду необходимости лечения в первую очередь метаболически ассоциированной эндокринной и сердечно-сосудистой патологии, атерогенной дислипидемии, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности [12–15]. Накопленные данные, свидетельствующие о системности и многофакторности этиопатогенеза данного хронического заболевания печени, позволили к 2020 г. сформировать экспертное консенсусное понятие – МАЖБП: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease) [9, 16–22].

Среди жителей северных широт ожирение, проблемы СД 2-го типа и артериальной гипертензии приобретают все большее значение, поскольку, например, в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре показатели

распространенности этих заболеваний превышают общероссийские значения [23, 24].

Определение стадии НАЖБП по наличию и выраженности в ней фиброза, в первую очередь неинвазивными методами, является чрезвычайно важным как для установления собственно диагноза данного заболевания, так и для мониторинга состояния пациентов [7–9, 12–15]. Оценку выраженности синдромов поражения печени, в т.ч. печеночно-клеточной недостаточности, необходимо проводить у больных с метаболически ассоциированной коморбидностью. Анализ параметров цитолиза, холестаза и желтухи при НАЖБП позволяет дифференцировать стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени (ЦП), а изучение маркеров нарушения азотистого обмена, в частности повышенного содержания аммиака, – выявлять этиологию, патогенез и степень гипераммониемии (ГАЕ), что важно для контроля за лечением данных коморбидных больных [25, 26].

**Цель исследования.** Определить значение гипераммониемии для диагностики неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболически ассоциированной коморбидной патологией.

**Материалы и методы.** Работа проведена в 2019–2021 гг. по плану НИР кафедры внутренних болезней БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» на клинической базе университета в БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница» с соблюдением требований биомедицинской этики и законодательства РФ. Дизайн исследования: когортное одномоментное рандомизированное исследование, проведенное методом сплошной выборки, посвященное диагностике НАЖБП у пациентов с метаболическим синдромом. Критерий включения – больные с метаболически ассоциированной коморбидной патологией; критерий исключения – хронический гепатит иной этиологии (вирусной, аутоиммунной, алкогольной, лекарственной).

Обследованы 96 пациентов с метаболическим синдромом, госпитализированных преимущественно в эндокринологическое отделение с диагнозом СД 2-го типа, у которых, кро-

ме оценки коморбидности по числу сопутствующих заболеваний и расчета индекса коморбидности М. Чарлсон (ИКЧ), проводился поиск НАЖБП (К76.0. Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках). Референтную группу, сформированную для определения аммиака в крови, составил 21 здоровый человек. Диагнозы СД 2-го типа, ожирения, АГ, ИБС, хронической болезни почек (ХБП) и НАЖБП устанавливались по стандартным критериям данной формы хронического заболевания печени и патологий метаболического синдрома в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

Все 96 пациентов имели НАЖБП и были подразделены на 3 подгруппы: 1-ю группу составили пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза ( $n=33$ ), 2-ю – на стадии НАСГ ( $n=47$ ), 3-ю – на стадии ЦП ( $n=16$ ). Возраст больных варьировал от 34 до 82 лет и в среднем составлял  $64,2 \pm 0,85$  (95 % ДИ: 62,5–65,8) года; соотношение женщин и мужчин – 64,9/35,1.

Анализировались гендерно-возрастные параметры в соответствии со стратификацией возраста ВОЗ (2020), показатели трофологического статуса по ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Метаболический синдром диагностировался в случае сочетания абдоминального ожирения (окружность талии  $>80$  см у женщин и  $>94$  см у мужчин) с двумя и более следующими дополнительными признаками: АГ, триглицериды  $\geq 1,7$  ммоль/л, ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л, ЛПВП  $<1,0$  ммоль/л у мужчин и  $<1,2$  ммоль/л у женщин, гипергликемия натощак (уровень глюкозы  $\geq 6,1$  ммоль/л) и/или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через два часа после глюкозотолерантного теста в пределах 7,8–11,1 ммоль/л) [1–4, 27, 29].

С учетом повсеместного прогрессивного увеличения числа больных с НАЖБП оценивались клинико-лабораторные маркеры гепатита: цитоллиз, мезенхимальное воспаление, холестаза, желтуха, печеночно-клеточная (белково-синтетическая) недостаточность, в т.ч. при МС [28, 29]. Для этого, кроме протромбина и альбуминов, определялся аммиак в капиллярной крови фотометрическим методом на портативном приборе Pocket Chem VA PA-4140 (Arkray, Япония) с использованием

тест-полосок с оценкой результата в течение 200 с [25, 26]. Устанавливались активность (параметры цитолитического синдрома – АЛТ, АСТ), тяжесть (фибротическая перестройка по данным неинвазивных калькуляторов) и стадия НАЖБП (стеатоз, НАСГ, ЦП) [4, 7–9, 12–15, 22, 27]. Общеклинические и биохимические исследования проводились на аппаратах экспертного класса: автоматических анализаторах IRIS серии iQ200 (США), AUTION MAX AX-4030 (Япония) с тест-полосками, Aution Sticks 10EA Arkray (Япония); гематологическом анализаторе Cell-Dyn Ruby, Abbott (Россия) с лизирующим WBC реагентом UBG-Lyse для анализатора Cell-Dyn Ruby (США), лизирующим CNfreeHGB/NOС реагентом (США); биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU 680 (США) с реагентами (Германия).

Инструментальными методами (УЗИ) определялись размеры и структура паренхиматозных абдоминальных органов, в первую очередь печени и селезенки, наличие стеатоза печени. При помощи ультразвуковой эластометрии печени на аппарате FibroScan® 530 Compact с ультразвуковым датчиком (M+) (Echosens, Франция) по запатентованной технологии VCTE (Vibration-controlled Transient elastography) устанавливалось наличие фиброза и его степень по плотности печеночной ткани методом фибросканирования в соответствии с параметрами L. Castera: до 5,8 кПа – фиброза нет – стадия F<sub>0</sub>; от 5,9 до 7,2 кПа – стадия F<sub>1</sub>; от 7,3 до 9,5 кПа – стадия F<sub>2</sub>; от 9,6 до 12,5 кПа – стадия F<sub>3</sub>; более 12,5 кПа – стадия F<sub>4</sub>. Эта классификация сопоставима с градацией степени фиброза (F) по системе METAVIR: F<sub>0</sub> – отсутствие фиброза; F<sub>I</sub> – портальный фиброз без формирования септ во круг триады; F<sub>II</sub> – портальный фиброз, единичные септы; F<sub>III</sub> – портальный массивный фиброз, множественные септы; F<sub>IV</sub> – массивный фиброз или цирроз печени. Также применялись неинвазивные калькуляторы APRI, FIB<sub>4</sub>, NAFLD fibrosis score [5–7]. APRI-тест использует соотношение АСТ к числу тромбоцитов; диагностическая значимость теста составляет 68,4–83 %. FIB<sub>4</sub> устанавливает стадию фиброза печени на основании возраста, уровней АСТ, АЛТ, тромбоцитов с достовер-

ностью 80–90 %; NAFLD fibrosis score – по комплексу параметров, заложенных в онлайн-калькулятор <http://www.naflscore.com>, с диагностической чувствительностью 67 % и специфичностью 97 %. Значения NALD fibrosis score, меньшие -1,455, свидетельствуют об отсутствии фиброза, от -1,455 до 0,675 – о фиброзе на стадии F<sub>I</sub>–F<sub>II</sub>, >0,675 отражают F<sub>III</sub>–F<sub>IV</sub> стадии фиброза, или выраженный фиброз, или цирроз печени [7–9, 12–16].

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) оценивалась по значениям теста Рейтана: ее отсутствие определялось при выполнении теста менее чем за 40 с, латентная стадия – при 41–60 с, ПЭ I–II стадии – при 61–90 с, ПЭ II стадии – при 91–120 с, ПЭ III стадии – при >120 с.

Содержание аммиака в референтной группе составляло 36,7±2,85 (95 % ДИ: 30,8–42,6) мкмоль/л и не превышало 54 мкмоль/л, что соответствует нормоаммониемии. При этом уровень аммиака более 55 мкмоль/л свидетельствует о ГАЕ.

Весь фактический материал обрабатывался в программе Statistica 10.0 с использованием параметрических и непараметрических методов, частотного, корреляционного и кластерного видов анализа. Рассчитывались 95 %

доверительный интервал (95 % ДИ) – confidence interval (CI), отношение шансов (ОШ) – odds ratio (OR), 95 % и 99 % значимость различий при p<0,05 и p<0,001 соответственно. При сравнении подгрупп пациентов со стеатозом и НАСГ использовался параметр p<sub>1</sub>, стеатозом и ЦП – p<sub>2</sub>, НАСГ и ЦП – p<sub>3</sub>.

**Результаты и обсуждение.** При оценке гендерно-возрастных параметров, трофологического статуса по наличию ожирения и ИМТ было установлено (табл. 1), что возраст пациентов с 99 % вероятностью возрастал от стадий стеатоза и НАСГ до стадии цирроза печени (p<sub>1</sub>=0,1806; p<sub>2</sub>=0,0000; p<sub>3</sub>=0,0000). Соотношение женщин и мужчин в целом не различалось ( $\chi^2=2,39$ ; p=0,1223). Однако среди больных НАЖБП на стадии стеатоза преобладали мужчины ( $\chi^2=9,87$ ; p=0,0017), а на стадии НАСГ – женщины ( $\chi^2=9,57$ ; p=0,0020). Число больных НАЖБП с ожирением было значительно большим, чем с избыточной массой тела (p=0,0000), и возрастало от стадии стеатоза к стадиям НАСГ и цирроза печени (p<sub>1</sub>=0,0000). Степень ожирения также увеличивалась с углублением патологии (p<sub>1</sub>=0,1722; p<sub>2</sub>=0,0000; p<sub>3</sub>=0,0000).

Таблица 1

Table 1

**Гендерно-возрастные параметры и нутритивный статус при метаболически ассоциированной неалкогольной жировой болезни печени (n=96)**

**Gender-Age Parameters and Nutritional Status in Metabolically Associated Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (n=96)**

Группа Group	Мужчины Males	Женщины Females	Возраст, лет Age	Ожирение, % Obesity	ИМТ по Кетле, кг/м <sup>2</sup> BMI (Quetelet index), kg/m <sup>2</sup>
Стеатоз Steatosis (n=33)	28	5	61,2±1,13 (95 % CI: 58,6–63,8)	72,7	33,8±0,48 (95 % CI: 32,8–34,8)
	$\chi^2=9,87$ p=0,0017				
НАСГ Non-alcoholic steatohepatitis (n=47)	10	37	63,2±1,08 (95 % CI: 61,0–65,4)	93,6	35,9±0,62 (95 % CI: 34,7–37,2)
	$\chi^2=9,57$ p=0,0020		p <sub>1</sub> =0,1806	p <sub>1</sub> =0,0059	p <sub>1</sub> =0,1722
ЦП Liver cirrhosis (n=16)	-	16	72,9±1,9 (95 % CI: 68,9–76,9)	100	43±1,93 (95 % CI: 38,9–41,1)
			p <sub>2</sub> =0,0000; p <sub>3</sub> =0,0000		p <sub>2</sub> =0,0000 p <sub>3</sub> =0,0000

Группа Group	Мужчины Males	Женщины Females	Возраст, лет Age	Ожирение, % Obesity	ИМТ по Кетле, кг/м <sup>2</sup> BMI (Quetelet index), kg/m <sup>2</sup>
Итого Total	38 (39,6 %)	58 (60,4 %)	-	84 (87,5 %)	-
	$\chi^2=2,39$ $p=0,1223$			$p=0,0000$	

В ходе исследования было установлено, что ИКЧ увеличивался с возрастанием степени НАЖБП: при стеатозе –  $4,4 \pm 0,2$  (95 % ДИ: 4,0–4,7) балла, при НАСГ –  $4,5 \pm 0,2$  (95 % ДИ: 4,13–4,8) и при ЦП –  $5,25 \pm 0,34$  (95 % ДИ: 4,5–6,0) ( $p_1=0,8080$ ;  $p_2=0,0277$ ;  $p_3=0,0450$ ), в среднем составляя  $4,57 \pm 0,12$  (95 % ДИ: 4,33–4,8) балла и свидетельствуя о наличии у всех обследованных высокой коморбидности.

Составляющей метаболического синдрома являлся увеличенный объем талии (у мужчин –  $118,6 \pm 1,71$  (95 % ДИ: 115,2–122,1) см, min – 103 см, max – 140 см; у женщин –  $119,0 \pm 1,44$  (95 % ДИ: 116,1–121,9), min – 102 см, max – 145 см), позволивший вместе с ИМТ по Кетле диагностировать ожирение I, II, III степеней соответственно у 31 (32,3 %), 38 (39,6 %), 14 (14,6 %) пациентов и избыточную массу тела у 13 (13,5 %) чел. Межгрупповые различия по критериям Манна – Уитни были установлены между группами пациентов с НАСГ и стеатозом ( $U_1=4,5788$ ;  $p_1=0,0000$ ) и с ЦП и НАСГ ( $U_3=3,7961$ ;  $p_3=0,0001$ ). Таким образом, с 95 % вероятностью доказана прогностическая роль ожирения в развитии метаболически ассоциированной НАЖБП (ОШ  $2,86 \pm 0,31$ ; 95 % ДИ: 1,56–5,25;  $p < 0,05$ ).

Важной этиопатогенетической составляющей МС является СД 2-го типа, который был диагностирован у всех 96 больных, причем 70,8 % из них находились на инсулинотерапии. Продолжительность течения СД 2-го типа варьировала от 1 до 27 лет и в среднем составляла  $12,8 \pm 0,6$  (95 % ДИ: 11,6–14,0) года. Уровень гликемии у пациентов достигал  $17,2 \pm 0,38$  (95 % ДИ: 16,4–18) ммоль/л (min – 10,2 ммоль/л, max – 29,2 ммоль/л), содержание гликированного Hb –  $12,0 \pm 0,25$  (95 % ДИ: 11,5–12,5) % (min – 6,9 %, max – 18,3 %). При этом анализ межгрупповых различий по критерию Манна – Уитни выявил разницу лишь в

длительности течения СД 2-го типа на стадиях НАСГ и стеатоза печени ( $U_1=3,5868$ ;  $p_1=0,0002$ ) и стадии ЦП по сравнению с НАСГ ( $U_3=4,5002$ ;  $p_3=0,0000$ ).

Сердечно-сосудистые заболевания как составляющие метаболически ассоциированной коморбидности у обследуемых были представлены: 1) АГ в 100 % случаев, в т.ч. в каждом третьем случае (32,3 %) – АГ осложненного течения: в анамнезе острые нарушения мозгового кровообращения (14 (14,6 %)), острый коронарный синдром – острый инфаркт миокарда (17 (17,7 %)); продолжительность течения АГ составляла 28–35 лет:  $22,4 \pm 0,67$  (95 % ДИ: 19,2–22,4) года; 2) ИБС – 87 (90,6 %) случаев на момент обследования, включающей, кроме постинфарктного кардиосклероза, стенокардию и сердечную недостаточность; продолжительность течения по анамнезу – до 16 лет:  $13,7 \pm 0,45$  (95 % ДИ: 11,9–15,2) года; 3) атеросклерозом иных локализаций – 18 (18,8 %) случаев, преимущественно брахицефальных артерий с клиникой цереброваскулярной болезни.

Хроническая почечная недостаточность как осложнение сахарного диабета (микро- и макроангиопатии) и АГ диагностировалась более чем у половины пациентов (55 (57,3 %)) на стадии С3а–С3b–СIV (13 (13,5 %)) с уровнем СКФ  $46,9 \pm 2,9$  (95 % ДИ: 40,5–53,2) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (min – 16,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, max – 58,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В рамках кардиоваскулярного континуума у 14 (14,6 %) пациентов была выявлена анемия с Hb  $112,2 \pm 2,7$  (95 % ДИ: 106,4–118,0) г/л.

Пятый компонент МС – НАЖБП – диагностировался по клинико-лабораторным показателям гепатита, которые характеризовались следующими изменениями, согласующимися с данными литературы [4, 5, 12–16, 22, 27–29]. Маркеры цитолиза – АЛТ и АСТ – превышали референсные значения в  $2,73 \pm$

$\pm 0,53$  (95 % ДИ: 1,64–3,8) и  $2,5 \pm 0,4$  (95 % ДИ: 1,63–3,3) раза соответственно, маркер холестаза ГГТП повышался до  $151,1 \pm 9,2$  (95 % ДИ: 105,1–196,8)  $\mu\text{л}$ , тогда как уровень щелочной фосфатазы составлял  $111,9 \pm 12,2$  (95 % ДИ: 95,1–119,9)  $\mu\text{л}$ . У 21 (21,8 %) пациента определена паренхиматозная желтуха с содержанием билирубина от 21,7 до 25,3  $\mu\text{моль/л}$ . Более чем в трети случаев (34 (35,4 %)) выявлена гипоальбуминемия сложного генеза со значениями  $33,7 \pm 0,4$  (95 % ДИ 32,9–34,6)  $\text{г/л}$ , однако ее следовало отнести и к печеночно-клеточной недостаточности, так как были диагностированы и иные параметры данного синдрома, в частности тест связи чисел, или тест Рейтана, составил  $79,7 \pm 2,64$  (95 % ДИ: 74,4–84,9) с. Латентная стадия энцефалопатии была определена у 32 (33,3 %) пациентов, I–II стадия – у 25 (26,1 %), II – у 33 (34,4 %) и III – у 6 (6,2 %) чел. У больных НАЖБП на стадии стеатоза значение теста Рейтана достигло  $50,7 \pm 1,1$  (95 % ДИ: 48,5–53,0) с (латентная стадия), при НАСГ –  $89,0 \pm 2,28$  (95 % ДИ: 84,4–93,6) с (I–II стадия), при ЦП –  $112,0 \pm 3,4$  (95 % ДИ: 104,8–119,2) с (II и III стадии энцефалопатии), что доказывает ведущую роль повреждения печени в развитии синдрома энцефалопатии и печеночно-клеточной недостаточности.

У 47 больных НАСГ и 16 больных ЦП методом фибросканирования были верифицированы стадии F<sub>2</sub>–F<sub>4</sub> фиброза печени по шкале METAVIR, что соответствует стадиям хронического гепатита (F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>) и стадии цирроза печени (F<sub>4</sub>). Использование неинвазивных калькуляторов фиброза печени показало, что 50 (52,1 %) пациентов с НАЖБП со значениями NAFLD Fibrosis Score 0,675 и более имеют фиброз на стадии F<sub>3</sub>–F<sub>4</sub>, 46 (47,9 %) больных – на стадии F<sub>2</sub>. Значение, полученное в тесте FIB<sub>4</sub>, составило  $4,06 \pm 0,13$  (95 % ДИ: 3,76–4,4), варьируя от 3,6 до 5,01, что соответствует F<sub>3</sub>–F<sub>4</sub> стадии фиброза, лишь у 12 (12,5 %) больных; у остальных 84 пациентов показатель

располагался в интервале от 0,1 до 2,96, что отражает малую вероятность значимого фиброза печени. В каждом 10-м (10 (10,4 %)) обследовании APRI TEST превышал значение 1,0, что соответствует наличию фибротической перестройки в печени. Следует отметить, что данные неинвазивных калькуляторов совпали с данными эластомерии печени.

Также определялись параметры печеночно-клеточной недостаточности. Кроме концентрации альбуминов в сыворотке крови и теста Рейтана, изучалось содержание аммиака, являющегося конечным продуктом обмена азотсодержащих веществ и обладающего нейротоксическим эффектом. Наиболее активным продуцентом аммиака является печень; в норме он удаляется из организма с мочой в виде мочевины [25, 26, 30–38]. Повышение содержания аммиака в крови свидетельствует о нарушении его катаболизма. Гипераммониемия является проявлением энцефалопатии, свидетельствует о нарушении белково-синтетической функции печени – синдроме печеночно-клеточной недостаточности и связана с воспалением в печени и, возможно, с ее фибротической перестройкой [33–38].

В исследовании изучались нарушения белкового обмена при приобретенной патологии печени – НАЖБП – на уровнях печеночной и внепеченочной портальной гипертензии у больных ЦП в соответствии с положением трех клинических рекомендаций «Консенсус «Гипераммониемия у взрослых» [26].

Нарушения белкового и азотистого обмена оценивались по содержанию аммиака, общего белка, мочевины, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови больных НАЖБП (табл. 2). Средние значения общего белка, альбуминов, мочевины, креатинина и мочевой кислоты у пациентов были в пределах референсных, варьируя соответственно от 62 до 83  $\text{г/л}$ , от 32 до 48  $\text{г/л}$ , от 3,2 до 20,7  $\text{ммоль/л}$ , от 46 до 223  $\mu\text{моль/л}$  и от 151 до 790  $\text{ммоль/л}$ .

Таблица 2  
Table 2

**Параметры белкового и азотистого обмена (n=96)**  
**Parameters of Protein and Nitrogen Metabolism (n=96)**

Показатель	Значение (M±m, 95 % ДИ) Value (M±m, 95 % CI)
Общий белок, г/л Total protein, g/l	71,5±0,5 (70,5–72,5)
Альбумины, г/л Albumin, g/l	39,1±0,3 (38,4–39,7)
Альбумины снижены, г/л (n=13; 13,5 %) Low albumin, g/l (n=13; 13,5 %)	33,7±0,37 (32,9–34,6)*
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	6,62±0,06 (6,08–7,15)
Мочевина повышена, ммоль/л (n=31; 32,3 %) High urea value, mmol/l (n=31; 32,3 %)	9,2±0,47 (8,9–10,2)*
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mkmol/l	97,3±2,2 (92,9–101,7)
Креатинин повышен, мкмоль/л (n=61; 63,5 %) High creatinine level, mkmol/l (n=61; 63,5 %)	107,6±2,35 (102,9–112,3)*
Мочевая кислота, ммоль/л Uric acid, mmol/l	355,3±13,4 (328,5–382,0)
Мочевая кислота повышена, ммоль/л (n=35; 36,4 %) High uric acid level, mmol/l (n=35; 36,4 %)	459,1±22,2 (413,8–504,3)*
Аммиак, мкмоль/л Ammonia, mkmol/l	103,6±4,7 (94,3–113,0)*
Аммиак повышен, мкмоль/л (n=88; 91,7 %) High ammonia level, mkmol/l (n=88; 91,7 %)	111,1±4,86 (101,3–120,7)*

**Примечание.** \* – сравнение с нормой.

**Note.** \* compared with the norm.

Вместе с тем у каждого седьмого больного (13,5 %) наблюдалась гипоальбуминемия, что отражает нарушение белково-синтетической функции печени и потерю белка с мочой в рамках кардиоренального континуума. Содержание альбуминов в сыворотке крови составляло 33,7±0,37 (95 % ДИ 32,9–34,6) г/л. Азот мочевины (мочевина) оказался повышенным более чем в трети случаев (32,3 %), что также свидетельствует о повреждении почек и, возможно, о потере массы тела на фоне прогрессирующего фиброза печени. При этом гиперкреатининемия у 63,5 % больных указывает на ХБП, о которой сказано выше. Таким образом, у больных с МС выявлены сложные многокомпонентные нарушения белкового обмена, в т.ч. подтверждающие критерии НАЖБП по

синдрому печеночно-клеточной недостаточности.

ГАЕ как еще один маркер печеночно-клеточной недостаточности диагностирована у 88 (91,7 %) пациентов с МАЖБП с максимальным значением 226 мкмоль/л и средним значением 111,1±4,86 (95 % ДИ: 101,3–120,7) мкмоль/л, что с 99 % вероятностью выше референсных значений, составляющих 36,7±13,1 (p=0,0000). Уровень аммиака 77,8±1,62 (95 % ДИ: 74,5–81) мкмоль/л у 46 (52,9 %) пациентов соответствовал легкой степени ГАЕ, 136±5,73 (95 % ДИ: 124,4–177,7) мкмоль/л у 32 (36,9 %) пациентов – средней тяжести и 206,4±3,52 (95 % ДИ: 201,8–215) мкмоль/л у 9 (10,2 %) чел. – тяжелой гипераммониемии (рис. 1).



**Рис. 1.** Степени тяжести гипераммониемии при МАЖБП

**Fig. 1.** Hyperammonemia severity in metabolic associated fatty liver disease

При стратификации содержания аммиака у больных МАЖБП с ГАЕ по стадиям заболевания (табл. 3) было установлено, что значения ГАЕ возрастают от стадии стеатоза печени до стадий НАСГ у 95,7 % пациентов и до ЦП в 100 % случаев. В настоящее время единого подхода к оценке данного синдрома у гепато-

логических больных нет, а исследователи отмечают его значение преимущественно на стадии цирроза печени невирусной и вирусной этиологии [24, 25, 30–38] и связывают чаще всего с ожирением и инсулинорезистентностью [34]. Нами же были обследованы больные с МС без установленного диагноза НАЖБП.

Таблица 3

Table 3

**Содержание аммиака в крови при метаболически ассоциированной жировой болезни печени, мкмоль/л (n=96)**

**Ammonia level in blood in metabolically associated non-alcoholic fatty liver disease (n=96), (mmol/l)**

Группа больных Group of patients	Содержание аммиака Ammonia level	p
На стадии стеатоза (n=33) Steatosis (n=33)	75,5±4,04 (67,3–83,8)	p <sub>N</sub> =0,0000
Аммиак повышен (n=27; 81,8 %) Increased ammonia level (n=27; 81,8 %)	83,6±4,14 (75,1–92,2)	p <sub>N</sub> =0,000
На стадии неалкогольного стеатогепатита (n=47) Non-alcoholic steatohepatitis (n=47)	102,4±5,8 (90,7–114,1)	p <sub>N</sub> =0,000 p <sub>1</sub> =0,0004
Аммиак повышен (n=45; 95,7 %) Increased ammonia level (n=45; 95,7 %)	104,7±5,8 (92,9–116,5)	p <sub>N</sub> =0,000
На стадии цирроза печени (n=16) Liver cirrhosis (n=16)	165,2±10,2 (143,3–187,1)	p <sub>N</sub> =0,000 p <sub>2</sub> =0,0000 p <sub>3</sub> =0,0000

**Примечание.** p<sub>N</sub> – сравнение с нормой.

**Note.** \* compared with the norm.

Выявленные нами данные позволяют заподозрить НАЖБП уже на ее ранних стадиях у лиц с МС без изменений в биохимических пробах печени и требовать исследования пе-

чени на наличие фиброза – изначально с применением неинвазивных калькуляторов, а при сочетании ГАЕ с подозрением на фиброз (при положительных тестах) – проведения эласто-



метрии. Особенно важно диагностировать ГАЕ в сочетании с фиброзом печени по данным неинвазивных калькуляторов, в первую очередь NAFLD fibrosis score как самого информативного.

Анализ межгрупповых различий методом Манна – Уитни выявил и подтвердил значимость нарастания значений аммиака при МАЖБП от стадии стеатоза к стадии стеатогепатита и далее к стадии цирроза печени ( $U_1=3,3685$ ,  $p_1=0,0005$ ;  $U_2=5,3658$ ,  $p_2=0,0000$ ;  $U_3=4,4316$ ,  $p_3=0,0000$ ). Установлено, что ГАЕ у больных НАЖБП на стадии НАСГ является прогностически значимым фактором (ОШ  $7,2\pm 0,83$ ; 95 % ДИ: 1,38–37,5;  $p<0,05$ ). Установлены взаимосвязи средней силы между ГАЕ и женским полом ( $r=0,3725$ ;  $p=0,0000$ ), ИМТ по Кетле ( $r=0,4698$ ;  $p=0,0000$ ), ожирением ( $r=0,4580$ ;  $p<0,05$ ), его стадией ( $r=0,4698$ ;  $p=0,0000$ ), гиперлипидемией низкой плотности ( $r=0,4442$ ;  $p<0,05$ ), маркерами цитолиза – с АЛТ ( $r=0,3350$ ;  $p=0,001$ ) с кратностью повышения фермента ( $r=0,3056$ ;  $p<0,05$ ), АСТ ( $r=0,4426$ ;  $p=0,0000$ ) с кратностью ее повышения ( $r=0,3358$ ;  $p<0,05$ ), определяющими обострение воспаления в печени при НАЖБП или его активность ( $r=0,3967$ ;  $p=0,0000$ ), выявленной сонологически степенью стеатоза печени ( $r=0,2216$ ;  $p<0,05$ ), а также сильные связи с синдромом сердечной недостаточности ( $r=0,9112$ ;  $p=0,031$ ) и средние со значениями СКФ ( $r=0,3114$ ;  $p=0,002$ ).

Установленные достоверные обратные взаимосвязи средней силы между ГАЕ и содержанием тромбоцитов ( $r=-0,3184$ ;  $p=0,0020$ ) могут отражать формирование и/или прогрессирование синдрома портальной гипертензии. Оказалось, что чем выше содержание аммиака в крови больных, тем ниже содержание фибриногена, что подтверждено обратной зависимостью ( $r=-0,6139$ ;  $p=0,0028$ ) и свидетельствует об усугублении печеночно-клеточной недостаточности и подтверждается взаимосвязью с энцефалопатией ( $r=0,5369$ ;  $p=0,0000$ ) с 99 % вероятностью. Энцефалопатия встречалась по нарастающей чаще при МАЖБП от стадии стеатоза к стадии НАСГ и далее к стадии ЦП ( $U_1=7,5768$ ,  $p=0,0000$ ;  $U_2=5,6178$ ,  $p_2=0,0000$ ;  $U_3=4,2160$ ,  $p_3=0,0000$ ). Оказались

достоверными и взаимоотношения между ГАЕ и фибротической перестройкой печени по параметрам неинвазивных калькуляторов – APRI ( $r=0,4311$ ;  $p=0,0010$ ), FIB<sub>4</sub> ( $r=0,3862$ ;  $p=0,0040$ ), NAFLD Fibrosis Score ( $r=0,3584$ ;  $p=0,0070$ ).

Все вышесказанное подтверждается данными кластерного анализа. Совокупность астенизации, гипоальбуминемии, повышения значений в тесте Рейтана с гипераммониемией является дополнительным и важнейшим критерием печеночно-клеточной недостаточности при НАЖБП у больных с МС (абдоминальным ожирением, СД 2-го типа, кардиоваскулярной патологией, кардиоренальными взаимоотношениями на фоне атерогенной дислипидемии), что продемонстрировано в кластерах и субкластерах у 96 больных и подтверждено взаимосвязями печеночно-клеточной недостаточности с содержанием аммиака и составляющих всего диагностического комплекса при МС и НАЖБП.

При проведении настоящего исследования уточнена роль нарушений белкового и азотистого обменов, в первую очередь гипераммониемии, в клинической картине МАЖБП – от ее формирования до прогрессирования через стадии НАСГ и ЦП, что подтверждается активностью воспаления в печени, печеночно-клеточной недостаточностью, прогрессирующей до стадии цирроза печени, в т.ч. в виде прямых корреляций с маркерами цитолиза, энцефалопатией, взаимосвязями с фибротической перестройкой печени.

**Заключение.** Таким образом, неалкогольная жировая болезнь печени, заболеваемость и распространенность которой в связи с эпидемиями ожирения, СД 2-го типа, метаболического синдрома во всем мире прогрессивно увеличивается, входящая в квинтет метаболически ассоциированных заболеваний, в первую очередь эндокринных (ожирения, СД 2-го типа) и сердечно-сосудистых (АГ и ИБС), является важной междисциплинарной проблемой современного здравоохранения. В диагностике НАЖБП первичного генеза, характеризующейся клинической малосимптомностью, но неуклонно прогрессирующим течением до стадий цирроза печени и первичной

гепатоцеллюлярной карциномы, формирующейся при метаболически ассоциированной коморбидной патологии в рамках кардиогепатологического континуума, множество вопросов остается открытым. Данное заболевание требует проведения дифференциации с гепатитом иной этиологии, в первую очередь со стеатогепатитом алкогольного, лекарственно-генеза и гепатитом С. Число больных с метаболическим синдромом в мире прогрессивно растет, а НАЖБП определяет параметры качества и продолжительности жизни больных в связи с ее прогрессированием на фоне кажущегося благополучия. В этой связи поиск дополнительных методов диагностики и мониторинга данного заболевания печени важен и своевременен. Применение неинвазивных калькуляторов, позволяющих ориентировочно оценить наличие и степень фиброза, определение аммиака в крови и собственно гипергаммониемии как еще одного важного маркера печеночно-клеточной недостаточности позволяют улучшить диагностику НАЖБП как на уровне амбулаторной, так и на уровне стационарной медицинской помощи.

На платформе «Врачи РФ» 28 июня 2023 г. был размещен проект Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при неалкогольной жировой болезни печени (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)», под-

готовленный Минздравом России 14.06.2023 для оказания первичной медико-санитарной помощи, специализированной медицинской помощи в условиях амбулаторного лечения, лечения в дневном стационаре и стационарно, регламентирующий объемы и частоту исследований, в котором прописаны ведение больных терапевтом и гастроэнтерологом, общеклинические и общетерапевтические биохимические анализы крови, анализ результатов УЗИ и эластометрии печени, проведение иммунологических тестов, МРТ и анализа гепатобиоптатов с коэффициентом 0,0033 ([https://vrachirf.ru/concilium/127372.html?utm\\_source=vrch&utm\\_medium=dstr\\_35&utm\\_campaign=msg\\_17344](https://vrachirf.ru/concilium/127372.html?utm_source=vrch&utm_medium=dstr_35&utm_campaign=msg_17344); Система ГАРАНТ). Однако полученные нами данные расширяют диагностические возможности при НАЖБП, позволяя ее заподозрить по результатам применения неинвазивных калькуляторов, в первую очередь NAFLD fibrosis score, выявления печеночно-клеточной недостаточности путем внедрения обязательного исследования капиллярной крови на аммиак, а выявленная гипергаммониемия в совокупности NAFLD fibrosis score позволяет стратифицировать стадии данного часто встречаемого хронического заболевания печени и проводить дальнейший поиск его клинико-диагностических маркеров, исключив гепатит иной этиологии, а также мониторировать течение на фоне проводимой терапии.

*Работа проведена в рамках инициативной темы «Предикторы генеза развития, течения и исходов хронических и коморбидно протекающих соматических заболеваний» № АААА-А19-119062490051-6 БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», зарегистрированной в ЕГИСУ НИОКТР до 2022 г. и пролонгированной за № 123060100028-5 до 2025 г.*

Авторы выражают благодарность коллективу БУ ВО Ханты-Мансийского АО – Югры «Сургутский государственный университет» в лице ректора д-ра пед. наук, профессора Косенка Сергея Михайловича; коллективу медицинского института СурГУ в лице директора д-ра мед. наук, профессора Коваленко Людмилы Васильевны, коллективу кафедры внутренних болезней; коллективу БУ Ханты-Мансийского АО – Югры «Сургутская окружная клиническая больница» в лице главного врача канд. мед. наук. Шестаковой Галины Никандровны и заместителя главного врача по терапевтической службе Сониной Светланы Николаевны.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Вклад авторов**

Концепция и дизайн исследования: Арямкина О.Л.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Биек А.Ю., Сайтов А.Р.

Статистическая обработка данных: Биек А.Ю., Сайтов А.Р.

Анализ и интерпретация данных: Арямкина О.Л.

Написание и редактирование текста: Арямкина О.Л., Биек А.Ю.

## Литература

1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Лишута А.С. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (5): 757–764.
2. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А., Барбараиш О.Н., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Драпкина О.М., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В., Лила А.М., Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Миллер О.Н., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Рунихина Н.К., Сайганов С.А., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Уринский А.М., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56.
3. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараиш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лила А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66.
4. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом. Русский медицинский журнал. 2018; 1 (1): 34–40. URL: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nealkogolynaya\\_ghirovaya\\_bolezny\\_pecheni\\_vzaimosvyazi\\_s\\_metabolicheskim\\_sindromom/#ixzz872Tqf2ro](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nealkogolynaya_ghirovaya_bolezny_pecheni_vzaimosvyazi_s_metabolicheskim_sindromom/#ixzz872Tqf2ro) Under Creative Commons License: Attribution (дата обращения: 23.03.2023).
5. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 1 (10): 57–65.
6. Le M.H. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. Journal of Hepatology. 2023; 79 (2): 287–295. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.040.
7. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Айламазян Э.К., Власов Н.Н., Гриневич В.Б., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Хорошнина Л.П., Жесткова Н.В., Орешко Л.С., Дуданова О.П., Добрица В.П., Турьева Л.В., Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р., Венцак Е.В., Аleshina Е.И., Гурова М.М., Горячева Л.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 2: 22–37.
8. Драпкина О.М., Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология. Москва: ВИДОКС; 2019. 103.
9. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Буеверов А.О., Виноцкая Е.В., Вольнец Г.В., Еремينا Е.Ю., Гриневич В.Б., Долгушина А.И., Казюлин А.Н., Кашикина Е.И., Козлова И.В., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Кравчук Ю.А., Ли Е.Д., Лоранская И.Д., Махов В.М., Мехтиева С.Н., Новикова В.П., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Радченко В.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Сайфутдинов Р.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Стефанюк О.В., Тарасова Л.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Цыганова Ю.В., Шархун О.О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1 (1): 4–52.
10. Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски. Consilium Medicum. 2017; 19: 74–76.
11. 10 главных причин смерти. URL: <https://plus-one.ru/society/2022/07/20/10-glavnyh-prichin-smerti> (дата обращения: 23.03.2023).
12. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины: пособие для врачей. Москва: Прима Принт; 2020. 68.
13. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор европейских рекомендаций 2016 года. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 8–13.

14. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И.* Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей. Москва: Прима Принт; 2017. 64.
15. *Голованова Е.В.* Патология желчевыводящих путей и печени у больных с метаболическим синдромом: пособие для врачей. Москва: Прима Принт; 2020. 64.
16. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64: 1388–1402.
17. ICD-11 Implementation or Transition Guide. Geneva: World Health Organization; 2019.
18. *Eslam M., Newsome P.N., Anstee Q.M.* A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Journal of Hepatology.* 2020; 73 (1): 202–209. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
19. *Eslam M., Sanyal A.J., George J.* MAFLD: a consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020; 158 (7): 1999–2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
20. *Yasser Fouad.* What’s in a name? Renaming ‘NAFLD’ to ‘MAFLD’. *Liver International.* 2020; 00: 1–8.
21. *Shi Z., Tuomilehto J.* The circadian syndrome predicts cardiovascular disease better than metabolic syndrome in Chinese adults. *J Intern Med.* 2020; 289 (6): 851–860. DOI: 10.1111/joim.12924. PMID: 31081577. PMCID: PMC6851668.
22. *Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.* Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Доктор.Ру.* 2021; 20 (4): 33–39.
23. *Биек А.Ю., Саитов А.Р., Добрынина И.Ю., Арямкина О.Л.* Метаболически ассоциированная неалкогольная жировая болезнь печени. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2021; 3 (49): 14–19.
24. *Верижникова Л.Н., Арямкина О.Л., Терентьева Н.Н.* Соматическая патология у жителей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19 (2): 13–19.
25. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буеверов А.О., Плотникова Е.Ю., Долгушина А.И., Ильченко Л.Ю., Ермолова Т.В., Тарасова Л.В., Ли Е.Д., Цыганова Ю.В., Ахмедов В.А., Агеева Е.А., Лосев В.М., Куприянова И.Н., Серикова С.Н., Корочанская Н.В., Вологжанина Л.Г., Циммерман Я.С., Сас Е.И., Журавель С.В., Оковитый С.В., Осипенко М.Ф., Радченко В.Г., Солдатова Г.С., Ситкин С.И., Селиверстов П.В., Шавкута Г.В., Бутова Е.Н., Кожевникова С.А.* Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019; 12: 4–23.
26. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буеверов А.О., Плотникова Е.Ю., Долгушина А.И., Ильченко Л.Ю., Ермолова Т.В., Тарасова Л.В., Ли Е.Д., Цыганова Ю.В., Ахмедов В.А., Агеева Е.А., Лосев В.М., Куприянова И.Н., Серикова С.Н., Корочанская Н.В., Вологжанина Л.Г., Циммерман Я.С., Сас Е.И., Журавель С.В., Оковитый С.В., Осипенко М.Ф., Радченко В.Г., Солдатова Г.С., Ситкин С.И., Селиверстов П.В., Шавкута Г.В., Бутова Е.Н., Кожевникова С.А.* Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (версия 2021). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021; 3: 97–118.
27. *Лазебник Л.Б., Туркина С.В.* НАЖБП-ассоциированная коморбидность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021; 194 (10): 5–13.
28. *Резник Е.В., Алиева А.М., Модестова А.В., Волынкина В.М., Кисляков В.А., Никитин И.Г., Байкова И.Е.* Хронические гепатиты: учебное пособие для вузов. 2-е изд. Москва; Юрайт: РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2022. 87.
29. *Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И., Дружилов М.А., Ипаткин Р.В., Калинин А.Л., Кузнецова И.В., Кузнецова Т.Ю., Мехтиев С.Н., Моргунов Ю.Л., Миллер А.М., Мамедов М.Н., Осипова И.В., Пушкарь Д.Ю., Тапильская Н.И., Титаренко В.Л., Чумакова Г.А., Щекотов В.В., Аганезова Н.В., Аметов А.С., Антропова О.Н., Балан В.Е., Богачев Р.С., Демидова Т.Ю., Драпкина О.М., Луцевич О.Э., Наумов А.В., Оганов Р.Г., Паценко М.Б., Пырикова Н.В., Сигал А.С., Салов И.А., Сметник В.П., Теблов К.И., Толстов С.Н., Ульрих Е.А., Фисун А.Я., Юренева С.В., Яшков Ю.И.* Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013; 12 (6): 41–82.
30. *Плотникова Е.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К.* Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции. *Медицинский совет.* 2021; 21-1: 95–104.
31. *Петрова Э.М., Черанева В.А., Грачев В.Г.* Гепатогенная слабость как клинический маркер гипераммониемии и эффективность ее коррекции у пациентов с доцирротическими стадиями неалкогольной жировой... *Лечащий врач.* 2020; 8: 48–53.

32. *Гаранина Е.В.* Влияние курсового приема L-орнитин-L-аспартата на фиброз и стеатоз печени у больных ассоциированной с нарушениями метаболизма жировой болезнью печени (неалкогольной жировой болезнью печени), имеющих гипераммониемию. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021; 31 (4): 31–36.
33. *Плотникова Е.Ю., Сухих А.С.* Различные варианты гипераммониемии в клинической практике. *Медицинский совет.* 2018; 14: 34–42.
34. *Шавкута Г.В., Шнюкова Т.В., Колесникова Е.С., Кручинин В.В., Лютова А.К., Тимченко А.С.* Повышение уровня аммиака и его связь с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019; 9: 75–79.
35. *Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г.* Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? *Архив внутренней медицины.* 2018; 8 (3): 186–193.
36. *Горбань В.В., Корочанская Н.В., Горбань Е.В., Серикова С.Н.* Клинико-лабораторные констелляции неалкогольной жировой болезни печени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: возможности скрининга стеатогепатоза и стеатогепатита на основании выявления гипераммониемии в амбулаторной практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019; 166 (6): 105–112.
37. *Алексеев С.А., Агеева Е.А., Полковникова О.П.* Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Медицинский альманах.* 2019; 1 (58): 57–59.
38. *Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маев И.В., Мациевич М.В., Уварова О.В.* Возможности терапевтической коррекции гипераммониемии и минимальной печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническим гепатитом С на доцирротической стадии. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 52–58.

*Поступила в редакцию 30.06.2023; принята 15.07.2023.*

#### **Сведения об авторах**

**Арямкина Ольга Леонидовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628403, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; e-mail: arjam56@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>.

**Биек Альфред Юлаевич** – аспирант кафедры внутренних болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628403, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; врач-терапевт, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, 14; e-mail: [alfred\\_1991@mail.ru](mailto:alfred_1991@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-8455>.

**Саитов Азиз Русланович** – аспирант кафедры внутренних болезней, БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет». 628403, Россия, г. Сургут, пр. Ленина, 1; врач-терапевт, БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница». 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, 14; e-mail: [noghay\\_05@bk.ru](mailto:noghay_05@bk.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2966-8277>.

#### **Образец цитирования**

*Арямкина О.Л., Биек А.Ю., Саитов А.Р.* Диагностическое значение нарушений азотистого обмена при неалкогольной жировой болезни печени у коморбидных больных с метаболическим синдромом и стратификация ее стадий. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2023; 3: 49–66. DOI: [10.34014/2227-1848-2023-3-49-66](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-3-49-66).

## DIAGNOSTIC VALUE OF NITROGEN METABOLISM DISORDERS IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN COMORBID PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND STRATIFICATION OF DISEASE STAGES

O.L. Aryamkina<sup>1</sup>, A.Yu. Biek<sup>1, 2</sup>, A.R. Saitov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Surgut State University, Surgut, Russia;

<sup>2</sup> Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

*The aim of the study is to determine the significance of hyperammonemia for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with metabolically associated comorbid pathology.*

*Materials and Methods. A single-stage cohort randomized study was conducted to examine NAFLD in patients with metabolically associated pathology – type 2 diabetes, obesity, hypertension, coronary artery disease, and dyslipidemia. The study included 96 patients, who were divided into 3 groups: patients with steatotic liver disease (n=33), patients with non-alcoholic steatohepatitis (n=47) and patients with newly diagnosed liver cirrhosis (n=16). For NAFLD diagnosis, non-invasive methods were also applied (APRI, FIB4, NAFLD fibrosis score). To diagnose hepatocellular insufficiency, the authors evaluated ammonia level in capillary blood. Statistical processing was carried out by parametric and nonparametric methods, correlation and cluster analysis (Statistica 10.0). We also calculated odds ratio.*

*Results. Metabolic syndrome in patients aged 64.2±0.85 (64.9 % females and 35.1 % males, Charlson comorbidity index 4.57±0.12) was represented by type 2 diabetes (100 %), insulin-treated diabetes (2/3 of patients), hypertension (1/3 of patients, stage 3 of NAFLD), obesity (87.5 %), coronary heart disease (90.6 %), steatotic liver disease (34.4 %), non-alcoholic steatohepatitis (49 %) and asymptomatic liver cirrhosis (16.6 %). According to NFS results, stage F<sub>3</sub>–F<sub>4</sub> fibrosis was diagnosed in 52.1 % of patients, F<sub>2</sub> fibrosis in 47.9 %; hyperammonemia was found in 91.7 % (up to 111.1±4.86 (101.3–120.7) μmol/l). Hyperammonemia developed from steatosis to non-alcoholic steatohepatitis and liver cirrhosis and correlated with the stage of liver fibrosis, hepatitis activity, and metabolic syndrome key criteria. NFS calculator and hyperammonemia diagnosis made it possible to stratify the stages of non-alcoholic fatty liver disease.*

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, stage stratification, hyperammonemia, metabolic syndrome, comorbidity.

*The work was carried out within the initiative project “Predictors of the development, course and outcomes of chronic and comorbid somatic diseases”, No. AAAA-A19-119062490051-6 BU, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, Surgut State University, registered in Unified State Accounting Information System for Research, Development and Technological Work for Civil Purposes until 2022 and prolonged until 2025, No. 123060100028-5.*

**Acknowledgement.** The authors thank the staff of Surgut State University represented by the Rector, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor Sergey Mikhailovich Kosenok; the staff of Medical Institute of Surgut State University represented by the Director, Doctor of Medical Sciences, Professor Lyudmila Vasilievna Kovalenko; the staff of the Department of Internal Diseases; the staff of Surgut Regional Clinical Hospital represented by the Chief Physician, Candidate of Medical Sciences Galina Nikandrovna Shestakova and Deputy Chief Physician for Therapeutic Service Svetlana Nikolaevna Sonina.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Author contributions

Research concept and design: Aryamkina O.L.

Literature search, participation in the research study, data processing: Biek A.Yu., Saitov A.R.

Statistical data processing: Biek A.Yu., Saitov A.R.

Data analysis and interpretation: Aryamkina O.L.

Text writing and editing: Aryamkina O.L., Biek A.Yu.

## References

1. Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu., Zektser V.Yu., Vinogradova N.N., Il'gisonis I.S., Shakar'yants G.A., Kozhevnikova M.V., Lishuta A.S. Metabolicheskiy sindrom: istoriya razvitiya, osnovnye kriterii diagnostiki [Metabolic syndrome: History of development and main diagnostic criteria]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018; 14 (5): 757–764 (in Russian).
2. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A., Barbarash O.N., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Drapkina O.M., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Mamedov M.N., Mardanov B.U., Miller O.N., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Runikhina N.K., Sayganov S.A., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Urinskiy A.M., Shal'nova S.A. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Klinicheskie rekomendatsii [Comorbid pathology in clinical practice. Clinical guidelines]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017; 16 (6): 5–56 (in Russian).
3. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Luk'yanov M.M., Morozova T.E., Pereverzev A.P., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Shal'nova S.A. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya [Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019; 18 (1): 5–66 (in Russian).
4. Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni – vzaimosvyazi s metabolicheskim sindromom [Non-alcoholic fatty liver disease: Correlation with metabolic syndrome]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 1 (1): 34–40. Available at: [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nealkogol'naya\\_zhirovaya\\_bolezn'\\_pecheni\\_vzaimosvyazi\\_s\\_metabolicheskim\\_sindromom/#ixzz872Tqf2ro](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Nealkogol'naya_zhirovaya_bolezn'_pecheni_vzaimosvyazi_s_metabolicheskim_sindromom/#ixzz872Tqf2ro) Under Creative Commons License: Attribution (accessed: March 23, 2023) (in Russian).
5. Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A., Krolevets T.S. NAZhBP: komorbidnost' i assotsirovannye zabolevaniya [NAFLD: Comorbidity and associated diseases]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; 1 (10): 57–65 (in Russian).
6. Le M.H. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *Journal of Hepatology*. 2023; 79 (2): 287–295. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.040.
7. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Avalueva E.B., Aylamazyan E.K., Vlasov N.N., Grinevich V.B., Kornienko E.A., Novikova V.P., Khoroshinina L.P., Zhestkova N.V., Oreshko L.S., Dudanova O.P., Dobritsa V.P., Tur'eva L.V., Tirikova O.V., Kozlova N.M., Eliseev S.M., Gumerov R.R., Ventsak E.V., Aleshina E.I., Gurova M.M., Goryacheva L.G. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: klinika, diagnostika, lechenie (rekomendatsii dlya terapevtov, 2-ya versiya) [Non-alcoholic fatty liver disease: Clinical picture, diagnosis and treatment (Guidelines for therapists, 2<sup>nd</sup> version)]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 2: 22–37 (in Russian).
8. Drapkina O.M., Bueverov A.O. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni kak mul'tidistsiplinarnaya patologiya* [Non-alcoholic fatty liver disease as a multidisciplinary pathology]. Moscow: VIDOKS; 2019. 103 (in Russian).
9. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raykhel'son K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M., Mav I.V., Martynov A.I., Roytberg G.E., Khlynova O.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ardatkaya M.D., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bueverov A.O., Vinitskaya E.V., Volynets G.V., Eremina E.Yu., Grinevich V.B., Dolgushina A.I., Kazulin A.N., Kashkina E.I., Kozlova I.V., Konev Yu.V., Korochanskaya N.V., Kravchuk Yu.A., Li E.D., Loranskaya I.D., Makhov V.M., Mekhtiev S.N., Novikova V.P., Ostroumova O.D., Pavlov Ch.S., Radchenko V.G., Samsonov A.A., Sarsenbaeva A.S., Sayfutdinov R.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Stefanyuk O.V., Tarasova L.V., Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Khavkin A.I., Tsyganova Yu.V., Sharkhun O.O. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni u vzroslykh: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendatsii dlya terapevtov, tret'ya versiya [Non-alcoholic fatty liver disease in adults: Clinical picture, diagnosis and treatment. Guidelines for therapists, 3<sup>rd</sup> version]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 1 (1): 4–52 (in Russian).
10. Shirokova E.N. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni, giperlipidemiya i serdechno-sosudistye riski [Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks]. *Consilium Medicum*. 2017; 19: 74–76 (in Russian).

11. 10 glavnykh prichin smerti [Top 10 causes of death]. Available at: <https://plus-one.ru/society/2022/07/20/10-glavnyh-prichin-smerti> (accessed: March 23, 2023) (in Russian).
12. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyu Yu.A., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni s pozitsiy sovremennoy meditsiny: posobie dlya vrachey* [Non-alcoholic fatty liver disease, modern outlook: Clinical practice guidelines]. Moscow: Prima Print; 2020. 68 (in Russian).
13. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Diagnostika i lechenie nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni: obzor evropeyskikh rekomendatsiy 2016 goda [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Review of 2016 European guidelines]. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8): 8–13 (in Russian).
14. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: posobie dlya vrachey* [Non-alcoholic fatty liver disease: Clinical practice guidelines]. Moscow: Prima Print; 2017. 64 (in Russian).
15. Golovanova E.V. *Patologiya zhelchevyvodyashchikh putey i pecheni u bol'nykh s metabolicheskim sindromom: posobie dlya vrachey* [Pathology of biliary tract and liver in patients with metabolic syndrome: Clinical practice guidelines]. Moscow: Prima Print; 2020. 64 (in Russian).
16. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64: 1388–1402.
17. *ICD-11 Implementation or Transition Guide*. Geneva: World Health Organization; 2019.
18. Eslam M., Newsome P.N., Anstee Q.M. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020; 73 (1): 202–209. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
19. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020; 158 (7): 1999–2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
20. Yasser Fouad. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver International*. 2020; 00: 1–8.
21. Shi Z., Tuomilehto J. The circadian syndrome predicts cardiovascular disease better than metabolic syndrome in Chinese adults. *J Intern Med*. 2020; 289 (6): 851–860. DOI: 10.1111/joim.12924. PMID: 31081577. PMCID: PMC6851668.
22. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Novye aspekty nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [New aspects of non-alcoholic fatty liver disease]. *Doktor.Ru*. 2021; 20 (4): 33–39 (in Russian).
23. Biek A.Yu., Saitov A.R., Dobrynina I.Yu., Aryamkina O.L. Metabolicheski assotsirovannaya nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni [Metabolically associated non-alcoholic fatty liver disease]. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2021; 3 (49): 14–19 (in Russian).
24. Verizhnikova L.N., Aryamkina O.L., Terent'eva N.N. Somaticheskaya patologiya u zhiteley Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga – Yugry [Somatic pathology in residents of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2020; 19 (2): 13–19 (in Russian).
25. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov A.O., Plotnikova E.Yu., Dolgushina A.I., Il'chenko L.Yu., Ermolova T.V., Tarasova L.V., Li E.D., Tsyganova Yu.V., Akhmedov V.A., Ageeva E.A., Losev V.M., Kupriyanova I.N., Serikova S.N., Korochanskaya N.V., Vologzhanina L.G., Tsimmerman Ya.S., Sas E.I., Zhuravel' S.V., Okovityy S.V., Osipenko M.F., Radchenko V.G., Soldatova G.S., Sitkin S.I., Seliverstov P.V., Shavkuta G.V., Butova E.N., Kozhevnikova S.A. Rossiyskiy konsensus «Giperammoniemii u vzroslykh» [Russian consensus “Hyperammonemia in adults”]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; 12: 4–23 (in Russian).
26. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov A.O., Plotnikova E.Yu., Dolgushina A.I., Il'chenko L.Yu., Ermolova T.V., Tarasova L.V., Li E.D., Tsyganova Yu.V., Akhmedov V.A., Ageeva E.A., Losev V.M., Kupriyanova I.N., Serikova S.N., Korochanskaya N.V., Vologzhanina L.G., Tsimmerman Ya.S., Sas E.I., Zhuravel' S.V., Okovityy S.V., Osipenko M.F., Radchenko V.G., Soldatova G.S., Sitkin S.I., Seliverstov P.V., Shavkuta G.V., Butova E.N., Kozhevnikova S.A. Rossiyskiy konsensus «Giperammoniemii u vzroslykh» (versiya 2021) [Russian consensus “Hyperammonemia in adults” (version 2021)]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 3: 97–118 (in Russian).
27. Lazebnik L.B., Turkina S.V. NAZhBP-assotsirovannaya komorbidnost' [NAFLD-associated comorbidity]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 194 (10): 5–13 (in Russian).



28. Reznik E.V., Alieva A.M., Modestova A.V., Volynkina V.M., Kislyakov V.A., Nikitin I.G., Baykova I.E. *Khronicheskie gepatity: uchebnoe posobie dlya vuzov* [Chronic hepatitis: Textbook for universities]. 2-e izd. Moscow; Yurayt: RNIMU im. N.I. Pirogova; 2022. 87 (in Russian).
29. Mychka V.B., Vertkin A.L., Vardaev L.I., Druzhilov M.A., Ipatkin R.V., Kalinkin A.L., Kuznetsova I.V., Kuznetsova T.Yu., Mekhtiev S.N., Morgunov Yu.L., Miller A.M., Mamedov M.N., Osipova I.V., Pushkar' D.Yu., Tapil'skaya N.I., Titarenko V.L., Chumakova G.A., Shchekotov V.V., Aganezova N.V., Ametov A.S., Antropova O.N., Balan V.E., Bogachev R.S., Demidova T.Yu., Drapkina O.M., Lutsevich O.E., Naumov A.V., Oganov R.G., Patsenko M.B., Pyrikova N.V., Sigal A.S., Salov I.A., Smetnik V.P., Tebloev K.I., Tolstov S.N., Ul'rikh E.A., Fisun A.Ya., Yureneva S.V., Yashkov Yu.I. Konsensus ekspertov po mezhdistsiplinarnomu podkhodu k vedeniyu, diagnostike i lecheniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom [Expert consensus on interdisciplinary approach to management, diagnosis and treatment of patients with metabolic syndrome]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2013; 12 (6): 41–82 (in Russian).
30. Plotnikova E.Yu., Sin'kova M.N., Isakov L.K. Astheniya i utomlenie pri giperammoniemii: etiopatogenez i metody korrektsii [Asthenia and fatigue in hyperammonemia: Etiopathogenesis and methods of correction]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; 21-1: 95–104 (in Russian).
31. Petrova E.M., Cheraneva V.A., Grachev V.G. Gepatogennaya slabost' kak klinicheskiy marker giperammoniemii i effektivnost' ee korrektsii u patsientov s dotsirroticheskimi stadiyami nealkogol'noy zhirovo... [Hepatogenic weakness as a clinical marker of hyperammonemia and effectiveness of its correction in patients with pre-cirrhotic stages of non-alcoholic fatty liver disease]. *Lechashchiy vrach*. 2020; 8: 48–53 (in Russian).
32. Garanina E.V. Vliyanie kursovogo priema L-ornitin-L-aspartata na fibroz i steatoz pecheni u bol'nykh assotsiirovannoy s narusheniyami metabolizma zhirovoy boleznyu pecheni (nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni), imeyushchikh giperammoniemiyu [Effect of L-ornithine-L-aspartate on liver fibrosis and steatosis in patients with metabolic-associated fatty liver disease (non-alcoholic fatty liver disease) and hyperammonemia]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2021; 31 (4): 31–36 (in Russian).
33. Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Razlichnye varianty giperammoniemii v klinicheskoy praktike [Different types of hyperammonemia in clinical practice]. *Meditsinskiy sovet*. 2018; 14: 34–42 (in Russian).
34. Shavkuta G.V., Shnyukova T.V., Kolesnikova E.S., Kruchinin V.V., Lyutova A.K., Timchenko A.S. Povyshenie urovnya ammiaka i ego svyaz' s vistseral'nym ozhireniem i insulinorezistentnost'yu [Increased ammonia level and its association with visceral obesity and insulin resistance]. *Ekspertim'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; 9: 75–79 (in Russian).
35. Il'chenko L.Yu., Nikitin I.G. Giperammoniemiya u patsientov na dotsirroticheskoy stadii: klinicheskaya real'nost' [Hyperammonemia in pre-cirrhotic patients: Clinical reality]? *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2018; 8 (3): 186–193 (in Russian).
36. Gorban' V.V., Korochanskaya N.V., Gorban' E.V., Serikova S.N. Kliniko-laboratornye konstellyatsii nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni i gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni: vozmozhnosti skrininga steatogepatoza i steatogepatita na osnovanii vyyavleniya giperammoniemii v ambulatornoy praktike [Clinical and laboratory constellations of non-alcoholic fatty liver disease and gastroesophageal reflux disease: Screening opportunities for steatohepatosis and steatohepatitis based on the detection of hyperammonemia in outpatient practice]. *Ekspertim'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019; 166 (6): 105–112 (in Russian).
37. Alekseenko S.A., Ageeva E.A., Polkovnikova O.P. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu giperammoniemii u patsientov s khronicheskimi zabolevaniyami pecheni na dotsirroticheskoy stadii [Modern approaches to diagnosis and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver diseases at the pre-cirrhotic stage]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2019; 1 (58): 57–59 (in Russian).
38. Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Maev I.V., Matsievich M.V., Uvarova O.V. Vozmozhnosti terapevticheskoy korrektsii giperammoniemii i minimal'noy pechenochnoy entsefalopatii u patsientov s khronicheskim gepatitom S na dotsirroticheskoy stadii [Possibilities of therapeutic correction of hyperammonemia and minimal hepatic encephalopathy in patients with chronic hepatitis C at the pre-cirrhotic stage]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91 (2): 52–58 (in Russian).

**Information about the authors**

**Aryamkina Ol'ga Leonidovna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Internal Medicine, Surgut State University. 628403, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; e-mail: arjam56@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>.

**Biek Al'fred Yulaevich**, Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine, Surgut State University. 628403, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; General Practitioner, Surgut Regional Clinical Hospital. 628408, Russia, Surgut, Energetikov St., 14; e-mail: alfred\_1991@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-8455>.

**Saitov Aziz Ruslanovich**, Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine, Surgut State University. 628403, Russia, Surgut, Lenin Ave., 1; General Practitioner, Surgut Regional Clinical Hospital. 628408, Russia, Surgut, Energetikov St., 14; e-mail: noghay\_05@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2966-8277>.

**For citation**

Aryamkina O.L., Biek A.Yu., Saitov A.R. Diagnosticheskoe znachenie narusheniy azotistogo obmena pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u komorbidnykh bol'nykh s metabolicheskim sindromom i stratifikatsiya ee stadiy [Diagnostic value of nitrogen metabolism disorders in non-alcoholic fatty liver disease in comorbid patients with metabolic syndrome and stratification of disease stages]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2023; 3: 49–66. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-3-49-66 (in Russian).