

ЖУРНАЛ

гепато-гастроэнтерологических
исследований



№1 (Том 2)

2021



ISSN 2181-1008 (Online)

Научно-практический журнал
Издается с 2020 года
Выходит 1 раз в квартал

Учредитель

Самаркандский государственный
медицинский институт

Главный редактор:

Н.М. Шавази д.м.н., профессор.

Заместитель главного редактора:

М.Р. Рустамов д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Д.И. Ахмедова д.м.н., проф.;
Л.М. Гарифулина к.м.н., доц.
(ответственный секретарь);
Ш.Х. Зиядуллаев д.м.н., доц.;
Ф.И. Иноятова д.м.н., проф;
М.Т. Рустамова д.м.н., проф;
Б.М. Тожиев д.м.н., проф.;
Н.А. Ярмухамедова к.м.н., доц.

Редакционный Совет:

Р.Б. Абдуллаев (Ургенч)
М.Дж. Ахмедова (Ташкент)
М.К. Азизов (Самарканд)
Н.Н. Володин (Москва)
Х.М. Галимзянов (Астрахань)
С.С. Давлатов (Самарканд)
Т.А. Даминов (Ташкент)
М.Д. Жураев (Самарканд)
А.С. Калмыкова (Ставрополь)
А.Т. Комилова (Ташкент)
М.В. Лим (Самарканд)
Э.И. Мусабаев (Ташкент)
В.В. Никифоров (Москва)
А.Н. Орипов (Ташкент)
Н.О. Тураева (Самарканд)
А. Фейзиоглу (Стамбул)
Б.Т. Холматова (Ташкент)
А.М. Шамсиев (Самарканд)

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации

Адрес редакции: 140100, Узбекистан, г. Самарканд, ул. А. Темура 18.
Тел.: +998662333034, +998915497971
E-mail: hepato_gastroenterology@mail.ru.

СОДЕРЖАНИЕ/ CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ


1. Гарифулина Л. М. ОБРАЗ ЖИЗНИ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ.....	4
2. Закирова Б. И., Шавази Н.М., Азимова К. Т., Ибрагимова М. Ф. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ.....	8
3. Исламов Т. Ш., Ахмеджанова Н. И., Ахмеджанов И. А., Жалилов А. Х., Махмудов Х. У. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ.....	11
4. Карджавова Г. А., Шавази Н. М., Лим В. И., Лим М. В., Гайбуллаев Ж. Ш. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КАРНИТИНА У ДЕТЕЙ С КАРДИТОМ НА ФОНЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ.....	15
5. Курбаниязов З. Б., Шербекоев У. А., Сайинаев Ф. К. ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ГЕРНИОПЛАСТИКА ПРИ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖАХ.....	18
6. Курбаниязов З. Б., Шербекоев У. А., Мардонов Б. А. ТАКТИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ГРЫЖАХ ЖИВОТА И СОЧЕТАННОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ.....	21
7. Матрасулова Д. М., Исмоилов С. Р., Юлдашев Ж. А. ОРТИҚЧА ВАЗЛИИ БЕМОРЛАРДА СУРУНКАЛИ ПАНКРЕАТИТНИНГ МЕДИКАМЕНТОЗ КОРРЕКЦИЯСИ.....	28
8. Назиров Ф. Г., Рузиев С. А., Девятков А. В., Бабаджанов А.Х. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ГОСПИТАЛЬНОГО И ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА ПОРТОСИСТЕМНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	33
9. Шавази Н. М., Ибрагимова М. Ф., Закирова Б. И., Лим М.В., Атаева М. С. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭНТЕРОЛ ПРИ ДИАРЕЯХ У ДЕТЕЙ.....	39
10. Шавази Н. М., Рустамов М. Р., Лим М. В., Атаева М. С., Тугалов К. Х. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СОЛКОСЕРИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ.....	42
11. Юлдашев Б.А., Эргашев А.Х., Аралов М.Ж., Юлдашева Д.А., Давлатова И.Р. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО.....	45
12. Garifulina L. M., Kholmuradova Z. E., Kudratova G. N., Ashurova M. Zh. INDICATORS OF THE ACTIVITY OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH EXCESS BODY WEIGHT AND OBESITY.....	50

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

13. Каледа С.П., Мирзакаримова Ф.Р., Бабаджанов А.С. ЕСТЕСТВЕННАЯ ИСТОРИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.....	53
---	----



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Каледа Светлана ПетровнаТашкентский педиатрический медицинский институт
dizayn-kadis@rambler.ru**Мирзакаримова Фариди Рустамовна**Ташкентский педиатрический медицинский институт
rustamovnafarida@gmail.com**Бабаджанов Абдумурат Саттарович**Ташкентский педиатрический медицинский институт
asbabadjanov@gmail.com**ЕСТЕСТВЕННАЯ ИСТОРИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ****For citation:** Kaleda Svetlana Petrovna, Mirzakarimova Farida Rustamovna, Babadjanov Abdumurad Sattarovich. Natural history of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of hepato-gastroenterology research. Vol. 2, issue 1. pp.53-58

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-1008-2021-1-13>
АННОТАЦИЯ

НАЖБП остается одним из наиболее распространенных заболеваний печени во всем мире, с растущей распространенностью в сочетании с эпидемией ожирения и метаболического синдрома. Данные о естественной истории, хотя и с некоторой неясностью, свидетельствуют о потенциале некоторых подмножеств НАЖБП прогрессировать до цирроза, осложнений, связанных с печенью, и смертности. В этих условиях НАЖБП оказывается грозным заболеванием, имеющим значительное клиническое бремя как для настоящего, так и для будущего.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, жировая дистрофия, метаболический синдром, стеатогепатит, эпидемиология.

Каледа Светлана ПетровнаТошкент педиатрия тиббиёт институти
dizayn-kadis@rambler.ru**Мирзакаримова Фариди Рустамовна**Тошкент педиатрия тиббиёт институти
rustamovnafarida@gmail.com**Бабаджанов Абдумурат Саттарович**Тошкент педиатрия тиббиёт институти
asbabadjanov@gmail.com**НОАЛКОГОЛЛИ ЖИГАР ЁҒЛАНИШИ КАСАЛЛИГИ ТАБИИЙ ТАРИХИ****АННОТАЦИЯ**

Ноалкоголли жигар ёғланиши касаллиги дунё миқёсида энг кенг тарқалган жигар касалликлардан бири бўлиб қолмоқда, айниқса семириш эпидемияси ва метаболик синдром билан бирга. Табиий тарих маълумотлари, баъзи бир ноаниқларга қарамай, ноалкоголли жигар ёғланиши касаллигинг айрим турлари цирроз, жигар билан боғлиқ асоратлар ва рўй бериш эхтимоли кўрсатилади. Бундай шароитда ноалкоголли жигар ёғланиши касаллигинг хозирда ва келажакда жиддий клиник юки бўлган хафли касаллик бўлиб чиқади.

Калит сўзлар: ноалкоголли жигар ёғланиши касаллигинг, жигар стеатози, ёғли дистрофия, метаболик синдром, стеатогепатит, эпидемиология.

Kaleda Svetlana PetrovnaTashkent Pediatric Medical Institute
e-mail: dizayn-kadis@rambler.ru**Mirzakarimova Farida Rustamovna**Tashkent Pediatric Medical Institute
e-mail: rustamovnafarida@gmail.com**Babadjanov Abdumurad Sattarovich**

Tashkent Pediatric Medical Institute

NATURAL HISTORY OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

ABSTRACT

Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) remains one of the most prevalent liver diseases worldwide, with increasing incidence combined with epidemic of obesity and metabolic syndrome. Natural history data, although somewhat unclear, NAFLD indicate potential of some subsets of progress to cirrhosis, liver complications, and mortality. Under these conditions, NAFLD turns out to be a formidable disease with a significant clinical burden for both present and future.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, liver steatosis, fatty dystrophy, metabolic syndrome, steatohepatitis, epidemiology.

Введение

Со времени первых сообщений о неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) Людвиг и др. в 1980 году было проведено множество исследований, посвященных этому сложному многогранному заболеванию [1]. Определяемое как накопление жира в печени (более 5%), которое не связано с алкоголем или лекарствами, НАЖБП представляет клинический спектр заболеваний, который включает простой стеатоз (неалкогольная жирная печень; NAFL), стеатоз с некровоспалительными изменениями (безалкогольный стеатогепатит; НАСГ), прогрессирующий фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [2]. В настоящее время в мире НАЖБП рассматривается как одна из ведущих причин развития хронических заболеваний печени. Это заболевание долгое время оставалось заболеванием, о котором знали врачи различных специальностей и которое лишь констатировалось, при этом ему не придавалось большого значения. Это связано, вероятно, с тем, что у пациента с НАЖБП, как правило, имелись более тяжелые заболевания – сахарный диабет 2-го типа (СД-2), метаболический синдром и т.д. [3]. НАЖБП тесно связана с ожирением и другими факторами риска метаболического синдрома, и как таковая клиническая нагрузка НАЖБП значительна и, как ожидается, усилится с бурным ожирением и эпидемическим диабетом [4]. Отражая это, данные Национального обследования здоровья и питания (NHANES) сообщили о неуклонном росте распространенности НАЖБП с 5,5% до 11% в период с 1988 по 2008 год в Америке [5]. Аналогичным образом НАЖБП все чаще признается как наиболее распространенное хроническое заболевание печени во всем мире и связано с увеличением затрат на здравоохранение и использованием ресурсов [6]. Действительно, цирроз печени, связанный с НАСГ, в настоящее время является наиболее быстро растущим показателем для трансплантации печени и, как ожидается, станет основной причиной трансплантации печени к 2020 году [7].

В настоящее время распространенность НАЖБП среди населения в целом оценивается в диапазоне от 20 до 30% и от 5 до 18% в западных и азиатских исследованиях, соответственно [8]. В целом, совокупная глобальная распространенность НАЖБП, как сообщается, составляет 24,4% [9].

С точки зрения клинической значимости естественная история НАЖБП не менее важна, но остается значительная неопределенность и неоднозначность в этом аспекте. Общий консенсус заключается в том, что НАЖБП не является полностью доброкачественным состоянием, и подгруппа пациентов прогрессирует до значительного фиброза или развивается связанная с ним заболеваемость и смертность. По правде говоря, наше понимание естественной истории НАЖБП продолжает развиваться по мере того, как с течением времени появляется больше данных. Естественная история НАЖБП является динамичной, с взаимодействием и вкладом множества факторов, включая генетические, экологические и факторы образа жизни. В этой статье освещаются и обсуждаются доказательства, указывающие на естественную историю НАЖБП.

Хотя было проведено множество популяционных или общинных и продольных когортных исследований третичных центров, которые характеризовали долгосрочный прогноз НАЖБП, результаты были ограничены различными определениями НАЖБП, смещением направления/установления и другими смешанными факторами. Некоторые исследования

изучали когорты во всей гамме НАЖБП, в то время как другие были сосредоточены на конкретных подмножествах НАЖБП, НАСГ или прогрессирующего фиброза.

Отдаленный прогноз: Исходы. Смертность

Среди ранних знаковых исследований, исследование на базе сообщества 420 пациентов с НАЖБП из округа Олмстед, штат Миннесота, со средним наблюдением 7,6 года, показало, что пациенты с НАЖБП имели на 34% более высокий риск смертности по сравнению с пожилым и гендерно сопоставимым общим населением (стандартизованное соотношение смертности 1,34; 95%CI 1.003-1.76; $p=0.03$). Тремя основными причинами смерти были злокачественные новообразования, ишемическая болезнь сердца и болезни печени [10]. Несколько популяционных исследований также изучили естественную историю НАЖБП. Используя данные по 12 822 предметам из третьего Национального обследования здоровья и питания (NHANES III), проведенного в период 1988-1994 годов, он и его коллеги [11] определили 817 субъектов с НАЖБП; как определено повышенным сывороточным содержанием аминотрансфераз в отсутствие других хронических заболеваний печени. В течение среднего периода наблюдения в течение 8,7 лет с последующим наблюдением за смертностью до 31 декабря 2000 года 80 пациентов с НАЖБП умерли, продемонстрировав более высокий общий показатель (ЧСС 1,038; 95% ДИ 1,036-1,041; $p < 0,0001$) и смертность, связанная с печенью (ЧСС 9,32; 95% ДИ 9,21-9,43; $p < 0,0001$). Повторяя исследование Adams et al., Сердечно-сосудистая, злокачественная и связанная с печенью смертность остаются наиболее важными причинами смерти у пациентов с НАЖБП [11]. Напротив, в другом исследовании, оценивающем смертность у участников NHANES III [12], не наблюдалось какого-либо статистически значимого повышенного риска для смертности от всех причин или причин у участников с подозрением на НАЖБП. Однако при анализе подгрупп подозрение на НАЖБП в возрастной группе от 45 до 54 лет было сильным независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности (ЧСС 8,43; 95% ДИ 2,43-22,72) и смертности от всех причин (ЧСС 4,14; 95% ДИ 1,26-13,58) [12]. Дополнительное исследование оценивало связь НАЖБП и смертности с использованием того же набора данных NHANES III, но определяло НАЖБП по свидетельствам стеатоза печени при ультразвуковой визуализации [13]. Последующие данные о смертности также были распространены на 2006 год. В этом исследовании было обнаружено, что НАЖБП не связан с повышенным риском смерти от всех причин, сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований или заболеваний печени. Интересно, что распространенность стеатоза печени с нормальным уровнем ферментов печени составила 16,4%, тогда как распространенность стеатоза печени с повышенным уровнем ферментов печени составила 3,1%, которые предполагают, что предыдущие исследования, основанные на NHANES III, в которых использовались повышенные ферменты печени в качестве суррогата НАЖБП, могут быть ошибочными в качестве справедливой доли фактических пациентов с НАЖБП, хотя и с нормальными ферментами печени было бы неправильно классифицировано [13].

Помимо оценки долгосрочных результатов в когортах со всем спектром НАЖБП, другие исследования пытались выявить естественную историю НАЖБП в соответствии с их гистологическими подтипами.

В одном из самых ранних и важных исследований естественной истории НАЖБП Matteoni и др. [14] связывали долгосрочные результаты с различными гистологическими фенотипами НАЖБП. Гистология печени 132 пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП была проанализирована и классифицирована на 4 основные группы, из которых тип 3 и 4 напоминали NASH текущего дня. За 8 лет наблюдения цирроз развивался преимущественно у типов 3 и 4, встречаясь у 21% и 28% этих гистологических типов соответственно. Это было по сравнению только с 3% в группах типов 1 и 2. Хотя не было значительной разницы в общей смертности по 4 группам, по сравнению с группами 1 и 2, у пациентов НАЖБП с гистологией печени 3 и 4 типа была увеличена смертность, связанная с печенью (11% против 2%) [14]. Таким образом, исследование Matteoni дало первое представление о том, что гистологические особенности НАЖБП могут иметь прогностическую ценность в отношении естественной истории.

В другом продольном когортном исследовании из Великобритании ни один из 40 пациентов с простым стеатозом (не-НАСГ) не прогрессировал до НАСГ или цирроза печени в течение 11 лет. Однако было 14 смертей, из которых 6 были связаны с внепеченочным злокачественным новообразованием, но ни одна из них не была связана с смертностью печени [15]. Повторяя понятие относительно доброкачественной истории не-НАСГ, отдельная датская когорта из 109 пациентов с простым стеатозом, наблюдавшаяся в течение 16,7 лет, имела ожидаемую продолжительность жизни, сопоставимую с общей популяцией. У одного пациента в когорте развился цирроз и впоследствии умер от причин, связанных с печенью, в то время как в той же когорте было 26 других смертельных случаев, не связанных с печенью [16]. С другой стороны, несколько исследований, в которых анализировались когорты NASH, обнаружили значительно более плохие долгосрочные результаты. В обновлении оригинальной когорты Matteoni НАЖБП с 18,5 годами наблюдения смертность, связанная с печенью, увеличилась до 18% в группе НАСГ и 3% в группе, не относящейся к НАСГ. Это привело к 14-кратному увеличению риска смертности, связанной с печенью, у пациентов с НАСГ по сравнению с пациентами с не-НАСГ [17]. Это соответствовало двум другим знаковым продольным когортным исследованиям из Швеции, которые показали, что по сравнению с общей популяцией пациенты с не-НАСГ имели сопоставимую выживаемость, в то время как пациенты с НАЖБП имели повышенный риск смерти [18, 19]. Впоследствии в мета-анализе трех популяционных и четырех общинных исследований со средним наблюдением в пределах от 7,3 до 24 лет объединенная общая смертность была выше у пациентов с НАЖБП по сравнению с общей популяцией (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,18-2,10; $p=0.002$). Кроме того, в то время как объединенная сердечно-сосудистая смертность была выше при НАЖБП (ОР 2,16; 95% ДИ 1,88-2,49; $p < 0,00001$), смертность от внепеченочного злокачественного новообразования не была увеличена при НАЖБП по сравнению с общей популяцией (ОР 0,97; 95% ДИ 0,66-1,26). Стратифицируя долгосрочный прогноз по гистологическим подтипам (НАСГ против простого стеатоза), выживаемость пациентов с простым стеатозом приближалась к выживаемости населения в целом, в то время как пациенты с НАСГ имели более высокую общую смертность по сравнению с пациентами с простым стеатозом (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,24-2,66; $p=0.002$) [20]. Аналогичным образом, смертность, связанная с печенью, была значительно выше у пациентов с НАСГ по сравнению с простым стеатозом (ОР 5,71; 95% CI 2,31-14,13; $p = 0,0002$) [20]. Недавнее продольное шведское исследование 229 пациентов с доказанной биопсией НАЖБП предоставило обновленные данные наблюдения за 33 годами; один из самых продолжительных периодов наблюдения. Диагностика НАСГ остается основанной на гистологической интерпретации, и в последние годы оценка активности НАЖБП (NAS) получила широкое признание при определении НАСГ [21]. Однако оно никогда не должно было заменить решение патолога в интерпретации НАСГ [22]. Это исследование показало, что

пациенты с НАЖБП имели повышенную смертность по сравнению с общей популяцией (ЧСС 1,29; 95% ДИ 1,04-1,59; $p = 0,0200$), но при дальнейшем анализе подгрупп общая смертность не была увеличена у пациентов с высоким NAS (NAS 5-8) и стадией фиброза 0-2, тогда как пациенты с показателем фиброза 3-4, независимо от NAS, имели повышенную общую и специфическую для заболевания смертность (HR 3,3, 95% ДИ 2,27-4,76; $p < 0,0001$) [23]. Это подтверждается исследованием Angulo et al, которое проанализировало долгосрочные результаты у 619 пациентов с НАЖБП с медианным 12-летним наблюдением; он обнаружил, что стадия фиброза была единственной независимой гистологической особенностью биопсии печени, связанной с длительной общей смертностью, трансплантацией печени и событиями, связанными с печенью [24]. Это позволяет предположить, что фиброз является наиболее важным и значимым предиктором долгосрочных результатов у пациентов с НАЖБП.

Прогрессирование НАЖБП: парные данные биопсии

Дальнейшая информация о естественной истории НАЖБП может быть расшифрована из исследований, посвященных гистологической эволюции стеатоза, стеатогепатита и фиброза, с использованием данных парной биопсии.

Эволюция простого стеатоза

В то время как ранние исследования предполагают доброкачественное течение естественной истории при НАФЛ/простом стеатозе [15], недавние исследования оспорили такую догму, что НАФЛ не прогрессирует [25]. Продольное азиатское когортное исследование у 52 подтвержденных биопсиями пациентов НАЖБП с повторными биопсиями через 3 года показало, что 39% и 23% пациентов с простым стеатозом прогрессировали до пограничного и определенного НАСГ соответственно [26]. Это соответствовало двум другим исследованиям, в которых сообщалось об аналогичных результатах; в когорте из 70 пациентов с НАЖБП с парной биопсией, из которых у 25 пациентов был простой стеатоз, Pais et al. Документировали, что 64% пациентов с простым стеатозом прогрессировали до НАСГ, в то время как у 24% развился прогрессирующий фиброз в среднем за 3,7 года [27]. Отдельно в другой когорте из 108 пациентов (27 с простым стеатозом) Макферсон и др. наблюдали, что 44% их пациентов с простым стеатозом прогрессировали до НАСГ и 37% имели прогрессирование фиброза, в том числе 22% - до прогрессирующего фиброза [28]. Объединенные данные 6 исследований, включая 133 пациента с простым стеатозом, были рассмотрены в мета-анализе; за 2145,5 человеко-лет наблюдения у 52 пациентов (39,1%) развился прогрессирующий фиброз, 70 пациентов (52,6%) оставались стабильными, в то время как у 11 пациентов (8,3%) наблюдалось улучшение фиброза. Соответственно, годовая частота прогрессирования фиброза у пациентов с простым стеатозом и отсутствием фиброза на исходном уровне составила 0,07 стадии (95% ДИ 0,02-0,11 стадии), что переводится в 1 стадию прогрессирования фиброза за 14,3 года [29].

Прогрессирование НАСГ

Не случайно, прогрессирование НАСГ было хорошо задокументировано в нескольких исследованиях. Пауэлл и др. обнаружили, что у 5 из 13 пациентов с НАСГ, которым была проведена серийная биопсия печени после 1-9 лет наблюдения, было гистологическое прогрессирование фиброза [30]. Этот вывод был подтвержден другими исследованиями со спаренными серийными биопсиями, сообщающими о показателях прогрессирования фиброза среди пациентов с НАСГ от 32% до 53% [26, 31-35]. В систематическом обзоре Argo et al сообщили, что 37% из 221 пациента с НАСГ в обзоре имели прогрессирующий фиброз по сравнению со средним наблюдением 5,3 лет [36]. Более свежий метаанализ 116 пациентов с НАСГ в 7 исследованиях показал, что в целом у 40 пациентов (34,5%) развился прогрессирующий фиброз и 45 пациентов (38,8%) оставались стабильными, в то время как у 31 пациента (26,7%) наблюдалось улучшение фиброза. Соответственно, годовая частота

прогрессирования фиброза у пациентов с НАСГ с отсутствующим фиброзом на исходном уровне составила 0,14 стадии (95% ДИ 0,07-0,21 стадии), что отражает в среднем 7,1 года до прогрессирования на одну стадию [29]. К прогностическим факторам, связанным с прогрессированием фиброза, относятся возраст, воспаление при индексной биопсии, наличие гипертонии и базовое низкое отношение АСТ к АЛТ [29, 36]. Обеспокоенность вызывает признание небольшого подмножества пациентов с НАЖБП, придуманных быстрыми прогрессорами, которые могут развить быстрое прогрессирование до прогрессирующего фиброза в относительно короткие сроки. В объединенных данных 11 когортных исследований, включая 411 пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП, Сингх и его коллеги определили 5 из 29 пациентов с НАЖБП и 2 из 11 пациентов с НАСГ, которые быстро прогрессировали до прогрессирующего фиброза (стадия 3-4) с базовой стадией 0 в течение среднего периода наблюдения 5,9 года [29]. К сожалению, ограниченные данные о характеристиках этих быстрых прогрессоров препятствуют получению каких-либо твердых выводов [29].

Долгосрочные результаты НАЖБП с прогрессирующим фиброзом/циррозом печени

От 10 до 25% пациентов с НАСГ могут потенциально прогрессировать до прогрессирующего фиброза/цирроза [14, 18, 37, 38]. Одно важное открытие о естественной истории НАСГ до цирроза было выделено Пауэллом и др., которые заметили, что произошла потеря стеатоза и воспалительные изменения, соответствующие прогрессирующему прогрессирующего фиброза/цирроза [30]. Как только цирроз развивается у пациентов с НАСГ, прогноз негативно влияет, с потенциальным развитием цирроза и его осложнений. В нескольких исследованиях были охарактеризованы долгосрочные результаты НАЖБП с циррозом печени. В австралийском когортном исследовании 23 пациентов с циррозом, связанным с НАСГ, результаты сравнивались с пациентами с хроническим циррозом, связанным с гепатитом С; 39% пациентов с циррозом печени НАСГ развили осложнения, связанные с печенью, в течение 7 лет наблюдения, и выживаемость была сопоставима между когортами цирроза печени, связанными с НАСГ и гепатитом С [39]. Напротив, по сравнению с когортой цирроза гепатита С в отдельном исследовании с 152 пациентами с циррозом НАСГ наблюдались более низкие показатели смертности, в то время как риск развития асцита, гипербилирубинемии и гепатоцеллюлярной карциномы также был ниже. Однако сердечно-сосудистая смертность была выше у пациентов с циррозом НАСГ [40]. В небольшом изменении результатов предыдущих исследований в дальнейшем исследовании 247 пациентов с циррозом печени НАСГ сообщалось о более низких показателях осложнений, связанных с печенью, и гепатоцеллюлярной карциномы, чем соответствующие пациенты с циррозом гепатита С, но с аналогичной общей смертностью [41]. Яндзди и др. также рассмотрели естественную историю небольшой группы из 68 японских пациентов с циррозом НАСГ по сравнению с циррозом гепатита С и обнаружили сходные показатели осложнений цирроза (развитие асцита, варикоза, гепатоцеллюлярной карциномы и заболеваемости печеночной энцефалопатией) и выживаемости между двумя группами [42]. Дополнительная информация о естественной истории НАЖБП с циррозом может поступать косвенно из данных о криптогенном циррозе. Растет признание того, что НАСГ составляет большую долю того, что ранее маркировалось как криптогенный цирроз, термин, применяемый к любому циррозу неопределенной этиологии. Было высказано предположение, что криптогенный цирроз часто представляет собой "выгоревший" НАСГ, поскольку значительное число этих пациентов будет иметь клинический фенотип, соответствующий НАСГ, такой как более высокая

распространенность метаболических факторов риска, но не характерные гистопатологические особенности НАСГ, которые обычно могли исчезнуть с развитием прогрессирующего фиброза/цирроза [30, 43, 44]. Высокая частота развития НАСГ после трансплантации печени среди пациентов с криптогенным циррозом дополнительно усиливает аргумент о том, что на прогрессивный НАСГ приходится значительная доля криптогенного цирроза [45].

Развитие гепатоцеллюлярной карциномы

Дальнейшие доказательства прогрессирующей природы некоторых подмножеств НАЖБП можно найти в контексте развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Параллельно с эпидемией НАЖБП заболеваемость ГЦК неуклонно растет в развитых странах, таких как Европа и США, которые ранее считались регионами с низкой распространенностью ГЦК [46]. Это отчасти может быть отражением увеличения распространенности НАЖБП [47]. В нескольких исследованиях когорт с участием пациентов с НАЖБП или криптогенным циррозом было сообщено о связи с ГЦК. Недавнее исследование базы данных "Эпиднадзор, эпидемиология и конечные результаты" (SEER) показало, что пациенты с НАЖБП имели в 2,6 раза повышенный риск развития ГЦК с предположением, что эти показатели ГЦК из-за НАЖБП увеличиваются около 10% ежегодно [48]. Прогрессирующий фиброз остается сильным фактором риска развития ГЦК с совокупными показателями заболеваемости от 2,4 до 12,8% [49]. При этом ГЦК также сообщалось у пациентов с НАЖБП при отсутствии цирроза, что предполагает множественные механизмы гепатокарциногенеза в контексте НАЖБП [47, 50].

Заключение

НАЖБП остается одним из наиболее распространенных заболеваний печени во всем мире, с растущей распространенностью в сочетании с эпидемией ожирения и метаболического синдрома. Данные о естественной истории, хотя и с некоторой неясностью, свидетельствуют о потенциале некоторых подмножеств НАЖБП прогрессировать до цирроза, осложнений, связанных с печенью, и смертности. В этих условиях НАЖБП оказывается грозным заболеванием, имеющим значительное клиническое бремя как для настоящего, так и для будущего.

Основные выводы

- Наше понимание естественной истории НАЖБП постоянно развивается, а зарождающиеся данные бросают вызов текущей догме.
- Сохраняется некоторая неясность в отношении долгосрочных результатов в НАЖБП, при этом некоторые противоречивые данные наблюдаются среди различных исследований естественной истории.
- Некоторые подмножества НАФЛ могут быть прогрессирующими, в то время как фиброз остается одним из наиболее важных предикторов тяжелых долгосрочных конечных точек, таких как смертность и осложнения в печени.

Будущие неудовлетворенные потребности

- Требуется дальнейшее уточнение естественной истории с помощью хорошо продуманных, четко определенных исследований с использованием проспективно собранных данных.
- Определение предикторов долгосрочных результатов должно использоваться для направления развития конечных точек клинических испытаний в НАЖБП.

Последствия для клинициста

- Растущая распространенность НАЖБП в сочетании с потенциалом НАЖБП для перехода к долгосрочным негативным результатам предполагает растущее клиническое бремя, к которому должны быть готовы врачи.

References

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic 1980;55(7):434-438.

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. *Hepatology* 2012;55(6):2005–2023.
3. Мирзакаримова Ф.Р., Каледа С.П., Поликарпова Н.В., Uzbek *Jornal* 2021;
4. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2013;10(11):686–690.
5. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2011;9(6):524–530.
6. Younossi ZM, Henry L. Economic and Quality-of-Life Implications of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PharmacoEconomics* 2015. 10.1007/s40273-015-0316-5.
7. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141(4):1249–1253.
8. Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in liver disease* 2015;35(3):221–235.
9. Zhu JZ, Dai YN, Wang YM, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Economy. *Digestive diseases and sciences* 2015;60(11):3194–31202.
10. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129(1):113–121.
11. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology* 2008;49(4):608–612.
12. Dunn W, Xu R, Wingard DL, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *The American journal of gastroenterology* 2008;103(9):2263–2271.
13. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *Bmj* 2011;343:d6891.
14. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116(6):1413–1422.
15. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22(6):1714–1723.
16. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004;53(5):750–755.
17. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2009;7(2):234–238.
18. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44(4):865–873.
19. Soderberg C, Stal P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51(2):595–602.
20. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of medicine* 2011;43(8):617–649.
21. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41(6):1313–1321.
22. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53(3):810–820.
23. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of observation.
24. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149(2):389–97. [PMC free article]
25. Adams LA, Ratziu V. Non-alcoholic fatty liver - perhaps not so benign. *Journal of hepatology* 2015;62(5):1002–1004.
26. Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010;59(7):969–74.
27. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *Journal of hepatology* 2013;59(3):550–556.
28. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *Journal of hepatology* 2015;62(5):1148–55.
29. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2015;13(4):643–654.
30. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11(1):74–80.
31. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *Journal of hepatology* 2005;42(1):132–138.
32. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *The American journal of gastroenterology* 2003;98(9):2042–7.
33. Evans CD, Oien KA, MacSween RN, Mills PR. Non-alcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury? *Journal of clinical pathology* 2002;55(9):689–692.
34. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40(4):820–826.
35. Hui AY, Wong VW, Chan HL, et al. Histological progression of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21(4):407–413.
36. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of hepatology* 2009;51(2):371–379.

37. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease* 2004;8(3):521–533.
38. Onnerhag K, Nilsson PM, Lindgren S. Increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer during long-term follow-up of patients with biopsy-proven NAFLD. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2014;49(9):1111–1118.
39. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(2):420–427.
40. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43(4):682–689.
41. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011;54(4):1208–1216.
42. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2009;24(2):248–254.
43. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123(1):134–140.
44. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology* 2004;40(4):578–582.
45. Ong J, Younossi ZM, Reddy V, et al. Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver transplantation* 2001;7(9):797–801.
46. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: An Emphasis on Demographic and Regional Variability. *Clinics in liver disease* 2015;19(2):223–238.
47. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *Journal of hepatology* 2012;56(6):1384–1391.
48. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 2015.
49. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2012;10(12):1342–1359.
50. Kawada N, Imanaka K, Kawaguchi T, et al. Hepatocellular carcinoma arising from non cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of gastroenterology* 2009;44(12):1190–1194.
51. Haflidadottir S, Jonasson JG, Norland H, et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC gastroenterology* 2014;14:166. [
52. Hamaguchi E, Takamura T, Sakurai M, et al. Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. *Diabetes care* 2010;33(2):284–286.
53. Chan WK, Ida NH, Cheah PL, Goh KL. Progression of liver disease in non-alcoholic fatty liver disease: a prospective clinicopathological follow-up study. *Journal of digestive diseases* 2014;15(10):545–552.

**ЖУРНАЛ ГЕПАТО-
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

ТОМ 2, НОМЕР 1

**JOURNAL OF
HEPATO-GASTROENTEROLOGY
RESEARCH**

VOLUME 2, ISSUE 1

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz

Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz

Phone: (+998-94) 404-0000

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz

ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz

Тел: (+998-94) 404-0000