

УДК 616.36-002-003.826-06-036

Г.Г. БЕДЕЛЬБАЕВА, Л.К. ТАШЕНОВА, Ж.М. НУРМАХАНОВА,
Ю.П. ШУМКОВ, И.О. ГРИДИН, Б.Е. ЕРДАШ

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТЕАТОГЕПАТИТА
АЛКОГОЛЬНОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Бедельбаева Г.Г.

Изучение патогенетических механизмов, анамнестических и клинических особенностей ЖБП на примере стеатогепатита алкогольной и метаболической этиологии позволяет оптимизировать стратегию профилактики и эффективного персонализированного лечения пациентов.

Цель исследования. Изучить анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные особенности стеатогепатита алкогольной и метаболической этиологии.

Материал и методы. Обследовано 153 больных со стеатогепатитами невирусной этиологии: 50 пациентов с алкогольным стеатогепатитом, 45 - стеатогепатитом алкогольной и метаболической этиологии, 58 - неалкогольный стеатогепатит - опрос и объективный осмотр больных, основные и дополнительные лабораторно-инструментальные исследования.

Результаты и обсуждение. Для больных СГ АМЭ характерен более короткий анамнез существования избыточной массы тела и ожирения, чем у пациентов НАСГ, в сочетании с меньшими дозами, частотой и длительностью употребления алкоголя, большим удельным весом слабоалкогольных газированных напитков в структуре употребляемого спиртного по сравнению с пациентами, страдающими АСГ. Клиническая картина заболевания у пациентов СГ АМЭ, в отличие от АСГ и НАСГ, характеризуется большей частотой проявлений стеновегетативного синдрома, билиарной диспепсии, субиктеричности склер и кожи, пальмарной эритемы, сочетается с большей выраженностью гепатомегалии, большей частотой выявления стеатоза печени 4 степени и эховзвеси в желчном пузыре, более высоким содержанием моноцитов в периферической крови и большими уровнями провоспалительных цитокинов.

Выводы. Анализ результатов исследования свидетельствует, что наиболее часто встречающиеся формы стеатогепатита возникают как результат взаимодействия организма с основными этиологическими факторами (алкоголь, инсулинорезистентность и их сочетание), которые реализуются с помощью различных эффекторов, медиаторов и реакции. Однако, стеатогепатиты на иницирующей части патологического процесса отличаются между собой только скоростью и интенсивностью протекания единых патофизиологических механизмов, количественной и качественной характеристикой их составляющих.

Ключевые слова: стеатогепатит, алкогольная этиология, метаболическая этиология.

По мнению ведущих организаций в области гепатологии – Американской ассоциации по изучению печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association, AGA) и Американского колледжа гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology, ACG) под неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) принято понимать наличие признаков стеатоза печени при отсутствии причин для вторичного накопления жира. Таким образом, НАЖБП это самостоятельная нозологическая форма хронического поражения печени невирусного генеза, представленная спектром морфологических изменений, включающих стеатоз или жировой гепатоз (ЖГ), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз и цирроз печени, развивающиеся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах [1, 2]. Морфологическими критериями стеатоза, по

признанному профессиональными ассоциациями мнению D.Torges и соавт., является макровезикулярное накопление жира более чем в 5% гепатоцитов [3].

Согласно последнему метаанализу мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% (95% ДИ: 22,10–28,65) [4]. Недавние исследования, проведенные в США, демонстрируют, что НАЖБП страдают от 20 до 46% асимптоматичных пациентов [5, 6]. В Европе НАЖБП выявляется у 20–30% лиц [7]. Популяционные когортные исследования в странах Азии также выявили высокую распространенность НАЖБП среди населения этого региона, варьирующую от 12 до 27,3% [8]. Исследование DIREG 2 показало, что в России за 8 лет (с 2007 по 2015 гг.) выявляемость НАЖБП у пациентов амбулаторно-поликлинического звена возросла с 27 до 37,3%, а удельный вес неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в структуре НАЖБП увеличился с 16,8 до 24,4% [9].

Контакты: Бедельбаева Гульнара Габдуалиевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии Института последипломного образования Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Тел.: + 7 777 228 15 81, e-mail: bedelbaeva@mail.ru

Contacts: Gulnara G. Bedelbayeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of the Faculty of Postgraduate Education of the Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c. Ph.: + 7 777 228 15 81, e-mail: bedelbaeva@mail.ru

НАЖБП встречается во всех возрастных группах, но наибольшему риску ее развития подвержены женщины в возрасте 40–60 лет с признаками МС [10]. Установлено, что у людей с избыточной массой тела частота выявления НАЖБП составляет 76%, а при ожирении и МС в сочетании с нарушениями углеводного обмена в 95-100% [11]. Истинную распространенность НАСГ достаточно трудно оценить, поскольку она требует гистологического диагноза, при этом выполнение биопсии всем пациентам с НАЖБП не является целесообразным.

Сочетание алкогольного и метаболического факторов предполагает более высокий повреждающий потенциал, так наличие ожирения и ежедневного приема 20 г этанола в течение 5 и более лет закономерно ассоциируется с большей скоростью прогрессирования жировой болезни печени (ЖБП) [12].

Общность таких патогенетических механизмов, как системная воспалительная реакция, инсулинорезистентность (ИР), оксидативный стресс, выявляемых как при алкогольной болезни печени (АБП), так и при НАЖБП, предопределяют сходство морфологических изменений в печени (жировая дистрофия, некровоспалительный процесс и фиброз) у таких больных, что полагает изучение сочетанного действия этих этиологических факторов [13, 14, 15].

Оптимальной моделью исследования динамической трансформации стадий ЖБП является стеатогепатит, который включает все морфологические компоненты заболевания: стеатоз, некровоспалительный процесс и фиброз, а также несет основной потенциал обратимости фиброзного процесса и позитивного влияния на прогноз [16, 17].

На основании вышеизложенного основными предпосылками для дальнейшего исследования ЖБП являются непрерывность и единство патологических процессов, а также вероятность обратимости фиброза. Представляется актуальным изучение патогенетических механизмов, анамнестических и клинических особенностей ЖБП на примере стеатогепатита алкогольной и метаболической этиологии.

Цель исследования - изучить анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные особенности стеатогепатита алкогольной и метаболической этиологии (СГ АМЭ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для организации исследования и формирования выборки больных использовался стратифицированный отбор, при этом из каждой группы пациентов АСГ, СГ АМЭ или НАСГ, находившихся на стационарном лечении. В состав исследуемой выборки включено 153 больных со стеатогепатитами невирусной этиологии, средним возрастом $42,1 \pm 12,3$ года. Среди них мужчины составили 68,0%, женщины – 32,0% (104 и 49 человек соответственно). Выборка наблюдаемых больных представлена 50 пациентами с АСГ (32,7%), 45 больными с СГ АМЭ, а также 58 пациентами с НАСГ. Наибольший удельный вес больных АСГ приходился на возраст от 41 до 50 лет – 37,4% мужчин и 34,2% женщин. СГ АМЭ наиболее часто выявлялся у мужчин и женщин в возрастной группе 31-40 лет (33,3 и 35,8% соответственно). Среди пациентов НАСГ преобладали лица в возрасте от 41 до 50 лет (37,3% мужчин и 37,5% женщин).

При диагностике АСГ уточнялись доза, длительность,

кратность употребления алкоголя, вид потребляемых спиртных напитков, проводилась идентификация расстройств, связанных с употреблением алкоголя, устанавливалось наличие признаков злоупотребления алкоголем, определялись критерии алкогольной зависимости. Для определения алкогольного статуса пациента и верификации скрытой алкогольной зависимости, идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя, применялись тесты CAGE, AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), MAST (Michigan Alcoholism Screening Test). Диагностика НАСГ осуществлялась по общепринятым критериям с обязательным исключением употребления алкоголя. Диагноз СГ АМЭ устанавливался у употребляющих этанол больных со стеатогепатитом при наличии у них МС. Статистическую обработку данных проводили с применением пакета программ SPSS (версия 10.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических данных у больных стеатогепатитами выявил особенности: пациенты метаболического генеза, длительно (более 5 лет), регулярно (более 2-х раз в неделю) употребляющие этанол в суточной дозе до 20,0 (несмотря на то, что эта доза рассматривается как нетоксичная), по клиническим, лабораторным, инструментальным признакам поражения печени не отличались от больных СГ АМЭ, что позволило отнести их в эту группу. В этой связи следует признать, что регулярное (2 и более раза в неделю) длительное (более 5 лет) употребление алкоголя в любых дозах больными НАСГ ведет к прогрессированию ЖБП по типу СГ АМЭ.

Изучение алкогольного анамнеза у пациентов со стеатогепатитами впервые показало, что среди больных, употребляющих этанол в невысокой суточной дозе 20,0-40,0, с частотой приема до 3-х дней в неделю и длительностью 5-10 лет больше пациентов СГ АМЭ, чем с АСГ ($p < 0,05$). Длительность анамнеза избыточной массы тела (ожирения) у лиц СГ АМЭ была в 1,7 раза меньше, чем при НАСГ ($7,6 \pm 2,4$ против $12,8 \pm 2,6$ года) ($p < 0,05$). С учетом этих данных можно полагать, что СГ АМЭ формируется при меньших дозах, частоте и длительности злоупотребления алкоголем, чем АСГ, более коротком, чем при НАСГ, анамнезе избыточной массы тела, что обусловлено суммацией и взаимным потенцированием повреждающих эффектов.

Анализ клинической картины у больных со стеатогепатитами выявил ряд особенностей болевого абдоминального синдрома: абдоминальная боль и ее основная составляющая – боль и болезненность в правом подреберье – чаще регистрировались у пациентов АСГ и СГ АМЭ, чем при НАСГ ($p < 0,05$), что обусловлено большей выраженностью гепатомегалии преимущественно за счет правой доли печени. Первый размер печени по Курлову у больных СГ АМЭ был $14,2 \pm 1,0$ см, что достоверно превышало соответствующий показатель у пациентов АСГ ($12,1 \pm 1,0$ см) и НАСГ ($11,9 \pm 1,1$ см) ($p < 0,05$). Причиной болевого синдрома у больных со стеатогепатитами также могли быть сопутствующие дисфункциональные билиарные нарушения (в виде функционального расстройства желчного пузыря и функционального билиарного расстройства сфинктера Одди), выявленные у 35-40% пациентов.

Данные объективного обследования показали, что при пальпации поджелудочной железы болезненность в проекции

её головки определялась чаще при алкогольной и смешанной этиологии заболевания (АСГ – 28%, СГ АМЭ – 30%), чем у пациентов с НАСГ (у 12%) ($p < 0,05$). Болезненность в проекции хвоста поджелудочной железы более характерна для больных СГ АМЭ (у 31%) и НАСГ (у 30%), чем для пациентов с АСГ (у 12%) ($p < 0,05$) и сопровождалась большей выраженностью нарушений её инкреторной функции.

При осмотре у больных СГ АМЭ достоверно чаще (у 63%), чем в других группах (АСГ – 42%, НАСГ – 35%), выявлялась пальмарная эритема как одна из стигм поражения печени ($p < 0,05$).

Сочетанное воздействие алкоголя и ИР при СГ связано с увеличением активности АЛТ, АСТ, ГГТП: выраженность гепатопривного синдрома у пациентов с АСГ и СГ АМЭ отражала большая активность АСТ (138,4±26,8 Е/л и 152,6±34,1 Е/л соответственно), чем при НАСГ (46,4±11,7 Е/л) ($p < 0,05$). Активность АЛТ при СГ АМЭ была выше, чем у больных НАСГ (116,2±21,6 против 62,3±16,8 Е/л соответственно) ($p < 0,05$).

Изменения билиарной системы, часто встречающиеся у больных ЖБП (в виде нарушения функции желчного пузыря, сфинктера Одди и изменения эхоплотности желчи), диагностированы с помощью УЗИ: у больных СГ АМЭ выявлялся больший диаметр желчного пузыря (3,5±0,5 см), чем при НАСГ (2,5±0,4 см) ($p < 0,05$). Эховзвесь в желчном пузыре достоверно чаще определялась при СГ АМЭ (у 58%) по сравнению с больными АСГ и НАСГ (у 40 и 36% соответственно) ($p < 0,05$). Указанные изменения во многом объясняются перенасыщением желчи холестерином и увеличением ее литогенности, на фоне нарушения пассажа желчи из-за дисфункциональных билиарных расстройств.

Особенностью диспептического синдрома у больных СГ АМЭ явилась большая частота возникновения чувства горечи во рту (у 34%), чем при АСГ (у 15%) и НАСГ (у 12%), что сочеталось с (и могло быть обусловлено) нарушением реологии желчи и косвенно подтверждало наличие билиарной дисфункции. Также у больных СГ АМЭ чаще, чем в других группах, выявлялась субиктеричность склер ($p < 0,05$). Большую выраженность внутриспеченочного холестаза у больных АСГ и СГ АМЭ, по сравнению с пациентами с НАСГ, подтверждало повышение уровня общего и прямого билирубина и, особенно, активности ГГТП ($p < 0,05$), обусловленной как повреждением гепатоцитов и эпителия желчных канальцев, так и индукцией этанолом синтеза данного фермента клетками желчных канальцев.

Основным диспептическим симптомом у всех пациентов со стеатогепатитами был метеоризм: частота выше у больных СГ АМЭ (у 65,9%), чем у пациентов с АСГ и НАСГ (у 46,8 и 41,5%) ($p < 0,05$). Кроме того, при СГ АМЭ чаще, чем в других группах больных, отмечался неустойчивый стул (у 33% против 16% при АСГ и 15% при НАСГ) ($p < 0,05$).

Проявления астеновегетативного синдрома у больных СГ АМЭ характеризовались чаще возникающей общей слабостью и повышенной потливостью (74 и 54%), чем при АСГ (54 и 36%) и НАСГ (35 и 31% соответственно) ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о большей выраженности гепатопривных механизмов у лиц с СГ АМЭ на фоне хронического воспаления слабой интенсивности.

На увеличение активности процессов хронического системного воспаления у наблюдаемых пациентов указывали изменения ряда параметров: у больных СГ АМЭ

достоверно более высокий (18,2±2,9 мм/час), по сравнению с пациентами с НАСГ (12,2±2,6 мм/час), показатель СОЭ ($p < 0,05$). У всех категорий обследованных уровень СРБ и провоспалительных цитокинов, а также количество моноцитов существенно выше: содержание TNF- α и ИЛ-1 β последовательно возрастало от группы НАСГ (72,4±8,7 и 59,6±6,4 пг/мл) до АСГ (97,3±9,2 и 81,7±9,4 пг/мл) и СГ АМЭ (143,4±18,6 и 120,2±19,2 пг/мл соответственно) ($p < 0,05$). Параллельно отмечено достоверное нарастание числа моноцитов (одних из основных продуцентов цитокинов) от группы НАСГ (0,2±0,06 $\times 10^9$ /л) до АСГ (0,4±0,1 $\times 10^9$ /л) и СГ АМЭ (0,6±0,08 $\times 10^9$ /л).

Изучение состояния липидного обмена (как одного из патогенетических звеньев заболевания) у больных стеатогепатитами показало, что дислипидемия атерогенной направленности выявлялась у всех пациентов со стеатогепатитами, но наиболее выраженная – у больных СГ АМЭ. Во всех группах обследованных определялось увеличение содержания общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) относительно референтных величин, что можно считать вполне закономерным в рамках представлений о патогенезе ЖБП в тесной ассоциации с прогрессирующей ИР. Коэффициент атерогенности, являющийся результирующим показателем липидограммы, у больных СГ АМЭ (7,7±0,9) существенно превышал аналогичный показатель у пациентов с НАСГ (6,1±0,7) и АСГ (4,7±0,6) ($p < 0,05$). При этом коэффициент атерогенности у больных АСГ достоверно ниже, чем у пациентов НАСГ ($p < 0,05$). Достоверное снижение уровня ЛПВП по отношению к референтным величинам при СГ АМЭ, вероятно, можно объяснить недостаточной продукцией их апобелков в печени и кишечнике. В целом более выраженный атерогенный потенциал у больных СГ АМЭ был результатом суммации и взаимного потенцирования неблагоприятных метаболических воздействий патогенетических факторов (ИР, токсическое действие этанола и его метаболитов) на липидный обмен.

Наличие и выраженность нарушений углеводного и липидного обменов у больных со стеатогепатитами были напрямую сопряжены с рядом особенностей инструментальных данных: ультрасонографические признаки стеатоза печени 1 и 2 степени при СГ АМЭ отмечались значительно реже, чем у пациентов НАСГ ($p < 0,05$). 3 степень жирового гепатоза преобладала при АСГ и СГ АМЭ, достоверно отличаясь от НАСГ ($p < 0,05$). Наиболее выраженная 4 степень стеатоза печени регистрировалась с большей частотой у больных СГ АМЭ, чем при АСГ и НАСГ ($p < 0,05$). У большинства наблюдаемых пациентов выявлялось диффузное повышение эхоплотности поджелудочной железы, достоверно чаще регистрируемое у больных СГ АМЭ, чем при АСГ и НАСГ. Данный симптом может указывать на наличие стеатоза поджелудочной железы, который, в рамках метаболического континуума, часто ассоциируется с ЖБП. В подтверждение этому, по данным компьютерной томографии, проявления стеатоза поджелудочной железы (снижение денситометрических показателей ткани ниже 30 единиц Хаунсфилда, наличие характерных жировых прослоек в ткани органа) достоверно чаще выявлялись у больных СГ АМЭ, в отличие от пациентов с АСГ и НАСГ.

Для оценки выраженности показателей неинвазивных маркеров стеатоза, воспаления и фиброза печени использовался

комплекс тестов (FibroMax): при СГ АМЭ преобладали пациенты с более выраженными стадиями фиброза (FibroTest), степенями жировой дистрофии (SteatoTest) и активности (ActiTest), чем при АСГ и НАСГ ($p < 0,05$), что объясняется взаимным потенцированием воздействия этиопатогенетических факторов. Активность алкогольиндуцированного некрвоспалительного процесса (AshTest) характеризовалась количественным преобладанием пациентов с выраженной и умеренной степенью в группе СГ АМЭ, по сравнению с АСГ ($p < 0,05$), и закономерно не отмечалась при НАСГ, что подтверждало возможность использования теста для дифференциальной диагностики алкогольных и неалкогольных поражений печени. Напротив, по данным NashTest у преимущественного большинства больных СГ АМЭ и НАСГ установлен стеатогепатит, обусловленный метаболическими нарушениями преимущественно липидного и углеводного обменов. В то же время более чем у 2/3 пациентов АСГ показатель NashTest составил 0,5 (N1), что предполагает возможность метаболической составляющей стеатогепатита. Полученные данные согласуются с наличием нарушений углеводного и липидного обменов, а также ИР, выявленных при АСГ.

Проведенный корреляционный анализ установил прямую связь (сильную и средней силы) степени жировой дистрофии у больных СГ АМЭ с показателями углеводного обмена (содержание HbA1c, уровень инсулина); данными липидограммы (коэффициент атерогенности, содержание ТГ, ЛПНП, ОХС); анамнестическими данными (среднесуточная доза этанола, длительность его злоупотребления, длительность анамнеза избыточной массы тела); ИМТ. Зарегистрированная положительная корреляция (средней силы) степени жировой дистрофии с наличием эховзвеси в желчном пузыре по данным УЗИ, вполне могла быть обусловлена перегрузкой желчи холестерином на фоне стеатоза печени, а также имеющимися функциональными билиарными нарушениями. На дополнительные звенья патогенеза ЖБП указывает установленная прямая корреляционная связь (сильная и средней силы) степени жировой дистрофии печени с признаками поражения поджелудочной железы (болезненность в проекции её хвоста при пальпации, активность амилазы сыворотки крови, наличие ее стеатоза по данным компьютерной томографии). Приведенные факты свидетельствуют о существенной роли нарушения многогранных функций поджелудочной железы в формировании изменений метаболизма, способствующих избыточному отложению жира в печени.

Оценка активности некрвоспалительного процесса в печени показала, что минимальная активность чаще отмечалась при НАСГ (в 47%), чем при - 231 - АСГ (в 12%) и СГ АМЭ (в 5% случаев), слабая активность превалировала у больных АСГ (у 51%), чем при НАСГ (у 29%) и СГ АМЭ (у 29%), умеренная степень активности преобладала при СГ АМЭ (у 48% пациентов), в сравнении с АСГ (у 26%) и НАСГ (у 19%) ($p < 0,05$). Степень активности напрямую коррелировала с признаками, в значительной мере являющимися ее клиническими и лабораторными стигмами: слабость, субиктеричность склер и кожи, активность АСТ и АЛТ, содержание общего билирубина, гепатомегалия по данным ультрасонографии.

Оценка стадии заболевания продемонстрировала, что отсутствие фиброзных изменений чаще встречалось при НАСГ (у 20%), чем при СГ АМЭ (у 2% пациентов) ($p < 0,05$). Начальные проявления фиброза регистрировались у 35% пациентов с АСГ

и 39% с НАСГ, тогда как у больных СГ АМЭ – только у 17% ($p < 0,05$). Фиброзные изменения 2 стадии являлись наиболее часто встречающимися среди наблюдаемых пациентов (без достоверных отличий между группами) и составляли от 33 до 48%. Наибольшая частота 3 стадии фиброза отмечалась среди больных СГ АМЭ (у 34%), что достоверно превышало показатели в группе с АСГ (14%) и НАСГ (8%) ($p < 0,05$).

Таким образом, для больных СГ АМЭ характерен более короткий анамнез существования избыточной массы тела и ожирения, чем у пациентов с НАСГ, в сочетании с меньшими дозами, частотой и длительностью употребления алкоголя, бóльшим удельным весом слабоалкогольных газированных напитков в структуре употребляемого спиртного по сравнению с пациентами, страдающими АСГ ($p < 0,05$). Регулярное (более 2-х раз в неделю) употребление малых доз этанола пациентами с избыточной массой тела и ожирением ведет к формированию смешанного (алкогольного и метаболического) поражения печени и прогрессированию заболевания. Клиническая картина заболевания у пациентов с СГ АМЭ, в отличие от АСГ и НАСГ, характеризуется большей частотой проявлений астеновегетативного синдрома (общей слабости и повышенной потливости ($p < 0,05$)), билиарной диспепсии (чувства горечи во рту ($p < 0,05$), субиктеричности склер и кожи ($p < 0,05$), пальмарной эритемы ($p < 0,05$), сочетается с большей выраженностью гепатомегалии (преимущественно за счет правой доли) ($p < 0,05$), большей частотой выявления стеатоза печени 4 степени и эховзвеси в желчном пузыре по данным УЗИ ($p < 0,05$), более высоким содержанием моноцитов в периферической крови и большими уровнями провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1) ($p < 0,05$). У пациентов СГ АМЭ (в 92% случаев) по данным компьютерной томографии достоверно чаще, чем при АСГ и НАСГ (по 71%), выявляется стеатоз поджелудочной железы ($p < 0,05$).

Следовательно, анализ результатов исследования свидетельствует, что наиболее часто встречающиеся формы стеатогепатита (АСГ, НАСГ и СГ АМЭ) возникают как результат взаимодействия организма с основными этиологическими факторами (алкоголь, ИР и их сочетание), которое, безусловно, реализуется с помощью различных эффекторов, медиаторов и реакции. Однако, в конечном итоге, АСГ, НАСГ и СГ АМЭ на иницирующей части патологического процесса отличаются между собой только скоростью и интенсивностью протекания единых патофизиологических механизмов, количественной и качественной характеристикой их составляющих.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обо-

снование, эффективность, безопасность // Терапевтический архив. – 2007. – №79(8). – С. 1-4

2 Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Am J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 811-826

3 Torres D.M., Williams C.D., Harrison S.A. Features, Diagnosis, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenter Hepatol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 837-858

4 Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 64(1). – P. 73-84

5 Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 34. – P. 274-285

6 Lazo M., Hernaiz R., Eberhardt M.S., Bonekamp S., Kamel I., Guallar E., Koteish A., Brancati F.L., Clark J.M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // *Am J Epidemiol.* – 2013. – Vol. 178. – P. 38-45

7 Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. European Association for the Study of the Liver 2013 // *J Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 593-608

8 Wong V.W., Chu W.C., Wong G.L. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography // *Gut.* – 2012. – Vol. 61(3). – P. 409-415

9 Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *РЖГТК.* – 2015. – №6. – С. 31-41

10 Kelley C.E., Brown A.J., Diehl A.M. et al. Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 14172-14184

11 Курская А.Г., Чеснокова Л.В., Трошина И.А., Гончарова М.Н., Петров И.М. Структура поражений печени у больных с ожирением и метаболическим синдромом // *Медицинская наука и образование Урала.* – 2013. – №1(73). – С. 34-37

12 Stickel F., Datz C., Hample J., Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016 // *Gut Liver.* – 2017. – Vol. 11(2). – P. 173-188

13 Буеверов А.О., Богомолов П.О. «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2012. – №5. – С. 12-18

14 Milic S., Lulic D., Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations // *World Journal of Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 20, No. 28. – P. 9330-9337

15 Изатуллаев Е.А., Ташенова Л.К., Бедельбаева Г.Г., Нурмаханова Ж.М., Тлеумбетова А.Ж. Вопросы диагностики хронических диффузных заболеваний

печени // *Медицина.* – Спецвыпуск 2015. – С. 72-75

16 Lee Y.A., Wallace M.C., Friedman S.L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story // *Gut.* – 2015. – Vol. 64, No. 5. – P. 830-841

17 van der Meer A.J., Sonneveld M., Schouten J.N. et al. Reversibility of hepatic fibrosis // *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.* – 2014. – Vol. 158. – P. 6790

REFERENCES

1 Buyeverov AO, Bogomolov PO, Mayevskaya MV. Pathogenetic therapy of nonalcoholic steatohepatitis: the rationale, efficacy, safety. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2007;79(8):1-4

2 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:811-26

3 Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, Diagnosis, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenter Hepatol.* 2012;10:837-58

4 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84

5 Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274-85

6 Lazo M, Hernaiz R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, Koteish A, Brancati FL, Clark JM. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol.* 2013;178:38-45

7 Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. European Association for the Study of the Liver 2013. *J Hepatol.* 2013;58:593-608

8 Wong VW, Chu WC, Wong GL, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut.* 2012;61(3):409-15

9 Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease patients to outpatient practices in the Russian Federation: the results of the study DIREG 2. *Rossiyskiy zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii = RJGHC.* 2015;6:31-41 (In Russ.)

10 Kelley CE, Brown AJ, Diehl AM, et al. Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:14172-84

11 Kurskaya AG, Chesnokova LV, Troshina IA, Goncharova MN, Petrov IM. Structure of hepatic lesions in patients with obesity and metabolic syndrome. *Meditinskaya nauka i obrazovaniye Urala = Medical science and education in the Urals.* 2013;1(73):34-37 (In Russ.)

12 Stickel F, Datz C, Hample J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver.* 2017;11(2):173-88

13 Buyeverov A. O., Bogomolov P. O. "Cytokine explosion" and the progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Klinicheskiye perspektivy v gastroenterologii, gepatologii = Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2012;5:12-8 (In Russ.)

14 Milic S, Lulic D, Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, met-abolic and clinical presentations. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(28):9330-7

15 Izatullaev E. A. Tashenova L. K., Bedelbayeva G. G., Nurmakhanova J. M., Tleubaeva A. J. Problems in the diagnosis of chronic diffuse of diseases of the liver. *Meditina = Medicine. – Special edition*. 2015:72-75

16 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut*. 2015;64(5):830-41

17 van der Meer AJ, Sonneveld M, Schouten JN, et al. Reversibility of hepatic fibrosis. *Neder-lands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2014;158:6790

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Г.Г. БЕДЕЛЬБАЕВА, Л.К. ТАШЕНОВА, Ж.М. НУРМАХАНОВА, Ю.П. ШУМКОВ, И.О. ГРИДИН, Б.Е. ЕРДАШ

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

АЛКОГОЛЬДІ СТЕАТОГЕПАТИТ ЖӘНЕ МЕТАБОЛИЯЛЫҚ ЭТИОЛОГИЯНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ФУНКЦИОНАЛДЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Алкогольді стеатогепатит пен метаболиялық этиология мысалында май бауыр ауруының патогенетикалық тетіктерін, анамнестикалық және клиникалық ерекшеліктерін зерттеу аурудың алдын алу стратегиясын оңтайландыруға және пациенттерді тиімді емдеуге мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты. Алкогольді стеатогепатит пен метаболиялық этиологияның анамнестикалық, клиникалық, зертханалық, аспаптық ерекшеліктерін зерделеу.

Материал және әдістері. Вирусты емес этиология стеогепатиті бар 153 сырқат тексерілген: алкогольды стеатогепатиті бар 50 пациент, 45 - алкогольды және метаболиялық этиология стеатогепатиті барлар, 58 - алкогольді емес стеатогепатит - пікіртерім және сырқаттарды объективті тексеру, негізгі және қосымша лабораториялық - аспапты зерттеулер.

Нәтижелері және талқылауы. Алкогольды метаболиялық этиологиясы бар стеатогепатитпен сырқаттар үшін алкогольді емес семіздік ауруына (НАСГ) шалдыққандарға қарағанда дененің артық массасы мен семіру анамнезі анағұрлым қысқа, ол АСГ-мен зардап шегуші пациенттермен салыстырғанда құрылымында алкоголь дозаларының аздығы, жиілігі және ұзақтығымен, алкоголь аз газдалған сусындар үлесінің шектеулі болуымен үйлесіп отыр.

АСГ мен НАСГ қарағанда алкогольды метаболиялық этиологиясы бар стеатогепатитпен сырқаттарда стеновегетивті синдром, билиарлық диспепсия, склера мен терінің субиктрикалығы болады, сондай-ақ пальмарлы эритема бар, бауырдың ұлғайғаны қаттырақ көрсетіледі, 4 дәрежедегі бауыр стеатозының анықталу жиілігі жоғары, өт ішіндегі эховзвесь, перифериялық қандағы моноциттердің көп болуы, қабынуға қарсы цитокиндер деңгейінің артуы тән .

Қорытынды. Зерттеу нәтижелері көрсетіп отырғандай, стеатогепатиттің жиі кездесетін формалары әдетте ағзаның негізгі этиологиялық факторлармен (алкоголь, инсулинорезистенттілік және олардың үйлесуі) өз ара ықпалдастығының нәтижесі ретінде пайда болады, олар әртүрлі эффекторлар, медиаторлар, реакциялардың көмегімен жүзеге асырылады. Алайда, патологиялық процестің бастамашыл бөлігіндегі стеатогепатиттер өз ара жылдамдығына және біртұтас патофизиологиялық тетіктердің орын алу қарқындылығына, олардың құрамдастарының сапалық және сандық сипаттамасына орай ерекшеленеді.

Негізгі сөздер: *стеатогепатит, алкогольды этиология, метаболиялық этиология.*

S U M M A R Y

G.G. BEDELBAEVA, L.K. TASHENOVA, Zh.M. NURMAKHANOVA, Y.P. SHUMKOV, I.O. GRIDIN, B.E. ERDASH

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

CLINICO-FUNCTIONAL FEATURES OF THE STEATOHEPATITIS OF AN ALCOHOLIC AND METABOLIC ETIOLOGY

Studying of pathogenetic mechanisms, anamnestic and clinical features of nonalcoholic fatty liver diseases on the example of the steatohepatitis of an alcoholic and metabolic etiology will allow optimizing the strategy of prophylaxis and the effective personified treatment of patients.

Research objective. To study anamnestic, clinical, laboratory, tool features of the steatohepatitis of an alcoholic and metabolic etiology.

Material and methods. 153 patients from a steatohepatitis of not virus etiology are examined: 50 patients an alcoholic steatohepatitis, 45 - steatohepatitis an alcoholic and metabolic etiology, 58 - not alcoholic steatohepatitis - poll and objective survey of patients, the main and additional laboratory and tool researches.

Results and discussion. Shorter anamnesis of existence of excess body weight and obesity, than at patients not alcoholic steatohepatitis, in combination with smaller doses, frequency and duration of alcohol intake, great specific weight of low alcohol carbonated drinks in structure of the taken alcoholic drinks, in comparison with the patients suffering from an alcoholic steatohepatitis is characteristic of patients steatohepatitis an alcoholic and metabolic etiology. The clinical pattern of a disease at patients steatohepatitis an alcoholic and metabolic etiology, unlike the alcoholic steatohepatitis and not alcoholic steatohepatitis, is characterized by the bigger frequency of manifestations of an asthenovegetative syndrome, biliary dyspepsia, a subicteric a sclera and skin, a palmar erythema, 4 levels and ehouses in a gall bladder, higher content of monocytes in peripheral blood and big levels of proinflammatory cytokines are combined with bigger expressiveness of a hepatomegaly, bigger frequency of detection of a steatosis of a liver.

Conclusions. The analysis of results of a research demonstrates that the most often found forms of the steatohepatitis t arise as result of interaction of an organism with the major etiological factors (alcohol, insulin resistance and their combination) which is implemented by means of various effectors, mediators and reaction. However, steatohepatitis on the initiating part of pathological process differ among themselves only in rate and intensity of course of uniform pathophysiological mechanisms, the quantitative and qualitative characteristic of their components.

Key words: *steatohepatitis, alcoholic etiology, metabolic etiology.*

Для ссылки: *Бедельбаева Г.Г., Ташенова Л.К., Нурмаханова Ж.М., Шумков Ю.П., Гридин И.О., Ердаш Б.Е. Клинико-функциональные особенности стеатогепатита алкогольной и метаболической этиологии // Medicine (Almaty). – 2017. - №9 (183). – P. 88-93*

Статья поступила в редакцию 18.08.2017 г.

Статья принята в печать 11.09.2017 г.