

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА МИРСАИДА МИРРАХИМОВА
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ИМЕНИ И. К. АХУНБАЕВА**

Диссертационный совет Д 14.24.694

На правах рукописи

УДК 616.36-003.826-092(23.03) (575.2)

ТОКТОГУЛОВА НУРГУЛЬ АСЫЛБЕКОВНА

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,
ТЕМПЫ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ
ПЕЧЕНИ В ГОРНЫХ УСЛОВИЯХ КЫРГЫЗСТАНА**

14.01.04 – внутренние болезни

14.03.03 – патологическая физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Бишкек – 2024

Работа выполнена на кафедре терапии № 1 специальностей «Педиатрия» и «Стоматология» Кыргызско-Российского Славянского университета имени Б. Н. Ельцина

Научные консультанты: **Султаналиева Роза Бакаевна**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры госпитальной терапии с курсом гематологии
Кыргызской государственной медицинской академии имени
И. К. Ахунбаева

Тухватшин Рустам Романович
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патологической физиологии
Кыргызской государственной медицинской академии имени
И. К. Ахунбаева

**Официальные
оппоненты:**

Сарыбаев Акпай Шогаибович
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник отделения лёгочных гипертензий
и горной медицины Национального Центра кардиологии и
терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при
Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Рахметова Венера Саметовна
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры внутренних болезней Некоммерческого
акционерного общества «Медицинский университет Астана»

Эраалиев Бейшен Ашимович
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением гнойной хирургии Национального
хирургического центра имени академика Мамбета Мамакеева
при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики.

Ведущая организация: Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, кафедра госпитальной терапии имени академика Г. И. Сторожакова и кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии (117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, 1).

Защита диссертации состоится «19» декабря 2024 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.24.694 по защите диссертации на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и соучредитель Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева по адресу: 720040, г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3, лекционный зал. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-osc-4fa-33q>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720040, г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3), Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92) и на сайте НАК ПКР: <https://vak.kg>

Автореферат разослан «19» ноября 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



С. С. Абилова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), являясь многофакторным неинфекционным заболеванием, становится актуальной проблемой всех стран мира [А. М. Allen, Z. М. Younossi, А. М. Diehl, 2024]. Заболевание представлено разными патоморфологическими состояниями: простым стеатозом и стеатогепатитом, осложняющимися, в свою очередь, фиброзом и циррозом печени. Глобальная распространенность НАЖБП растет, однако популяционных исследований данной патологии в Кыргызстане не проводилось. Изучается тесная взаимосвязь патогенетических механизмов нарушений углеводного обмена и ожирения печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которая объясняет высокую распространенность НАЖБП среди таких пациентов.

Отличительной особенностью эпидемии НАЖБП в азиатской популяции является высокая распространенность «худощавой» НАЖБП (индекс массы тела <23) и НАЖБП без ожирения (индекс массы тела <25) [J. J. Yoo, W. Kim, M. Y. Kim, 2019].

В настоящее время существует понятие мультифакторного патогенеза, включающего различные параллельные процессы, такие как инсулинорезистентность, липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация иннантного иммунитета, микробиота [А. Bashir, А. Duseja, А. De, 2022]. Но некоторые патогенетические механизмы развития НАЖБП изучены еще недостаточно, в частности влияние экологических и климатических факторов, влияющих на человека в горных условиях, ведущим из которых является гипоксия. Работы отечественных ученых, в основном, были посвящены изучению сердечно-сосудистой системы, крови, эндокринной системы, высокогорной физиологии и патологии. Исследований, отражающих морфологию и функциональное состояние печени в условиях высокогорья совсем мало [М. М. Миррахимов, 1964; Л. Г. Гринько, 1980; Ю. Х. Шидаков, 2020]. Не изучены также факторы риска НАЖБП и её коморбидность у взрослого населения, проживающих на различных высотах. В связи с чем непонятны механизмы и скорость прогрессирования НАЖБП в различных условиях. Так как гипоксия первостепенно влияет на энергетический обмен в клетке [N. Goda, M. Kanai, 2012], изучение патогенетической связи внутриклеточного АТФ и прогрессирования НАЖБП в условиях высокогорья является актуальным. В данных литературы отсутствуют сведения об особенностях клиники, показателях функции и структуры печени у горцев. Несмотря на интенсивные исследования и большие инвестиции фармацевтических компаний, в настоящее время нет лекарств для лечения НАЖБП, специально одобренных регулирующими органами. Нет работ, посвященных изучению влияния

различных препаратов, используемых при НАЖБП, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа в условиях высокогорья.

Таким образом, вышеизложенное предопределило актуальность и своевременность данного научного исследования.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Исследование проводилось в рамках НИР «Этиопатогенетические особенности и темпы развития неалкогольной жировой болезни печени в условиях Кыргызстана», № госрегистрации МЗН/ТЗ-2020-3.

Цель исследования. Изучить этиопатогенетические, клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени в горных условиях Кыргызстана для оптимизации диагностики, контроля стратегических рисков и оценки прогноза заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости ультразвуковых (УЗ) признаков жировой инфильтрации печени и сочетанных патологий у больных, обращающихся за лечением в городской стационар, и у здоровых лиц молодого возраста, с учетом их образа жизни и питания (14.01.04 – внутренние болезни).

2. Определить структуру ассоциированных заболеваний и состояний у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени, проживающих в низко- и среднегорных регионах Кыргызстана (14.01.04 – внутренние болезни).

3. Изучить особенности антропометрических показателей и их вклад в прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени у больных, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья (14.01.04 – внутренние болезни).

4. Изучить особенности биохимических показателей у больных с неалкогольной жировой болезнью печени в горных регионах Кыргызстана в зависимости от стадии заболевания (неалкогольный жировой гепатоз и неалкогольный стеатогепатит) (14.01.04 – внутренние болезни).

5. Оценить действие среднегорной гипоксии на риск развития фиброза печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (14.01.04 – внутренние болезни).

6. Изучить уровень цитозольного аденозинтрифосфата у больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызстана с определением чувствительности к инновационному препарату эмпаглифлозину *ex vivo* (14.01.04 – внутренние болезни).

7. Изучить особенности и темпы нарушения биохимических показателей, и состояние про- и противовоспалительных цитокинов у животных с экспериментальной неалкогольной жировой болезнью печени в условиях гипобарической гипоксии (14.03.03 – патологическая физиология).

8. Изучить состояние микроциркуляторного русла и паравазального окружения в печени у животных с экспериментальной неалкогольной жировой болезнью печени под действием барокамерной гипобарической гипоксии (14.03.03 – патологическая физиология).

9. Изучить влияние гипобарической барокамерной гипоксии на морфометрические показатели гепатоцитов животных с экспериментальной неалкогольной жировой болезнью печени (14.03.03 – патологическая физиология).

10. Изучить эффективность различных схем лечения неалкогольной жировой болезни печени при действии барокамерной гипобарической гипоксии (14.03.03 – патологическая физиология).

Научная новизна полученных результатов. Определена высокая распространённость ультразвуковых признаков жировой инфильтрации печени у взрослых, обращающихся за лечением в клиники города Бишкек, что позволяет оценить масштаб проблемы и может стать ориентиром для будущих эпидемиологических исследований НАЖБП в Кыргызстане.

Впервые изучена коморбидная патология у жителей среднегорья с НАЖБП, что позволяет значительно расширить представление о характере ассоциированных заболеваний и учитывать при планировании комплексных подходов к лечению.

Впервые в структуре НАЖБП у этнических кыргызов была определена доля «худощавого» фенотипа, которая сочеталась с высокими показателями процента жира в теле, что имеет большое значение для разработки методов ранней диагностики этого заболевания.

Впервые изучено действие среднегорной гипоксии на течение НАЖБП в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, проявляющийся трёхкратным ускорением формирования фиброза печени и падением цитозольного АТФ. Это открытие вносит значительный вклад в понимание патогенеза НАЖБП в условиях дефицита кислорода, который приводит к адаптивным изменениям в метаболических процессах.

Впервые доказано, что популяции среднегорцев при НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа демонстрируют наибольшую чувствительность к инновационному препарату эмпаглифлозину, что открывает новые перспективы для персонализированного подхода к лечению данных пациентов.

Впервые выявлено, что высокогорная группа животных с экспериментально-моделированной НАЖБП отличается низким темпом прироста печеночных ферментов, активацией провоспалительных цитокинов,

отсутствием выраженного увеличения площади гепатоцитов, но значительным нарастанием объема ядра.

Практическая значимость полученных результатов. Обоснована необходимость комплексного обследования больных с НАЖБП, с целью ранней диагностики ее формы, активности и ассоциированных с ней метаболических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа относительно высоты проживания.

На основании полученных данных, определены критерии для формирования групп пациентов с повышенным риском развития фиброза печени с учетом особенностей патогенеза НАЖБП в зависимости от высоты проживания, позволяющие проводить целенаправленную профилактику и эффективное лечение.

Результаты, полученные при изучении взаимосвязи НАЖБП и выявленных сопутствующих заболеваний, предполагают поэтапное внедрение алгоритмов ведения коморбидных пациентов с НАЖБП.

Проведенное сопоставление клинико-лабораторных и морфологических данных НАЖБП, а также особенностей ответа на инновационный препарат эмпаглифлозин, позволяет персоналифицировать подходы к диагностике и лечению НАЖБП с и без сахарного диабета у больных, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья.

Предложенная методика определения цитозольного АТФ на примере применения эмпаглифлозина, основанного на оригинальном химическом анализе люминесцентной жизнеспособности клеток, может применяться на практике с целью персонализированной оценки ответа на различные дозы лекарственных препаратов.

Экспериментально обоснована и показана эффективность применения комбинации витамина Е и сбалансированной диеты в лечении разных форм НАЖБП в условиях гипобарической гипоксии.

Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс подготовки медицинских студентов Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина (акт внедрения от 28.02.2023 г.).

Материалы диссертационной работы были использованы при разработке Клинического руководства «Диагностика и лечение НАЖБП» и внедрены в систему здравоохранения Кыргызской Республики (акт внедрения от 09.01.2023 г.).

Получен патент на изобретение «Способ моделирования гипоксической неалкогольной жировой болезни печени» (заявка № 20220008.1 G09B 23/28 Решение о выдаче патента от 01.06.22 г.).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. У этнических кыргызов фенотип НАЖБП с нормальным и низким весом встречается от 19,8% до 25,2%, и сочетается с высокими показателями

процента жира в теле, где высокая предсказательная способность в отношении развития воспаления и фиброза печени принадлежит объему талии.

2. В структуре коморбидной патологии у этнических кыргызов с НАЖБП, проживающих в условиях среднегорья, превалирует коронарная болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая болезнь почек, что определяет направления профилактики и лечения как НАЖБП, так и нарушений со стороны других органов.

3. НАЖБП у лиц, проживающих в условиях среднегорья, характеризуется относительно низкими показателями общего холестерина, триглицеридов, высокими значениями антиатерогенных ЛПВП и цитозольного АТФ, ранним повышением креатинина, выраженным приростом провоспалительных и активацией противовоспалительных цитокинов.

4. Фактор среднегорья нивелирует синдром цитолиза и нарушение липидного обмена, вероятно связанного с гипоэргозом в условиях гипоксии, однако сочетание с сахарным диабетом 2 типа значительно усугубляет и ускоряет прогрессирование неалкогольного стеатогепатита, проявляющийся в трёхкратном ускорении формирования фиброза печени и падением цитозольного АТФ.

5. Популяции низкогорцев и горцев при НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа по-разному реагируют на различные дозы лекарственных препаратов, отражающихся в приросте уровня цитозольного АТФ, где наибольшую чувствительность к инновационному препарату эмпаглифлозину демонстрируют жители среднегорья с НАЖБП.

6. Высокогорная группа животных с экспериментально-моделированной НАЖБП отличается низким темпом прироста печеночных ферментов и активации провоспалительных цитокинов, который может определять особенности клеточной инфильтрации, что выражается отсутствием выраженного увеличения площади гепатоцитов, но значительным нарастанием объема ядра.

7. Применение комбинации витамина Е и здоровой диеты показало высокую эффективность в лечении разных форм НАЖБП в условиях гипобарической гипоксии.

Личный вклад соискателя. Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при сборе первичных данных, проведении экспериментальных и клинических исследований, обработке, анализе и обобщении полученных результатов для написания и оформления диссертационной работы.

Апробации результатов исследований. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на: научно-практической конференции «Миррахимовские чтения», посвященной 80-летию АВВМ Кыргызской

Республики (г. Бишкек, 25-26.03.2021 г.); международной конференции «Наука и образование: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине» (г. Ташкент, 16.04.2021 г.); международной конференции совместно с госпиталем LIV «Special trainings for professionals» (г. Анкара, 11.05.2021 г.); 1-ой выездной научно-практической конференции «Современные инфекционные болезни: вызовы, возможности, перспективы» (г. Ош, 11.06.2021 г.); международной конференции «Current issues and prospects for the development of scientific research» (Orleans, 20.08.2021 г.); юбилейной научно-практической конференции «Миррахимовские чтения» (г. Бишкек, 31.03-01.04.2022 г.); научно-образовательной конференции для практических врачей «Актуальные вопросы артериальной гипертензии» в рамках Всемирного Дня борьбы с артериальной гипертензией (г. Бишкек, 24.05.2022 г.); Congress Center Hamburg Deutsche Gesellschaft für Gastro-enterologie, Verdauungs- und Stoff-wechselkrankheiten (DGVS) Sektion Endoskopie der DGVS Deutsche Gesellschaft für Allgemein und Viszeralchirurgie (DGAV) (Hamburg, 12-17.09.2022г.); XXVII международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (г. Москва, 3-4.10. 2022 г.); международной научно-практической конференции «Современные проблемы инфекционной патологии» (г. Кербен, 22-23.06.2022 г.); международном научном форуме «Мировая наука и современные вызовы в эпоху глобализации и цифровой трансформации» (г.Бишкек, 23.04.2022 г.); международной научно-практической конференции «Современная медицина, новые подходы и актуальные исследования» (г. Бишкек; 10.11.2022 г.); межрегиональной научно-практической конференции «Междисциплинарный воркшоп: эндокринология – как ее понять?» (г. Томск, 29.11.2022г.); международной научно-практической конференции «Миррахимовские чтения» (г. Бишкек, 30.03.-01.04.2023г.); круглом столе с международным участием «Здоровое общество: ожирение – проблема XXI века» (г. Москва, 25.04.2023г.); XXVIII международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (г. Москва, 1-2.10. 2023 г.).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликованы 20 научных работ, из них 5 научных статей – в периодическом научном издании, индексируемой системой «Scopus», 14 – в периодических научных изданиях, индексируемых системой РИНЦ, получен 1 патент на изобретение Кыргызской Республики.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 216 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы методологии и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований и их обсуждений, практических рекомендаций и приложений. Список использованных источников состоит из 374 источников, из которых 31 русскоязычных и 343 зарубежных. Работа иллюстрирована 50 рисунками и 30 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность работы, представлены цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» отражены современные представления об этиологии и патогенезе НАЖБП. Описаны значения различных факторов в развитии стеатоза печени, как инсулинорезистентность, генетическая предрасположенность, особенности питания, микробиота кишечника, дисфункция жировой ткани и воспаление. Раскрыта роль факторов, индуцируемых гипоксией при НАЖБП и их влияние на развития фиброза печени. Приведены наиболее частые коморбидности при НАЖБП. Отражены клиническая картина, современные методы диагностики и лечения НАЖБП. Критическое изучение источников последних лет позволило обосновать актуальность изучаемой проблемы.

Глава 2 «Методология и методы исследования». Диссертационная работа состоит из клинической и экспериментальной частей.

2.1 Этапы исследования.

Объект исследования: Клиническая часть материала включала в себя 6720 посетителей кабинета ультразвуковой диагностики Городской клинической больницы (ГКБ) 1 и 733 пациентов, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья Кыргызстана. Экспериментальная часть материала выполнена на 191 беспородных крысах-самцах.

Предмет исследования: патогенез и темпы прогрессирования НАЖБП в условиях среднегорной гипоксии.

2.2 Методы исследования клинической части. Методы изучения распространённости НАЖБП. Проведён селективный скрининг на наличие УЗ-признаков жирового гепатоза у больных ГКБ 1 г. Бишкек. Всего обследовано 6720 больных, обратившихся в ГКБ 1. Средний возраст составил 45,9 лет, среди них женщин было 53,8%, мужчин – 46,2%. Контрольную группу составили лица без УЗ-признаков жировой инфильтрации печени (всего 2466 человек). Распространенность признаков жировой инфильтрации у молодых определялся путем обследования 132 студентов 3-4 курсов медицинского факультета КРСУ им. Б. Н. Ельцина. Средний возраст составил 19±1,5 лет. Были определены антропометрические данные: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), объем талии, тощая масса тела. Ультразвуковое исследование печени проводилось на аппарате MINDRAY DC40 FULL HD. Для оценки пищевого рациона студентов был использован пищевой опросник, рекомендованный Глобальной стратегией ВОЗ в области рациона и режима питания.

Дизайн клинического исследования. В клиническую часть включены пациенты с подтвержденной НАЖБП (рисунок 2.1). Анализируемая группа была сформирована методом сплошной выборки. Набор пациентов проводился во время амбулаторных приемов на базах следующих учреждений: центр семейной медицины (ЦСМ) Ат-Башынского района, Нарынский областной ЦСМ, Эндокринологический центр при МЗ КР, центры семейной медицины г. Бишкек с июня 2019 г. по июнь 2023 г. Соотношение мужчин и женщин в группах НАЖБП составили 30 и 70 %, в группах с СД2 – 41 и 59 %, соответственно. Средний возраст больных составил $58\pm 0,69$ лет. Пациенты каждого региона были разделены на следующие категории: НАЖБП и НАЖБП в сочетании с СД 2 типа.



Рисунок 2.1 – Дизайн клинического исследования.

В каждой категории рассматривались лица с индексом массы тела (ИМТ) ≤ 23 и ИМТ > 23 при норме для азиатов 18,5-22,9 (ВНО, 2004). Учитывая, что генетические факторы могут играть роль в развитии НАЖБП, анализировалась популяция, представленная только этническими кыргызами.

Все пациенты были обследованы по единой схеме, включающей сбор жалоб, анамнеза, в том числе для исключения алкогольного и лекарственного поражения печени, измерение антропометрических параметров, проведена оценка пищевого статуса была проведена с использованием подробного пищевого опросника с выявлением частоты потребления продуктов. По амбулаторным картам выяснены наличие сопутствующих заболеваний, ассоциированных с НАЖБП. Проведен развернутый биохимический анализ

крови, уровни про- и противовоспалительных цитокинов. Степень фиброза печени определяли по шкале VARD и по формуле FIB-4. Также было определено количества присутствующей АТФ в жизнеспособных клетках, что указывала на их метаболическую активность. Анализ основан на оригинальном химическом анализе люминесцентной жизнеспособности клеток.

Обследуемым проводилось УЗИ органов брюшной полости с помощью ультразвукового аппарата Philips HD 5 (с использованием конвексного датчика с частотами 6,0–8,0 МГц).

2.3 Материалы и методы экспериментальной части. Исследование выполнено с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (заключение № 6 от 08 октября 2019 г.).

Опыты проводились с 14 марта 2020 г. в течение 20 недель (рисунок 2.4). Работа выполнена на 191 беспородных крысах-самцах массой 150-250. Перед началом эксперимента животных разделили на 2 серии – низкогорную серию и серию, в которой животные подвергались действию барокамерной гипоксии. Крысы были случайным образом распределены на контрольную и основную группы. Распределение животных в эксперименте представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение животных в эксперименте

Серии		
Низкогорье (г.Бишкек, 760 м над ур. моря)		Барокамера (6000 м над ур. моря)
Группы		
1	I группа КГ – интактные животные (n=22)	Ia – группа КГ – интактные животные (n=22)
2	I группа ОГ – животные, находящиеся в течении 35-и дней на ФЖД диете (n=38)	III ОГ группа – животные, находящиеся в течении 35-и дней на ФЖД диете (n=47)
3	II группа ОГ – животные, находящиеся в течении 70-и дней на ФЖД диете (n=27)	IV ОГ группа – животные, находящиеся в течении 70-и дней на ФЖД диете (n=35)

Примечание: ФЖД- диета, обогащенная фруктозой и жиром.

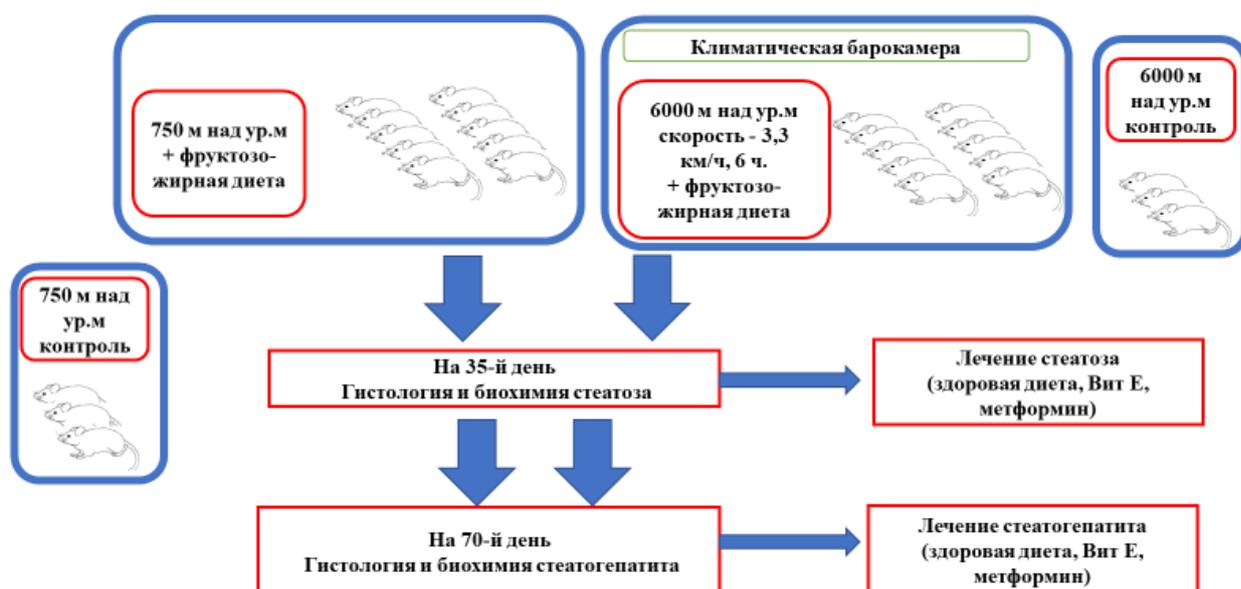


Рисунок 2.4 – Дизайн экспериментального исследования.

Крысы контрольной группы (КГ) содержались на стандартном рационе (корм «Ешка», Россия, общая калорийность 3000 ккал/кг). В основе моделирования НАЖБП путем формирования метаболического синдрома у лабораторных крыс был взят метод Askermann et al., 2005. Подъем животных на высоту 6000 м над ур. м осуществляли в климатической барокамере со скоростью 3,3 км/ч, время экспозиции 6 часов ежедневно.

Животные были разделены на 3 КГ и 4 основные группы (ОГ) (табл. 2.1). Забор крови в группах ОГ 1 и ОГ 3 осуществляли на 35-е сутки, а в группах ОГ 2 и ОГ 4 - на 70-е сутки от начала наблюдений. Во всех группах животных определяли следующие параметры: глюкоза, ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, АЛТ, АСТ, общего билирубина и общего белка.

По истечении срока опытов животных выводили из эксперимента через наркоз и последующей декапитации, после чего их вскрывали, для исследования изымалась печень, фиксировалась в 10% растворе формалина, проводились заливка в парафин по стандартным методикам и изготавливались гистологические препараты, окрашенные гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону.

Через 5 недель и 10 недель формирования стеатоза и стеатогепатита основные группы животных лечили с применением 3х способов: здоровой диеты, Витамина Е и метформина, с последующей оценкой биохимических показателей крови и гистологии. Морфологические срезы печени изучались под микроскопом Olympus В×40 (Япония) одновременно проводилась фотосъемка микропрепаратов с протоколированием регистрируемых данных.

Морфометрия осуществлялась при помощи встроенной компьютерной программы Top View.

2.4 Статистический анализ. Анализ полученных результатов проводили с помощью статистического пакета прикладных программ SPSS 16.0 для Windows. Учитывая нормальное распределение выборочных данных, для их сравнения применяли t-критерий Стьюдента. При описании центральной тенденции использованы среднее значение и стандартная ошибка ($M \pm m$). Для измерения причинно-следственной связи факторов и осложнений у пациентов, подвергающихся высокогорной гипоксии, рассчитывался отношение шансов с расчетом 95% ДИ. Для изучения статистической взаимосвязи между одной зависимой количественной зависимой переменной от одной или нескольких независимых количественных переменных применялся линейный регрессионный анализ. Для исследования влияния одной или нескольких качественных переменных на одну зависимую количественную переменную применен дисперсионный анализ (ANOVA – analysis of variance). Корреляционный тест Пирсона использовался, чтобы увидеть корреляцию между переменными. Статистическая значимость различий данных групп определялся путем тестирований нулевой гипотезы, расчета «р» значения и определения 95% доверительных интервалов. При статистически значимых значениях, что выражалось в $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$ в таблицах и рисунках применены обозначения *, **, *** соответственно.

В главах 3 и 4 представлены результаты собственных исследований и их обсуждение.

3.1 Распространённость ультразвуковых признаков жировой инфильтрации печени и сочетанных патологий у стационарных больных в Кыргызской Республике. Было выявлено, что среди пациентов многопрофильной городской клинической больницы №1 г. Бишкек распространённость признаков жирового гепатоза составляет 63,3%, и они различались в разных возрастных группах. Жировой гепатоз у лиц младше 45 лет отмечался у 43%, а у лиц старше 45 лет у 79,1%. Данные о структуре сопутствующих заболеваний у исследуемых групп лиц с жировой инфильтрацией печени представлены на рисунке 3.1. Среди коморбидной патологии у данных лиц статистически значимо преобладали УЗ-признаки хронического холецистита, панкреатита, желчекаменной болезни (ЖКБ) и пиелонефрита.

Нами также рассмотрена структура ассоциированных с ней заболеваний у людей старше и младше 45 лет. Независимо от возраста частым спутником НАЖБП являются хронический холецистит, панкреатит, ЖКБ и пиелонефрит. Обращала на себя внимание, что более 60% лиц младшей возрастной группы

с жировым гепатозом имели признаки хронического панкреатита против 36,2%, у которых не было стеатоза. У людей старшего возраста с жировым гепатозом частота панкреатита увеличена до 81%.

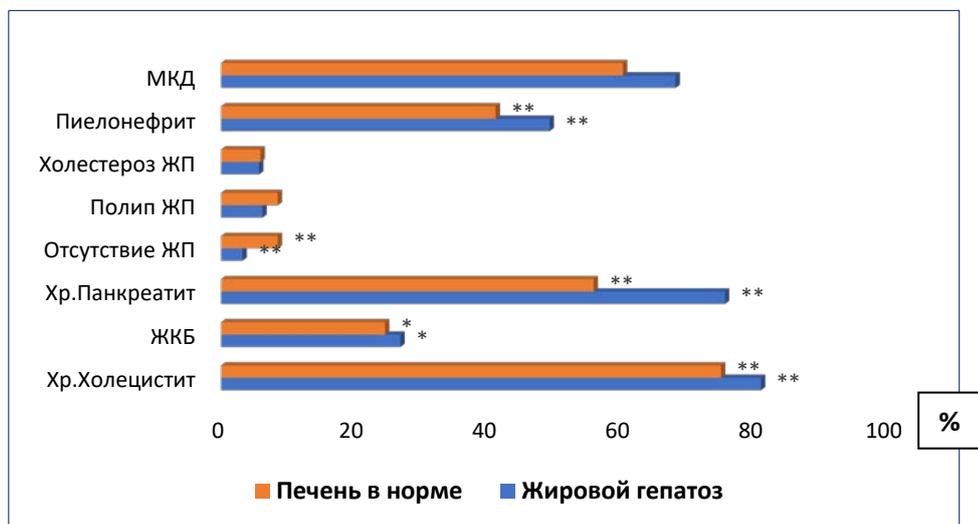


Рисунок 3.1 – Структура коморбидной патологии у пациентов с признаками жирового гепатоза.

Степень накопления жира в печени играет ключевую роль в развитии фиброза печени, определяющего исход заболевания. Как показано в рисунке 3.3, у пациентов младшего возраста преобладала I степень жирового гепатоза (66,3%), у пациентов же старше 45 лет статистически значимо преобладали II и III степени (54,7% и 14,8% соответственно).

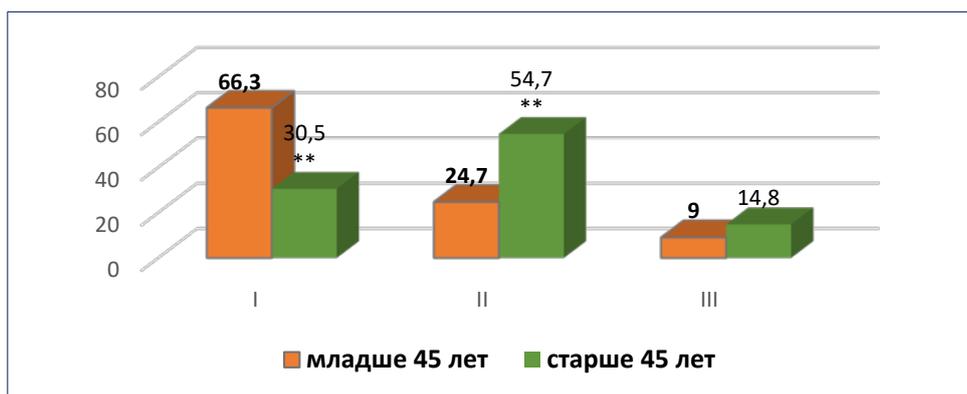


Рисунок 3.3 – Степени жирового гепатоза у лиц различных возрастных групп.

Таким образом, скрининговая УЗ диагностика органов брюшной полости пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу различных заболеваний не гастроэнтерологического профиля, показала высокую

распространенность жирового гепатоза - до 63,3%. Анализ распространенности НАЖБП в зависимости от возраста показал, что в возрастном диапазоне лиц старше 45 лет отмечается резкий подъем частоты встречаемости НАЖБП - до 79,1%.

3.2 Частота встречаемости жировой инфильтрации печени и его связь с особенностями питания у лиц молодого возраста. По результатам УЗИ у 28,1% студентов были выявлены признаки жировой инфильтрации печени. У 85% студентов с жировым гепатозом ИМТ находился в диапазоне избыточного веса, однако обращает внимание, что 15% студентов с признаками стеатоза печени были с нормальным и низким ИМТ. Жировой гепатоз I степени был обнаружен у 18,7% обследованных, II степени у 9,4% студентов. При статистическом анализе выявлена корреляционная связь средней силы между стеатозом печени и преобладанием в рационе газированных напитков, фруктов и красного мяса ($r = 0,695$, $p < 0,05$). Обнаружена также статистически значимая прямая связь между объемом талии и степенью жировой инфильтрации печени, а показатель ИМТ не коррелировал со стеатозом печени.

3.3 Частота встречаемости ассоциированных заболеваний и состояний у жителей низкогогорья и среднегорья с неалкогольной жировой болезнью печени. Данные о структуре ожирения у исследуемых групп с НАЖБП представлены на рисунке 3.4. Следует отметить, что в контрольных группах – жители среднегорья имели более низкий ИМТ, по сравнению с низкогогорцами. Нормальная масса тела наблюдалась у 25,2% горцев с НАЖБП против 19,8% жителей Бишкека. В обоих регионах ИМТ больных НАЖБП был представлен избыточной массой тела и ожирением I степени. Среди жителей г.Бишкек с изолированной НАЖБП ожирение встречалось чаще и составляло 49,1% против 36,6% в Нарынской области.

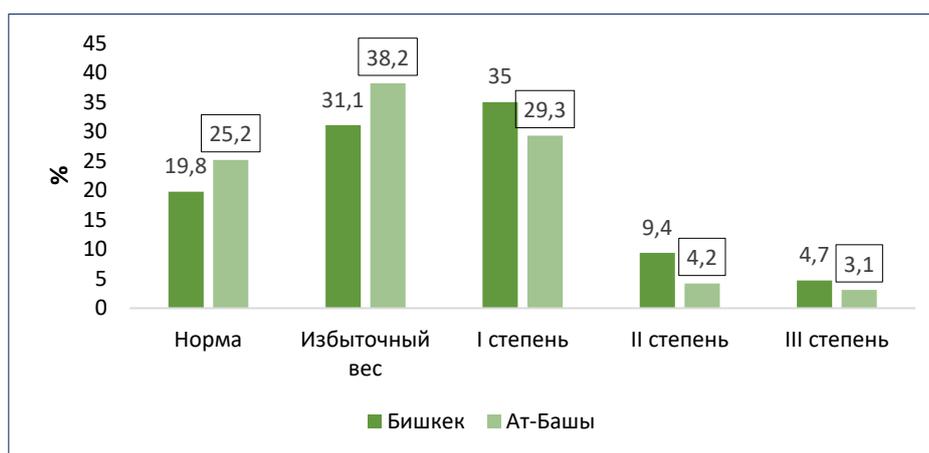


Рисунок 3.4 – Структура ожирения жителей низкогогорья (г. Бишкек) и среднегорья (с. Ат-Башы) с НАЖБП по данным индекса массы тела (ИМТ) без СД 2.

Структура ожирения у больных НАЖБП в сочетании с СД 2 меняется кардинально (рисунок 3.5). Доля лиц с нормальной массой тела ниже в два раза по

сравнению с изолированной НАЖБП. Наблюдается также прирост доли ожирения у жителей низкогорья и среднегорья (51,3% и 47,2% соответственно). У горцев отмечается трёхкратный рост ожирения II степени.



Рисунок 3.5 – Структура ожирения жителей низкогорья (г. Бишкек) и среднегорья (с. Ат-Башы) с НАЖБП и СД 2.

Данные о структуре сопутствующих заболеваний и риск факторов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у групп лиц с НАЖБП, проживающих на разных высотах (г. Бишкек, высота над ур. м. – 750-800 м., Ат-Башинский район, Нарынская область, высота над ур. м. – 2046-2300 м.) представлены на рисунке 3.6. Доля артериальной гипертензии (АГ) была одинаково высока как у жителей среднегорья, так и низкогорья с НАЖБП (свыше 60%). Гиперхолестеринемия (общий холестерин >5,0 ммоль/л) являющаяся прямым фактором риска ССЗ, у жителей Нарынской области с НАЖБП была достоверно ниже (30,2%). Однако несмотря на низкую долю гиперхолестеринемии у горцев, частота коронарной болезни сердца (КБС) была высокой. По-видимому, такое несоответствие связано с другими факторами.

Сочетание НАЖБП и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) отмечалось у 11% среднегорцев против 1,2% низкогорцев. У жителей среднегорья с НАЖБП в два раза чаще был выявлен храп с остановкой дыхания. У низкогорцев храп с остановкой дыхания был отмечен у людей с повышенным весом, а у жителей среднегорья наблюдался также у лиц с нормальным и низким весом.

51,9% жителей низкогорья с НАЖБП имели ожирение (ИМТ > 30 кг/м²), частота желчекаменной болезни (ЖКБ) была также достоверно выше, 34,2% против 18%.

Почти половина больных с НАЖБП, проживающих в среднегорья имели низкие показатели СКФ в отличии от жителей Бишкека ($p < 0,001$). СКФ ниже 60 мл/мин имели как худые, так и тучные горцы (34,5%, 37,5% соответственно).

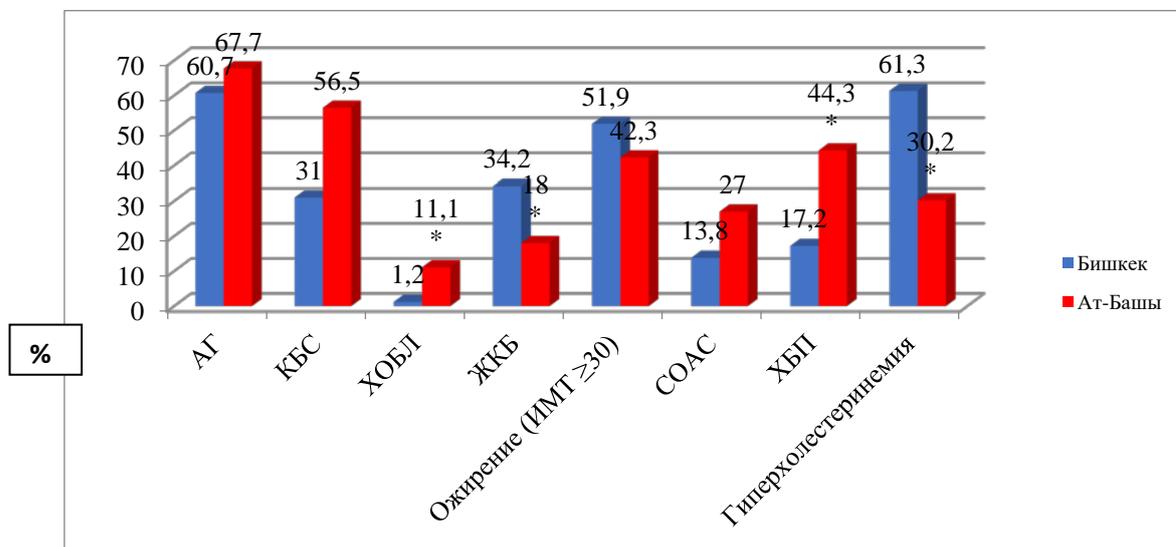


Рисунок 3.6 – Структура коморбидной патологии у жителей низкогорья и среднегорья в общей взрослой популяции с НАЖБП независимо от возраста обследованных.

Учитывая, что НАЖБП встречается чаще у людей старше 40 лет, нами рассмотрена структура ассоциированных заболеваний НАЖБП в зависимости от ИМТ, принятых для азиатов. У лиц старше 40 лет частым спутником НАЖБП являются АГ и КБС, независимо от веса тела. Примечательно, что среди горцев с нормальной массой тела (ИМТ менее 23) АГ встречалась в два раза чаще (36,3% против 15,7%). Избыточный вес и ожирение у лиц с НАЖБП, проживающих в низкогорье, приводил к двукратному увеличению частоты АГ. Распространенность АГ среди горцев с НАЖБП была выше, чем у жителей низкогорья, и отличалась высокими цифрами даже у лиц с НАЖБП без ожирения. В обоих регионах можно проследить рост КБС по мере прибавки веса. Показатели ХОБЛ дали неоднозначные результаты: в три раза чаще ассоциировались с низким весом у низкогорцев, и повышенным весом у жителей среднегорья. ЖКБ чаще встречали у лиц с ожирением, которая статистически слабо коррелировала с ИМТ ($r = 0,229$, $p < 0,05$).

3.4 Фактическое питание и физическая активность лиц с неалкогольной жировой болезнью печени, проживающих в условиях низко и среднегорья Кыргызстана. У всех обследованных лиц изучены основные факторы риска неинфекционных заболеваний, с использованием пищевого опросника и международного опросника физической активности. При анкетировании было выявлено, что оптимальный уровень ФА имели только 26,5% [95% ДИ 17,9-35,2] опрошенных пациентов, проживающих в низкогорье,

а среди жителей среднегорья – 20,5% [95% ДИ 12,6-28,4]. В диапазоне гиподинамия, с количеством баллов по опроснику ФА менее 21, находились 73,5% жителей г. Бишкек с НАЖБП и 79,5% горцев. Приверженность к спорту показали в Бишкеке менее 20% [95% ДИ 12,2-27,8] опрошенных, в Ат-Башинском районе всего 10% [95% ДИ 4,1-15,8].

У жителей низкогорья и среднегорья рацион питания не имел достоверных различий. Результаты пищевого опросника пациентов с НАЖБП обоих регионов, как в сочетании с СД2, так и без, показали ключевую роль определенных продуктов в нарушении липидного обмена. Графический рисунок 3.10, отражающий обобщенный относительный риск нарушения липидного обмена, демонстрирует, что наибольший вклад в ухудшение показателей липидного профиля приходится на чрезмерное потребление фруктозы и консервированных соков.

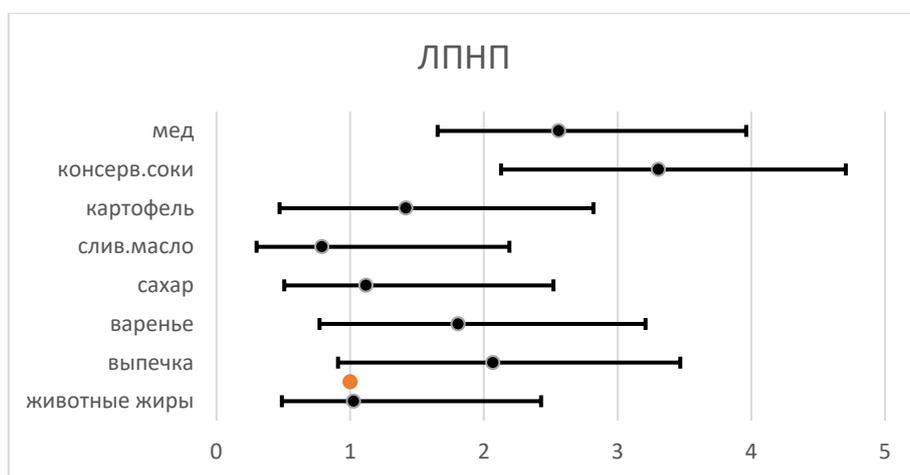


Рисунок 3.10 – Относительный риск нарушение липидного обмена в зависимости от потребления определенных продуктов.

Таким образом, анализ питания лиц с НАЖБП с ожирением показал не только количественную и качественную неполноценность рациона, но и не соответствие гигиеническим нормам практически по всем параметрам.

3.5 Индекс массы тела, объем талии и процент жира у жителей низко и среднегорья с неалкогольной жировой болезнью печени. В контрольной группе мужчин, проживающих в низкогорье показатели ОТ превышали норму для азиатов (выше 90 см). По мере прогрессирования ИР, когда НАЖБП сочетается с СД2, наблюдается статистически значимый прирост ОТ у мужчин, проживающих в условиях среднегорья. Мужчины с НАЖБП, как в сочетании с СД2, так и без, имели высокий ИМТ, однако статистически значимые низкие показатели были у горцев. Как известно, изменения в составе тела оказывают значительное влияние на метаболизм и

чувствительность к инсулину. У мужчин с НАЖБП (с и без СД2) была отмечена тенденция к повышенным показателям процента жира в организме независимо от массы тела и региона проживания. У них процент жира значительно превышал приемлемый показатель (18-25%) и составлял $32,4 \pm 0,9\%$ у низкогогорцев и $32,3 \pm 0,7\%$ у жителей среднегорья. Наличие СД2 приводило к повышению процента жира ($32,8 \pm 0,6$ и $34,1 \pm 0,4$ соответственно). Примечательно, что мужчины-горцы контрольной группы имели достоверно низкий процент жира чем жители низкогогорья, г. Бишкек.

Тенденция показателей ОТ и ИМТ у женщин была аналогичной как у мужчин. Процент жира тела у женщин с НАЖБП и СД был в пределах приемлемых границ (до 31%), однако женщины контрольной группы, независимо от региона проживания, имели пограничные показатели.

Процент жира тела у мужчин умеренно коррелировал с уровнем общего холестерина ($r = 0,482$, $p < 0,05$).

Таким образом, здоровые жители среднегорья имеют более низкий ИМТ, по сравнению с низкогогорцами, тогда как НАЖБП и СД2 сочетаются с высокими показателями ИМТ и процента жира в теле.

3.6 Особенности биохимических показателей крови у жителей низкогогорья и среднегорья с неалкогольной жировой болезнью печени и в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Статистически значимых различий биохимических показателей крови у здоровых лиц, жителей низкого и среднегорья, не было (таблица 3.4). НАЖБП у жителей среднегорья характеризуется статистически значимо низкими показателями общего холестерина, ЛПНП, ТГ. Отличительной особенностью у жителей среднегорья как с изолированной НАЖБП, так и в сочетании с СД2, является пограничный индекс фиброза печени (FIB-4). Также в горных условиях у больных с НАЖБП раньше наблюдаются сдвиги в показателях функции почек.

Таблица 3.4 – Биохимические показатели крови у больных низкогогорья и среднегорья с НАЖБП и с НАЖБП в сочетании с диабетом, $M \pm m$

Показатель	Бишкек, 750-800 м.н.у.м. (n=107)		Нарынская обл, 2046-2300 м.н.у.м. (n=202)		Бишкек, 750-800 м.н.у.м. (n=127)		Нарынская обл, 2046-2300 м.н.у.м. (n=96)		Уровень значимости (p)
	НАЖБП без СД 2	НАЖБП без СД 2	НАЖБП без СД 2	НАЖБП без СД 2	НАЖБП + СД 2	НАЖБП + СД 2	НАЖБП + СД 2	НАЖБП + СД 2	
	M±m	95% ДИ	M±m	95% ДИ	M±m	95% ДИ	M±m	95% ДИ	
Продолжение таблицы									

№		1		2		3		4		
1	ОХ ммоль/л	5,21± 0,11	4,98- 5,44	4,53± 0,08	4,37- 4,69	5,3± 0,12	5,05- 5,55	5,28± 0,13	5,03- 5,54	P₁₋₂<0,001 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄>0,05 P₁₋₃>0,05
2	ЛПНП ммоль/ л	3,5± 0,16	3,13- 3,81	3,33± 0,11	3,11- 3,55	3,11± 0,16	2,78- 3,44	2,48±0, 22	2,0- 2,96	P₂₋₄<0,001 P₃₋₄<0,05
3	ТГ ммоль/ л	1,73± 0,09	1,54- 1,92	1,48± 0,07	1,33- 1,63	2,27± 0,18	1,91- 2,64	1,94± 0,2	1,5- 2,37	P₁₋₂<0,05 P₂₋₃<0,001 P₂₋₄<0,05
4	ЛПВП ммоль/ л	1,05± 0,02	1,0- 1,1	1,14± 0,04	1,04- 1,23	1,37± 0,11	1,15- 1,59	1,69±0, 28	1,08- 2,3	P₁₋₂<0,05 P₃₋₄>0,05
5	АЛТ Ед/л.	42,49± 6,49	29,6- 55,39	30,51 ±1,78	26,98- 34,04	33,96 ±2,66	28,66- 39,26	34,35± 4,75	24,91- 43,8	P₁₋₂>0,05 P₃₋₄>0,05
6	АСТ Ед/л.	36,38± 4,64	27,16- 45,6	29,52 ±1,06	27,42- 31,62	29,57 ±2,04	25,51- 33,64	27,62± 1,3	25,03- 30,21	P₁₋₂>0,05 P₃₋₄>0,05
7	Глюкоза ммоль/л	5,19±0, 10	4,98- 5,39	5,12± 0,15	4,81- 5,43	10,33 ±0,37	9,59- 11,07	10,21± 0,46	9,30- 11,13	P₁₋₂>0,05 P₃₋₄>0,05 P₂₋₄>0,05
8	НвА1с %	5,83± 0,51	4,4- 7,25	5,97± 0,34	4,88- 7,06	9,91± 0,31	9,28- 10,54	9,18±0, 38	8,39- 9,96	P₁₋₃<0,001 P₂₋₄<0,001
9	Креатин ин мкмоль/л	73,58± 2,54	68,45- 78,7	88,04 ±3,63	80,71- 95,37	91,04 ±5,18	80,71- 101,37	92,43± 3,9	84,62- 100,25	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,05
10	ГВ-4	1,0±0, 1	0,79- 1,2	1,32± 0,1	1,12- 1,52	1,17± 0,08	1,0- 1,33	1,32±0, 13	1,06- 1,59	P₁₋₂<0,05 P₃₋₄>0,05
11	ИЛ-4 пг/мл	1,7±0, 19	-1,32- 2,07	7,55± 0,57	-6,43- 8,66	5,84± 0,55	-4,76- 6,92	8,54± 0,4	-7,75- 9,32	P₁₋₂<0,001 P₃₋₄<0,001
12	ФНО-α пг/мл	3,1±0, 26	-2,59- 3,6	12,2± 0,5	-11,2- 13,18	9,51± 1,13	-7,29- 11,7	13,1±0, 44	-12,2- 13,9	P₁₋₂<0,001 P₃₋₄<0,001
13	ЦИ	1,82± 0,1	-1,62- 2,01	1,61± 0,4	-0,82- 2,39	1,62± 0,5	-0,64- 2,6	1,53±0, 3	-0,94- 2,12	P₁₋₂>0,05 P₃₋₄>0,05

3.7 Особенности биохимических показателей крови у жителей низкогогорья и среднегорья с неалкогольным стеатогепатитом и в сочетании с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с неалкогольным жировым гепатозом. В связи с трудностью получения согласия на проведение биопсии у исследуемых больных и отсутствием отлаженных методик на практике, стадии НАЖБП условно разграничены по уровню ферментов печени.

В нашем исследовании повышение специфического печёночного фермента АЛТ выше 40 Ед/л наблюдалось у 29,9% больных с изолированной НАЖБП и 25,5% с СД2, проживающих в условиях низкогогорья. У жителей среднегорья, страдающих

НАЖБП повышение АЛТ было достоверно ниже и наблюдалось только в 17% случаев, а сочетание с СД2 гиперферментемия выявлена у 20,2%.

Была найдена положительная и очень высокая корреляция АЛТ с ИЛ-4 и ФНО- α ($r = 1,0$, $p < 0,001$). Корреляция такой же силы была у показателя АСТ с обоими цитокинами. Очень высокую прямую корреляционную связь ($r = 1,0$, $p < 0,001$) имели общий холестерин и цитокины (ИЛ-4 и ФНО- α). Данные связи отражают важную роль воспаления в патогенезе деградации гепатоцитов и нарушении липидного обмена. Принимая во внимание тот факт, что повышение показателя АЛТ является признаком стеатогепатита, было проведено условное разделение на стадии неалкогольного жирового гепатоза (НАЖГ) и НАСГ.

На стадии НАЖГ уровень печеночного фермента АЛТ не выходит за пределы референсных значений и статистически не отличается от контрольной группы. Достоверно значимы высокие цифры АСТ отмечаются у жителей среднегорья, как в сочетании с СД2, так и без. Коэффициент де Ритиса у больных с НАЖГ обоих регионов был в пределах нормы.

Наблюдался постепенный рост значения FIB-4 по мере прогрессирования и присоединения СД2. У жителей низкогогорья с НАЖГ отмечается прирост показателя фиброза на 15%, а при сочетании с СД2 на 39%. Обращала на себя внимание более чем двукратный прирост FIB-4 у больных с НАЖГ, как изолированной, так и в сочетании с СД2, проживающих в среднегорье. FIB-4 вырос у данных больных на 128% и 110% соответственно.

ОХ у горцев, страдающих НАЖГ был статистически значимо ниже по сравнению с жителями низкогогорья с аналогичной патологией. Однако присоединение СД2 характеризовалась достоверным приростом ОХ, что может быть подтверждением значительного осложняющего влияния СД2 на течение НАЖГ. Темп прогрессирования нарушения почечной функции, наравне с развитием фиброза, можно было проследить по показателю креатинина сыворотки крови. Если у низкогогорных пациентов с НАЖГ уровень креатинина отличался от контрольной группы и только сочетание с СД2 приводило к его повышению на 30%, то жители среднегорья уже на стадии НАЖГ имели 129% прирост, а присоединение СД2 привела к ещё большему увеличению (на 144%).

На стадии НАСГ отмечается статистически значимый прирост печеночных ферментов АЛТ и АСТ по сравнению с контролем. Достоверных различий показателя АЛТ между жителями низкогогорья и среднегорья не было, хотя горцы с НАСГ и СД2 имели более низкие значения. В отличие от АЛТ, уровень АСТ у горцев с НАСГ и СД2 был статистически значимо ниже чем у жителей низкогогорья с $p < 0,05$.

На стадии стеатогепатита показатель фиброза печени FIB-4 был значительно высоким по сравнению со стадией НАЖГ. Так в группе больных, проживающих в низкогогорье, наблюдается прирост FIB-4 в 1,5 раза, а присоединение СД2 привело к почти двукратному увеличению. В отличии от низкогогорцев, жители среднегорья продемонстрировали более чем в 2,5 раза

прирост FIB-4 уже на стадии НАСГ, а сочетание с СД2 привело к почти трёхкратному повышению индекса фиброза. ОХ у больных НАСГ, проживающих в условиях среднегорья, был достоверно низким по сравнению с жителями низкогогорья. Аналогичная тенденция наблюдалась и с ЛПНП, где наибольшее различие отмечалось в группе пациентов с СД2. НАСГ в сочетании с СД2 у горцев характеризовался статистически низкими уровнями ТГ с $p < 0,05$. Стеатогепатит характеризовался приростом креатинина сыворотки крови по сравнению со стадией НАЖГ. Если в условиях низкогогорья скорость нарушения почечной функции была такой же как при НАЖГ, то у жителей среднегорья уже на стадии НАСГ без СД2 отмечался прирост креатинина почти в 2,5 раза (на 148%).

Таким образом, осложненная форма НАЖБП - НАСГ у горцев отличается низкими значениями показателей липидного обмена, быстрым прогрессированием фиброза печени и снижением почечной функции. У жителей среднегорья СД2 значительно усугубляет и ускоряет прогрессирование НАСГ.

3.8 Состояние цитокинов и риск развития фиброза у жителей низко и среднегорья Кыргызстана с неалкогольной жировой болезнью печени. Нами были изучены показатели ИЛ-4 и ФНО- α у 68 больных с НАЖБП (у 33 лиц, проживающих в условиях низкогогорья, у 35- в условиях высокогорья). Достоверно высокие показатели как про-, так и противовоспалительных цитокинов были выявлены у среднегорной группы больных. Высокие значения ФНО- α коррелировали с приростом провоспалительного цитокина – ИЛ-4 у пациентов с НАЖБП и СД. Значения ФНО- α и ИЛ-4 были достоверно выше у жителей среднегорья с НАЖБП в отличие от низкогогорцев и не зависели от ИМТ ($p < 0,001$) (Рисунки 3.13 и 3.14). Средние значения цитокинов низкогогорцев не выходил за пределы референтных значений (ИЛ-4 < 4 и ФНО- α < 6 пг/мл). Однако несмотря на такие различия уровней цитокинов, показатель цитокинового индекса, который отражает истинное воспаление, не имел достоверных различий.

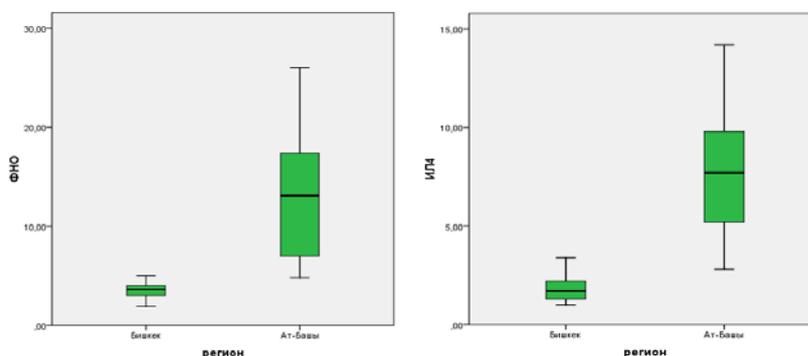


Рисунок 3.13 - Концентрации ФНО- α и ИЛ-4 у жителей низкогогорья и среднегорья с НАЖБП с ИМТ >23, пг/мл.

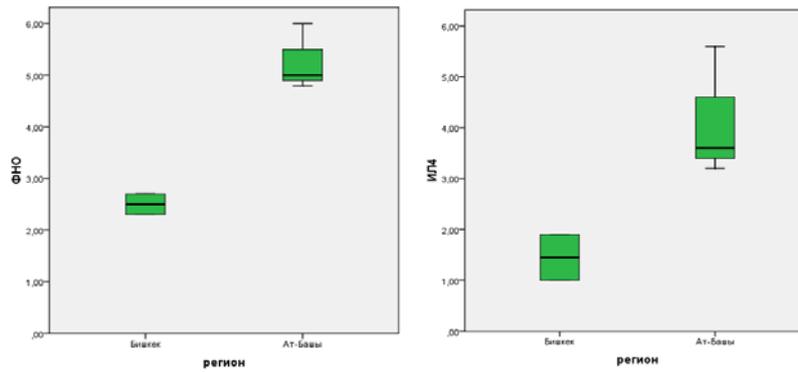


Рисунок 3.14 – Концентрации ФНО- α и ИЛ-4 у жителей низкогорья и среднегорья с НАЖБП с ИМТ ≤ 23 , пг/мл.

Как видно на рисунке 3.15, концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов коррелировала с увеличением индекса фиброза (BARD) печени. Значение ЦИ также отражала активацию воспаления.

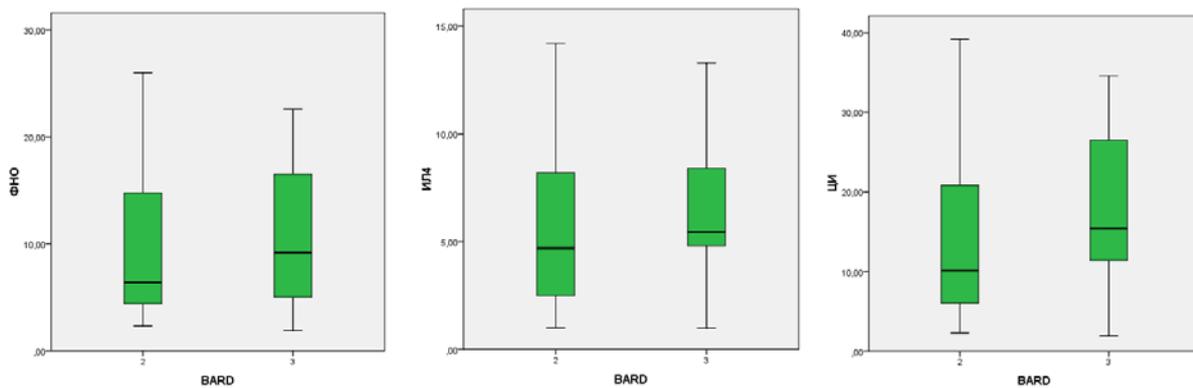


Рисунок 3.15 – Концентрации ФНО- α (пг/мл), ИЛ-4 (пг/мл) и значение цитокинового индекса (ЦИ) в зависимости от шкалы фиброза BARD.

ИМТ не коррелировал с уровнями про- и противовоспалительных цитокинов. Напротив, отмечена прямая корреляция между ОТ и ФНО- α , ЦИ, АЛТ с $p < 0.05$, что указывает на то, что именно висцеральный жир является источником образования цитокинов. Активация цитокинов сопровождалась нарушением липидного спектра. Превалирование воспаления в виде роста ЦИ прямо и положительно коррелировало с уровнями ОХ и ЛПНП с $p < 0.05$.

Таким образом, проведенное исследование подтверждает, что именно висцеральный жир является источником образования цитокинов и развитию воспаления в печени, что объясняется прямой корреляцией между ОТ, АЛТ, ФНО- α и ЦИ.

3.9 Оценка риска развития фиброза печени у жителей среднегорья с неалкогольной жировой болезнью печени. Нами был проведен множественный линейный регрессионный анализ (stepwise) для выяснения вклада ОТ, ожирения,

наличия СД2 и местности проживания на показатель FIB-4. По данным анализа ОТ, ожирение и наличие СД2 были полностью исключены и не влияли на показатель FIB-4, а регион проживания, в данном случае среднегорье, влиял на риск фиброза с $p < 0,05$. Далее было рассчитано отношение шансов, где в качестве контрольной группы были взяты больные с НАЖБП, проживающие в низкогорье. Было установлено, что ОШ = 4,109 с 95% ДИ 2,35-7,18. Показатели отношения шансов подтвердил вывод, что проживание в горных условиях увеличивает риск развития фиброза печени.

3.10 Особенности энергетического обмена у жителей низкогорья и среднегорья при неалкогольной жировой болезни печени и сахарном диабете 2 типа. Были изучены показатели цитозольного АТФ во всех исследуемых группах. Контрольная группа горцев отличалась достоверно высокими цифрами АТФ (рисунок 3.17). Интересным и требующим детального изучения явился прирост уровня цитозольного АТФ в группе низкогорных больных с НАЖБП, с дальнейшим его повышением у больных с СД2. Тогда как у жителей среднегорья статистически незначимый прирост у больных с НАЖБП сменялся снижением цитозольного АТФ у больных с СД2 (рисунки 3.17 и 3.18).

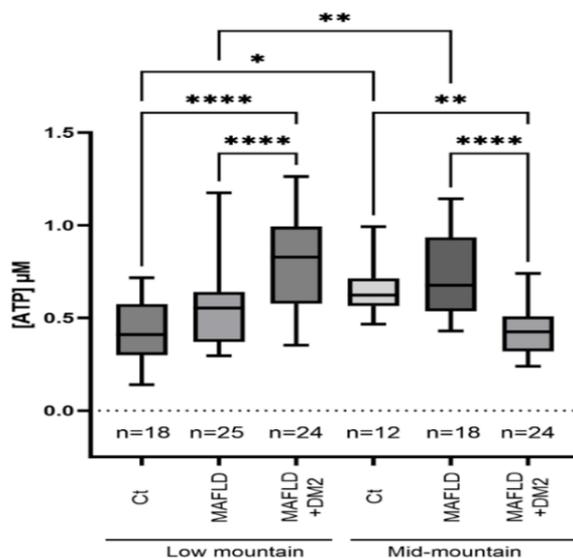


Рисунок 3.17 – Уровень цитозольного АТФ у жителей низкогорья и среднегорья.

Примечания:

1. Ct – контроль
2. MAFLD – НАЖБП без сахарного диабета 2-го типа
3. MAFLD + DM – НАЖБП при СД 2-го типа.

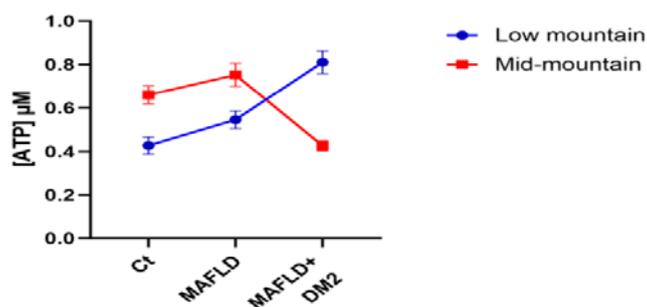


Рисунок 3.18 – Тенденция цитозольного АТФ у жителей низкогорья и среднегорья.

Примечания:

1. Ct – контроль
2. MAFLD – НАЖБП без сахарного диабета 2-го типа
3. MAFLD + DM – НАЖБП при СД 2-го типа.

Для того, чтобы выяснить изменяется ли содержание цитозольного АТФ в зависимости от стадии НАЖБП, нами проведен анализ показателя АТФ при НАЖГ и НАСГ. В группу НАСГ вошли пациенты с уровнями АЛТ выше нормы. Как видно из таблицы 3.13, воспаление в печени приводило к снижению энергетического показателя почти во всех исследуемых группах, однако статистически значимое падение наблюдалось только в группе низкогорцев с НАСГ в сочетании с СД2.

Таблица 3.13 – Уровни цитозольного АТФ у лиц с НАЖГ и НАСГ, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья, μM, (M ± m)

№	Группы		НАЖГ	НАСГ	Значение, p
			1	2	
1	Контроль низкогорье (n = 20)	1	0,43 ± 0,03	0,43±0,03	P ₁₋₂ > 0,05
2	НАЖБП низкогорье (n=29)	2	0,58±0,04	0,44±0,07	P ₁₋₂ > 0,05
3	НАЖБП+СД2 низкогорье (n=25)	3	0,87±0,05	0,57±0,13	P₁₋₂ < 0,05
4	Контроль среднегорье (n=20)	4	0,65±0,04	0,65±0,04	P ₁₋₂ > 0,05
5	НАЖБП среднегорье (n=27)	5	0,75±0,06	0,81±0,2	P ₁₋₂ > 0,05
6	НАЖБП+СД2 среднегорье (n=18)	6	0,41±0,02	0,37±0,06	P ₁₋₂ > 0,05
7	Значение, p		P₁₋₄ < 0,001 P₂₋₃ < 0,001 P₂₋₅ < 0,05 P₃₋₆ < 0,001 P₅₋₆ < 0,001 P ₁₋₂ > 0,05 P₁₋₃ < 0,05 P ₄₋₅ > 0,05 P₄₋₆ < 0,05	P₁₋₄ < 0,001 P ₂₋₃ > 0,05 P ₂₋₅ > 0,05 P ₃₋₆ > 0,05 P₅₋₆ < 0,05 P ₁₋₂ > 0,05 P ₁₋₃ > 0,05 P ₄₋₅ > 0,05 P₄₋₆ < 0,001	

Была найдена прямая корреляционная связь средней силы уровня цитозольного АТФ крови и ИЛ-4 ($r = 0,548$, $p=0,034$), что может свидетельствовать о зависимости противовоспалительного эффекта цитокинового звена от уровня энергообеспечения.

Таким образом, здоровые горцы имеют статистически значимый высокий уровень цитозольного АТФ в крови. НАЖБП жителей обоих регионов характеризуется дополнительным приростом уровня АТФ в крови по сравнению с контролем, однако сочетание с СД2 имеет разнонаправленную тенденцию. Активность противовоспалительных цитокинов при НАЖБП прямо пропорционально уровню АТФ крови.

3.11 Оценка эффективности лечения крови больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа эмпаглифлозином по содержанию цитозольного аденозинтрифосфата ex vivo. Нами проведен анализ прироста цитозольного АТФ у пациентов исследуемых групп с использованием эмпаглифлозина в различных дозировках: 10,0; 1,0 и 0,1 μM (рисунок 3.22). Применение низких дозировок эмпаглифлозина независимо от дозировки приводило к увеличению уровня цитозольного АТФ крови как в контрольной группе, так и при НАЖБП и СД2 у жителей среднегорья и низкогорья. Контрольная группа низкогорцев продемонстрировала лучший ответ уже на низкой дозировке эмпаглифлозина (0,1 μM), тогда как среднегорная контрольная группа лучше реагировала на высокие дозировки (10 μM). Пациенты с НАЖБП, проживающие в низкогорье, также давали лучший прирост уровня АТФ на 0,1 μM эмпаглифлозина. По мере присоединения СД2, требуется высокие дозы (10 μM). Жители среднегорья с НАЖБП лучший прирост АТФ демонстрируют на 1,0 μM , тогда как СД2 как бы увеличивают чувствительность рецепторов к глифлозинам и лучше реагируют на низкую дозу (0,1 μM).

Можно проследить, что у здоровых жителей среднегорья по мере увеличения дозы эмпаглифлозина наблюдается меньший размах АТФ, говорящий о повышении чувствительности к препарату по сравнению с низкогорцами. Рисунок 3.22 демонстрирует также низкую дистрибуцию уровня цитозольного АТФ крови у жителей среднегорья при СД2.

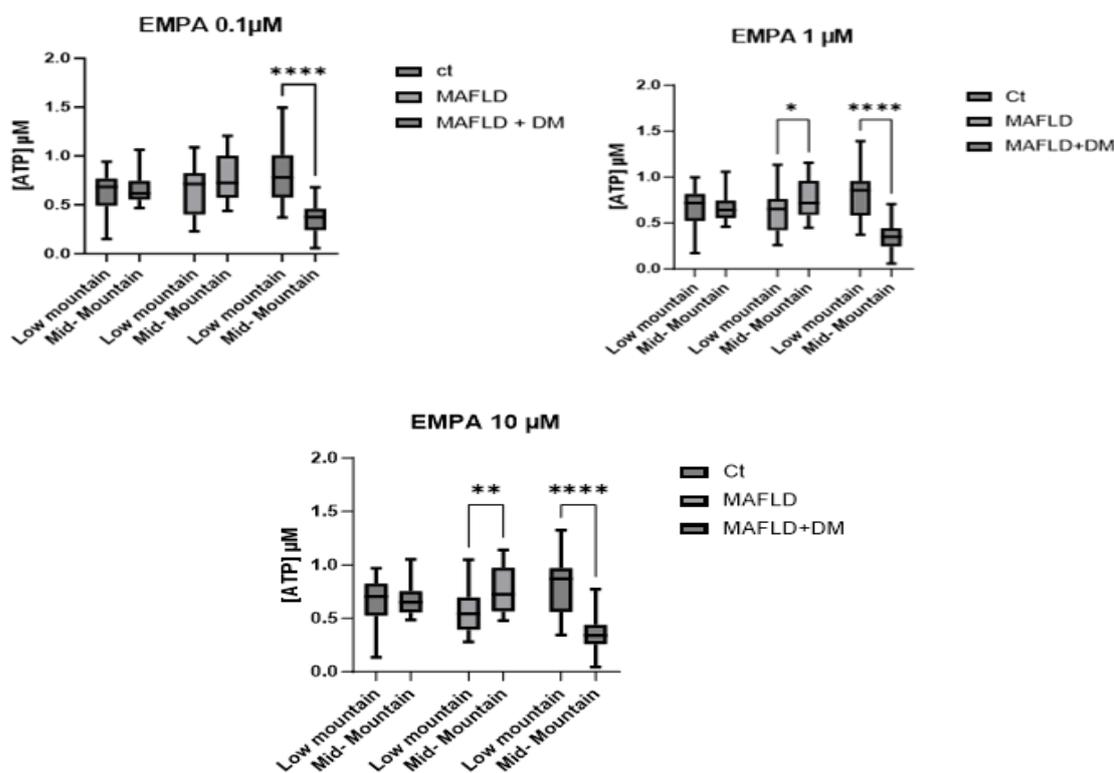


Рисунок 3.22 – Дистрибуция цитозольного АТФ в контрольных группах низкогорья и среднегорья с применением эмпаглифлазина в разных дозировках: 0,1; 1,0 и 10,0 μМ.

Примечания:

1. Ct – контроль
2. MAFLD – НАЖБП без сахарного диабета 2-го типа
3. MAFLD + DM – НАЖБП при СД 2-го типа.

Таким образом, две популяции при НАЖБП и СД2 типа по-разному реагируют на различные дозы лекарственных препаратов.

Глава 4. Результаты экспериментальной части.

4.1 Особенности биохимических показателей неалкогольной жировой болезни печени в условиях гипобарической гипоксии. Содержание животных на диете, богатой фруктозой и жиром (ФЖД) в течение 10 недель, в равной степени приводило к подавлению синтетической функции печени как в условиях низкогорья, так и барокамерной гипоксии к 10 неделе. Уровень общего белка сыворотки крови у животных составлял $57 \pm 7,0$ и $57,7 \pm 1,8$, соответственно. Противоположная картина наблюдалась в пигментном обмене. Общий билирубин у животных, подвергшихся барокамерной гипоксии и находящихся на ФЖД в течение от 5 до 10 недель, был значимо выше более чем в два раза по сравнению с низкогорными группами на идентичной диете ($p < 0,001$). Наблюдались статистически значимые низкие показатели АЛТ у животных в условиях барокамеры на 5 и 10 неделе по сравнению с низкогорными животными

($p < 0,001$). Обращала внимание резкое повышение уровня АЛТ на 5 неделе у животных, содержащихся на ФЖД в условиях низкогогорья, тогда как высокогорная группа отличается низким темпом прироста фермента на идентичной диете (рисунок 4.2).

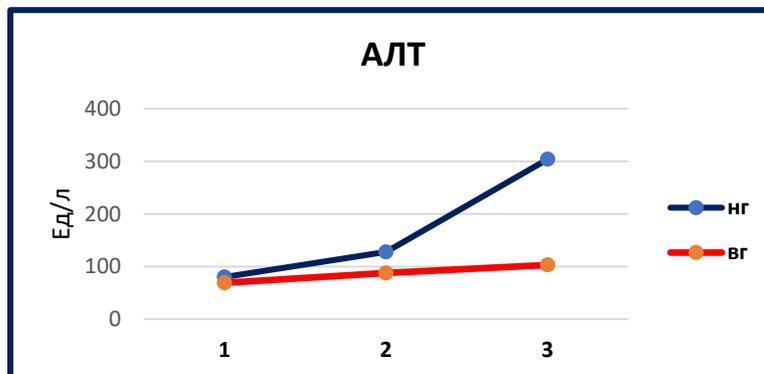


Рисунок 4.2 – Динамика АЛТ у экспериментальных животных с НАЖБП в условиях низкогогорья (нг) и климатической барокамеры (вг)

Примечания:

1. 1-контроль
2. 2- на 5 неделе на диете, богатой фруктозой и жиром
3. 3 - на 10 неделе на диете, богатой фруктозой и жиром.

Уровень АСТ имел аналогичную тенденцию к повышению на 5 и 10 неделе ФЖД. Наибольший прирост АСТ у животных наблюдался на 10 неделе ФЖД, значение которого был достоверно выше в низкогорной группе ($p < 0,05$). К 10 неделе у низкогорных животных прирост фермента АЛТ составлял 4 нормы, и всего 1,5 нормы у животных, подвергшихся барокамерной гипоксии. Со стороны углеводного обмена статистически значимых различий между основными группами низкогорных и высокогорных животных не наблюдалось.

У животных, находящихся в условиях климатической барокамеры, показатели липидного спектра статистически значимо отличались от низкогорной группы. В обеих основных группах отмечалось двукратное повышение ОХ в ответ на рацион, богатый углеводами и жирами, к 10-й неделе. В отличие от других показателей, статистически значимый прирост на 5-й неделе был характерен для ТГ как в условиях низкогогорья, так и в условиях барокамерной гипоксии с $p < 0,001$. По мере нахождения на ФЖД в низкогорной группе животных отмечался постепенный рост ОХ, ЛПНП и ТГ, тогда как у животных в условиях гипобарической гипоксии наибольший рост отмечался на 5-й неделе с тенденцией к уменьшению на 10-й неделе. ЛПВП у барокамерных животных статистически значимо отличался высокими цифрами как на 5-й неделе, так и на 10-й неделях. Найдена статистически значимая связь средней силы между уровнем общего билирубина с АСТ, ОХ и ЛПНП ($r = 0,565$; $r = 0,513$; $r = 0,521$ с $p < 0,001$ соответственно).

4.2 Состояние про- и противовоспалительных цитокинов под действием барокамерной гипобарической гипоксии. Контрольная барокамерная группа («КГ 2») имела высокие уровни ИЛ-4 и ФНО- α по сравнению с контрольной низкогорной группой («КГ 1») с $p < 0,001$ (рисунок 4.3). Обращает на себя внимание статистически значимо высокие уровни обоих цитокинов у основной группы животных, находящихся под воздействием барокамерной гипоксии. Активность цитокинов у животных, находящихся на ФЖД, на 35 день пребывания на высоте содержание ИЛ-4 увеличилось на 48% с постепенным возвращением к исходным показателям к 10 неделе. Под воздействием ФЖД в течение 5 недель, противовоспалительный цитокин ИЛ-4 у низкогорных животных увеличился в два раза, с дальнейшим двукратным увеличением к 10-й неделе. Тенденция активации воспаления в периоды нахождения на ФЖД у групп животных, находящихся на различных высотах, отличалась кардинально. Так, прирост ФНО- α у низкогорной группы был более чем в 2,5 раза каждые 5 недель, тогда как у барокамерных животных к 5-й неделе отмечалось увеличение ФНО- α на 68% с обратной регрессией до исходной нормы к 10-й неделе. Несмотря на статистически значимые высокие показатели ИЛ-4 и ФНО- α у высокогорной группы животных на 5 неделе, к 10 неделе уровни про- и противовоспалительных цитокинов не имели значимых различий от низкогорной группы, находящихся, также, на ФЖД ($p > 0,05$). Таким образом, кривая изменения цитокинов у животных, испытывающих барокамерную гипоксию, имеет противоположное направление в отличие от низкогорных животных. Наблюдалось постепенное увеличение ЦИ с 5-й по 10-й недели нахождения на ФЖД у низкогорной группы животных. У животных, находящихся под воздействием гипобарической гипоксии, наибольшая активность воспаления, в виде увеличения ЦИ, была на 5-й с постепенным снижением к 10-й неделе.

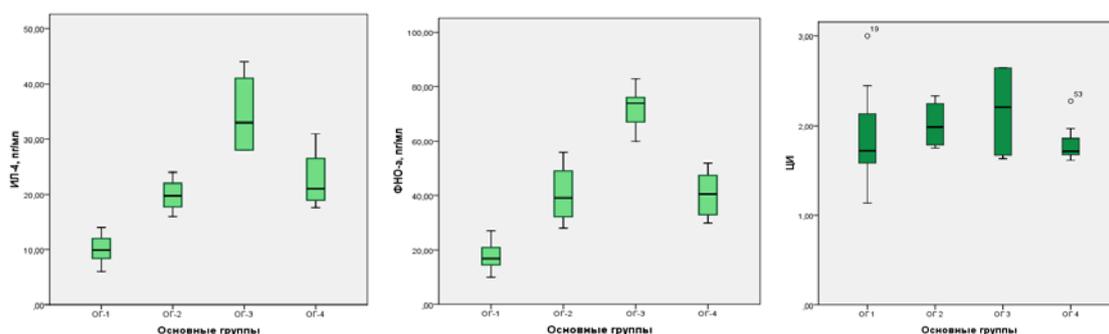


Рисунок 4.3 – Концентрации ИЛ-4, ФНО- α и Цитокинового индекса (ЦИ) у экспериментальных животных с НАЖБП в условиях низкогорья (нг) и климатической барокамеры (вг).

Примечания:

1. ОГ1 и ОГ 2 – группы на специальной диете на 35-е и 70-е сутки
2. ОГ 3 и ОГ 4 - барокамерные группы на специальной диете на 35-е и 70-е сутки.

Отмечалась статистически значимая прямая сильная связь между ИЛ-4 и уровнями общего холестерина и ЛПНП, прямая связь средней и умеренной силы с ЛПВП и ТГ. Прямую сильную связь демонстрировал ФНО- α с ЛПНП, прямую связь средней силы с общим холестерином и ЛПВП, прямую умеренную с ТГ.

Таким образом, активность воспаления на рационе, богатой фруктозой и жиром у животных, подвергающихся действию гипобарической гипоксии, ниже. Вероятно, такой ответ связан с феноменом гипозергоза.

4.3 Изменение микроциркуляторного русла и паравазального окружения в печени под действием барокамерной гипобарической гипоксии. Под влиянием барокамерной гипоксии в портальной дольке печени отмечается гиперемия конечных ветвей портального русла, когда форменные элементы, главным образом эритроциты, заполняют просвет сосуда, при этом отмечается плазменное пропитывание сосудистой стенки и паравазального окружения, что приводит к нарушению структуры эндотелия и проявляется его фрагментированием. Отдельные фрагменты эндотелия оказываются в просвете вены. Элементы мышечной оболочки артериол из-за отека слабо выявляются. В результате последняя выглядит гомогенной. Конечные ветви печеночной артерии ремоделируются неоднозначно: встречаются как полнокровные, так и бескровные экземпляры. Желчные протоки отличаются отеком стенки и просветлением эпителия. Вокруг триады портальной дольки видны погибшие клетки печени и признаки воспалительной реакции в виде полиморфно клеточной инфильтрации (рисунок 4.5).

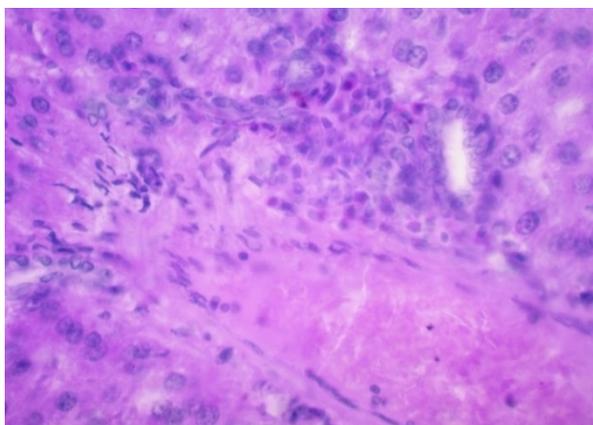


Рисунок 4.5 – Полиморфноклеточная инфильтрация печени крысы, возникшая под действием барокамерной гипоксии. Окраска гематоксилином-эозином, х. 400.

В пределах классической печеночной дольки наблюдаются структурные и морфометрические изменения. Под действием барокамерной гипобарической гипоксии увеличивается площадь гепатоцитов и их ядер (таблице 4.6). Как видно из табл. 4.6, под влиянием барокамерной гипоксии происходит увеличение площади гепатоцитов на 30% ($P < 0,05$), при этом, ядра клеток

печени увеличиваются на 17% ($P < 0,05$) по сравнению с данными, полученными у животных, постоянно обитающих в низкогорье.

Таблица 4.6 – Изменение морфометрических показателей гепатоцитов под действием барокамерной гипоксии, $M \pm m$, 95% ДИ

№	Показатель Условия опыта	Площадь гепатоцита (нм^2)	95% ДИ	Объем ядра гепатоцита (нм^3)	95% ДИ
1	Низкогорье (n=11)	6472,09±210,5	6059,5- 6884,6	10514,49±437,03	9657,9- 11371,1
2	Барокамерная гипоксия (n=11)	8416,7±290,88**	7846,6- 8986,8	12318,68±431,17**	11473,6- 13163,7

Примечание: значения достоверны в группе животных с барокамерной гипоксией в сравнении с аналогичными результатами в низкогорье ($p \leq 0,05$).

Такая дискоординация степени увеличения площади гепатоцитов и их ядер скорее всего связана с отеком, а не с гипертрофией клеток. Мало того, встречаются микрокарициты наряду с макроцитами. В отдельных печеночных дольках появляются кровоизлияния, связанные с нарушением стенки синусоидов. На этом фоне набухшие и отечные клетки печени сдавливают синусоиды, что приводит в свою очередь к циркуляторной гипоксии органа. Регистрируется наличие большого числа гигантских гепатоцитов, содержащих более одного ядра и большое количество ядрышек (рисунок 4.6).

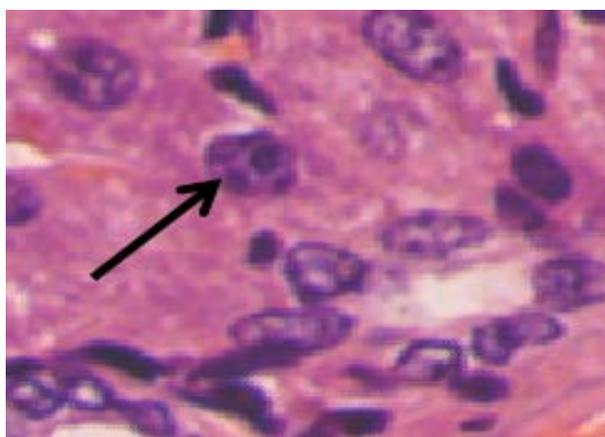


Рисунок 4.6 – Многоплоидность ядер гепатоцитов. Окраска гематоксилином-эозином, х.600.

35-дневная прерывистая барокамерная гипобарическая гипоксия вызывает гиперемию, начиная с долевых и заканчивая терминальными ветвями воротной вены.

Отмечается гипертрофия стенки терминальных ветвей воротной вены. Примечательно, что гипертрофия стенки не сопровождается сужением просвета,

который, напротив, расширен. В таких венах наблюдается нарушенное гравитационное расслоение крови, что указывает на снижение линейной скорости кровотока. Характерной чертой паравазального окружения выступает пролиферация желчных протоков (рисунок 4.9).

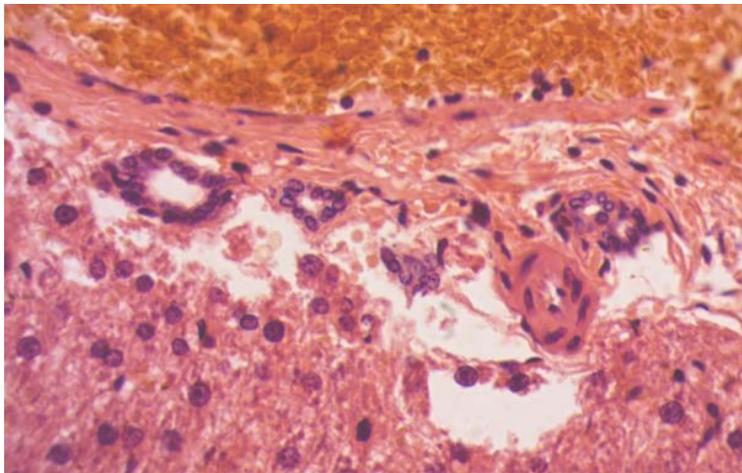


Рисунок 4.9 – Трубчатая система у ворот печени. Проплиферация желчных протоков. Окраска гематоксилином-эозином, х.400.

Их в составе триады печени насчитывается до 5-6, тогда как в норме их количество не превышает 3-4 экземпляров. Можно предположить, что это детерминировано гиперфункцией гепатоцитов в условиях, когда в портальное русло печени поступает большое количество крови по селезеночной вене. Обращает на себя внимание изобилие крупных клеток Купфера.

Таким образом, действие барокамерной гипоксии на микроциркуляторное русло проявляется централизацией кровообращения в печени с феноменом перемежающейся активности функционирующих структур с ремоделированием сосудистой стенки, заключающейся в отежной трансформации меди артериол с сепарацией крови в просвете и плазменным пропитыванием стенки. В условиях барокамерной гипоксии происходит увеличение площади гепатоцитов и объема их ядер на 30 % и 17 % соответственно, что обуславливает сдавление синусоидов печени с развитием вторичной циркуляторной гипоксии.

4.4 Влияние гипобарической барокамерной гипоксии на состояние гепатоцитов крыс с неалкогольной жировой дистрофией печени. Среди животных, находящихся 70 суток на ФЖД в сочетании с действием барокамерной гипоксии, падеж животных составил 16%, а в группе контроля – 7%. Микроскопически в пределах классической дольки печени у крыс, находящихся ФЖД в условиях низкогорья, на 35-е сутки эксперимента отмечаются нарушения балочного строения с явлениями вакуолизации

цитоплазмы гепатоцитов, достоверно значимое увеличение их площади на 70% без существенных изменений ядер (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Изменение морфометрических показателей печени у крыс, находящихся на ФЖД в условиях низкогорья

№	Показатели Группы	Площадь гепатоцита (нм ²)	95% ДИ	Объем ядра гепатоцита (нм ³)	95% ДИ
1	КГ-1 (n=22)	6472,09±210,5	6059,5- 6884,6	10514,49±437,03	9657,9- 11371,1
2	ОГ-1 (n=38)	11018,57±522,64**	9994,2- 12042,2	10224,77±652,79	8945,3- 11504,2
3	ОГ-2 (n=27)	12006,16±575,75***	10877,7- 13134,6	15832,6±1011,06***	13850,9- 17814,2

Примечание: значения достоверны в группе животных на фруктозо-жирной диете в сравнении с контролем.

70-му дню эксперимента площадь гепатоцитов увеличивается на 85%, а объем ядра – на 50% от исходных значений. Регистрируется выраженная жировая дистрофия гепатоцитов, а в отдельных участках – некротические повреждения гепатоцитов. В синусоидах классической печеночной долики визуализируется сепарация форменных элементов и плазмы с преобладанием плазменного компонента. Строма и межбалочные пространства отечные.

В условиях барокамерной гипоксии (таблица 4.8) у животных на 35-й день эксперимента отмечается увеличение площади гепатоцитов на 30% ($p < 0,05$), а объема ядра – на 5%. На 70-е сутки площадь гепатоцитов увеличивается на 7%, а объем ядра – на 41% ($p < 0,001$) в сравнении с аналогичными показателями контроля. Отмечается наличие безъядерных гепатоцитов.

Таблица 4.8 – Изменение морфометрических показателей печени у крыс, находящихся на ФЖД, подвергшихся барокамерной гипоксии

№	Показатели Группы	Площадь гепатоцита (нм ²)	95% ДИ	Объем ядра гепатоцита (нм ³)	95% ДИ
1	КГ-2 (n=22)	8416,7±290,88**	7846,6-8986,8	12318,68±431,17**	11473,6- 13163,7
2	ОГ-3 (n=47)	10930,8±535,5**	9881,2-11980,4	12958,99±655,01	11675,2- 14242,8
3	ОГ-4 (n=35)	9057,76±371,6	8329,4-9786,1	17396,86±743,26***	15940,0- 18853,6

Примечание: значения достоверны в группе животных на фруктозо-жирной диете в сравнении с контролем.

Микроциркуляторное русло печени в ОГ-4 характеризуется гиперкапилляризацией и полнокровием; признаками реологических нарушений в виде сладжирования форменных элементов крови (рисунок 4.14).

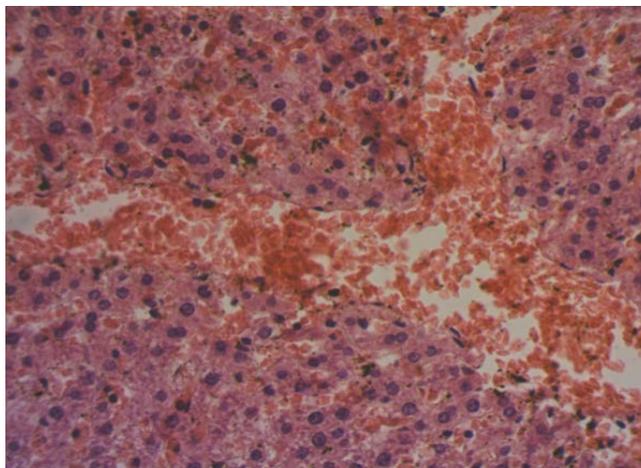


Рисунок 4.14 – Гиперкапилляризация и полнокровие сосудов печени, сладжирование эритроцитов по типу монетных столбиков. Окраска гематоксилином-эозином, х 400.

Как видно из таблицы 4.9, у животных, которые в течение 35-и суток находились на ФЖД и при этом подвергались действию барокамерной гипоксии отмечается увеличение объема ядра на 26% ($p < 0,05$), и тенденция к снижению площади гепатоцита.

Таблица 4.9 – Сравнительный анализ морфометрических показателей гепатоцитов на ФЖД у крыс низкогогорья и барокамерной гипоксии на 35-е сутки (нм)

Условия опыта / Показатели	Низкогогорье		Барокамера	
	КГ-1	ОГ-1	КГ-2	ОГ-3
Площадь гепатоцита (нм ²)	6472,09± 210,5	11018,57± 522,6	8416,7±290,8**	10930,8±535,5
Объем ядра гепатоцита (нм ³)	10514,49± 437,0	10224,77± 652,7	12318,68±431,2**	12958,99±655,0**

Примечание: различия достоверны у животных, подвергшихся подъему в барокамере по сравнению с низкогогорной серией.

На 70-е сутки сочетанного действия ФЖД и барокамерной гипоксии (таблица 4.10) площадь гепатоцитов снижается на 25% ($P < 0,001$), объем ядра имеет тенденцию к увеличению.

Таблица 4.10 – Сравнительный анализ морфометрических показателей гепатоцитов на ФЖД диете у крыс низкогорья и барокамерной гипоксии на 70-е сутки (нм)

Условия Опыта Показатели	Низкогорье		Барокамера	
	КГ-1	ОГ-2	КГ-2	ОГ-4
Площадь гепатоцита (нм ²)	6472,1± 210,5	12006,1±575, 7	8416,7±290,8**	9057,7±371,6***
Объем ядра гепатоцита (нм ³)	10514,5±437, 0	15832,6±101 1,0	12318,6±431,17* *	17396,8±743,2

Примечание: различия достоверны у животных, подвергшихся подъему в барокамере по сравнению с низкогорной серией.

Таким образом, у крыс, находящихся на диете, насыщенной фруктозой и жиром, к 35-м суткам эксперимента в гепатоцитах формируются стойкие изменения, характерные для неалкогольной жировой дистрофии печени. В условиях низкогорья, развитие неалкогольной жировой дистрофии печени в эксперименте приводит к значительному увеличению площади гепатоцитов (на 70% на 35-е сутки и на 85% на 70-е сутки), при этом объем ядер подвергается увеличению на 50% только к 70-м суткам эксперимента. Тогда как барокамерная гипоксия снижает явления клеточной инфильтрации, что выражается отсутствием выраженного увеличения площади гепатоцитов, однако объем ядра нарастает на 41%.

4.5 Результаты применения различных схем лечения жирового гепатоза под действием барокамерной гипобарической гипоксии. Животные при переходе на нормальную диету, как в сочетании с приемом витамина Е или метформина, так и на изолированной нормальной диете, независимо от условий нахождения, демонстрируют статистически значимое снижение уровня АЛТ. Такая же тенденция наблюдается и в отношении АСТ. Хотя и отсутствуют статистически значимые различия между разными видами схем лечения между высокогорной и низкогорной группами, наблюдаются сравнительно низкие уровни АЛТ и АСТ в высокогорных группах через 10 недель лечения.

При переходе на здоровую диету, независимо от схем лечения, происходит активная регенерация клеток печени. Обращала на себя внимание активация фагоцитарной функции, проявляющийся избытком клеток Купфера. Увеличение размеров делает их видимыми, что, скорее всего, связано с наполнением цитоплазмы фагоцитированным материалом, но каким именно, сказать трудно. В условиях гипобарической гипоксии интересным было наблюдать наличие большого количества НК-клеток, которые могли свидетельствовать о стремительном восстановлении и очищении. Наравне с репаративными процессами в отдельных печеночных дольках у барокамерных животных сохранялись явления

кровоизлияния, связанные с нарушением стенки синусоидов и повышение лейкоцитарной активности.

Таким образом, наиболее значимый результат в снижении печеночных ферментов, нормализации показателей липидного обмена и цитокинов наблюдается в группах животных, находящихся на нормальной диете и дополнительно принимавших витамин Е. У крыс, находящихся на здоровой диете через 10 недель в гепатоцитах формируются активация фагоцитарной функции, проявляющийся избытием клеток Купфера, повышение лейкоцитарной активности, наличие большого количества НК-клеток.

4.6. Схема патогенеза неалкогольной жировой болезни печени в условиях хронической высокогорной гипоксии. Ниже представлена предполагаемая нами схема патогенеза НАЖБП в условиях хронической высокогорной гипоксии (рисунок 4.24).

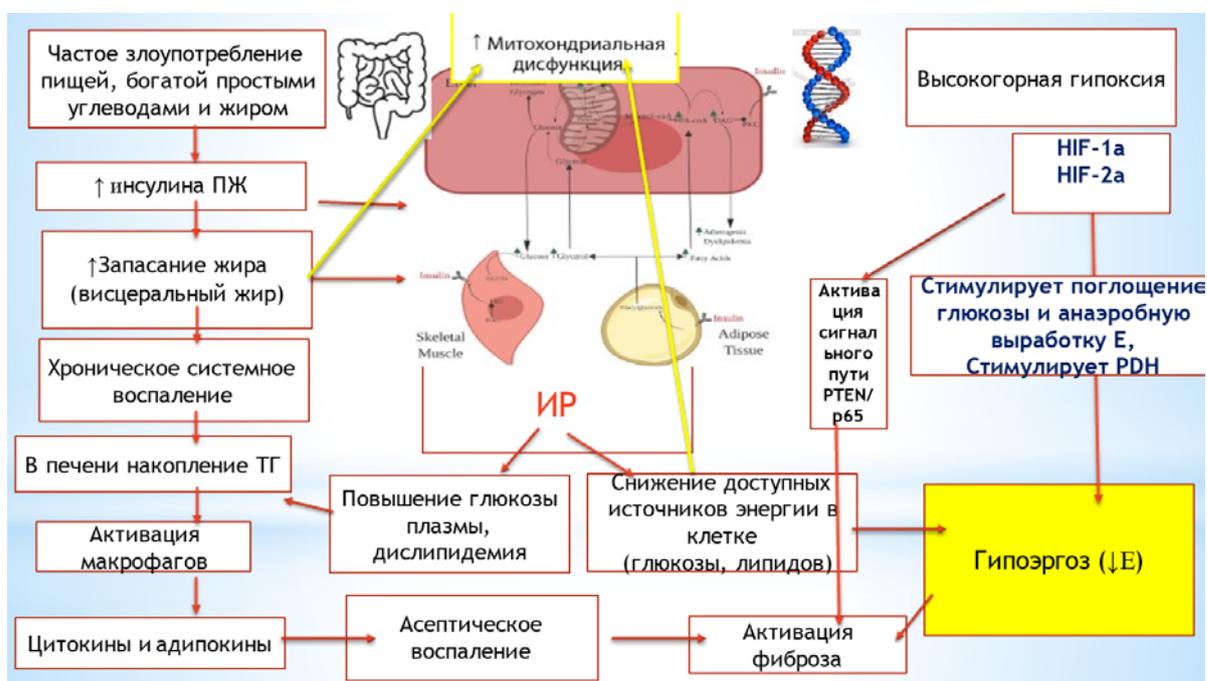


Рисунок 4.24 – предполагаемая схема патогенеза НАЖБП в условиях хронической высокогорной гипоксии.

4.7. Выводы к экспериментальной части и обсуждение. Таким образом, высокогорная группа животных с экспериментально-моделированной НАЖБП отличается низким темпом прироста печеночных ферментов, активации провоспалительных цитокинов, имеет особенности клеточной инфильтрации, что выражается отсутствием выраженного увеличения площади гепатоцитов, но значительным нарастанием объема ядра. Результаты также свидетельствуют о постепенном нарушении синтетической и пигментной функций печени в условиях гипобарической гипоксии, связанной с диетой, богатой фруктозой и

жиром. В лечении разных форм НАЖБП в условиях гипобарической гипоксии показало высокую эффективность применение комбинации витамина Е и здоровой диеты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. У лиц, поступающих на стационарное лечение, отмечается высокая частота встречаемости УЗ-признаков жировой инфильтрации печени (43% - младше 45 лет, 79,1% - старше 45 лет). Среди здоровых молодых лиц до 22 лет признаки жировой инфильтрации печени наблюдаются у 28,1%.

2. Среди ассоциированных заболеваний у жителей среднегорья с неалкогольной жировой болезнью печени преобладают коронарная болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек. Для больных неалкогольной жировой болезнью печени обоих регионов характерен рацион с высоким содержанием простых углеводов, низким содержанием овощей и фруктов, сочетающийся с недостаточной физической активностью.

3. У этнических кыргызов фенотип неалкогольной жировой болезни печени с нормальным весом и у худых встречается от 19,8% до 25,2%, и сочетается с высокими показателями процента жира в теле, где высокая предсказательная способность в отношении развития воспаления и фиброза печени принадлежит объему талии, которая прямо коррелирует со шкалой фиброза, уровнями провоспалительных цитокинов и АЛТ.

4. Неалкогольная жировая болезнь печени у жителей среднегорья характеризуется низкими значениями показателей липидного обмена, высокими цифрами провоспалительных цитокинов, быстрым прогрессированием фиброза печени и снижением почечной функции. У жителей среднегорья сахарный диабет 2 типа значительно усугубляет и ускоряет прогрессирование стеатогепатита.

5. Проживание в условиях среднегорья, при развитии неалкогольной жировой болезни печени, увеличивает риск развития фиброза печени, ОШ=4,109 [95% ДИ 2,35-7,18], а сочетание с сахарным диабетом 2 типа приводит к трёхкратному повышению индекса фиброза.

6. Контрольная группа горцев отличается высокими цифрами цитозольного АТФ. У низкогорных больных с неалкогольной жировой болезнью печени отмечаются прирост уровня цитозольного АТФ, также как и у больных с сахарным диабетом 2 типа. У жителей среднегорья с неалкогольной жировой болезнью печени наблюдается статистически незначимое повышение АТФ и низкие значения при сахарном диабете 2 типа, коррелируя с уровнем противовоспалительных цитокинов. У здоровых жителей среднегорья также как при неалкогольной жировой болезни печени и сахарном диабете 2 типа отмечается низкая дистрибуция уровня

цитозольного АТФ крови, что может свидетельствовать о высокой чувствительности к действию эмпаглифлозина.

7. Высокогорная группа животных с неалкогольной жировой болезнью печени отличается низким темпом увеличения печеночных ферментов и более высокими значениями провоспалительных цитокинов на рационе, обогащенного фруктозой и жиром.

8. Действие гипобарической гипоксии на микроциркуляторное русло печени проявляется усилением портального кровотока с феноменом перемежающейся активности функционирующих структур с ремоделированием сосудистой стенки, а в сочетании с высокоуглеводной диетой гиперкапилляризацией и полнокроем, признаками реологических нарушений в виде сладжирования форменных элементов крови.

9. Барокамерная гипоксия снижает явления клеточной инфильтрации у животных при неалкогольной жировой болезни печени, что выражается отсутствием выраженного увеличения площади гепатоцитов, но нарастанием объема ядра.

10. Наиболее значимый результат в нормализации печеночных ферментов, липидного обмена и цитокинов наблюдается в группах животных со стеатогепатитом в условиях гипобарической гипоксии, при переходе на нормальную диету и дополнительно получавших витамин Е.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. У больных с неалкогольной жировой болезнью печени, проживающих в среднегорье, для выделения групп риска тяжелого течения заболевания необходима ранняя диагностика фиброза печени путем использования шкалы FIB-4.

2. При проведении патогенетической терапии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени, проживающих в среднегорье, рекомендуется учитывать низкий темп прироста печеночных ферментов и выраженность воспаления печени. Для определения стадии стеатогепатита, при отсутствии синдрома цитолиза, ориентироваться на уровни провоспалительных цитокинов и цитокинового индекса.

3. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа, проживающих в условиях среднегорья, объем талии выше нормы и высокий процент жира в теле следует интерпретировать как дополнительный маркер высокой вероятности развития фиброза печени.

4. Для экспериментального воспроизведения модели неалкогольной жировой болезни печени на животных с возможностью в дальнейшем изыскать средства для рационального терапевтического вмешательства и профилактики, рекомендуется применять способ кормления крыс смесью, содержащую 21%

белков (порошковый казеин), 5% жиров (топленое говяжье сало), 60% углеводов (кристаллическая фруктоза), 14% зернового корма. Забор крови и морфологическое исследование органов осуществлять на 35-е сутки при формировании стеатоза и на 70-е сутки стадии стеатогепатита.

5. Для экспериментального воспроизведения модели неалкогольной жировой болезни печени на животных в условиях гипобарической гипоксии предлагается применить способ подъема животных на высоту 6000 м над ур.м осуществляют в климатической барокамере со скоростью 3,3 км/ч, время экспозиции 6 часов ежедневно с одновременным кормлением фруктозо-жирной диетой в течение 35 и 70 суток.

6. Наиболее существенный эффект в лечении экспериментального стеатогепатита дают переход на здоровую диету и совместное применение витамина Е.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Токтогулова, Н. А.** Современные аспекты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы) [Текст] / Н. А. Токтогулова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2019. – Т. 19, № 5. – С. 67-72; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/21>

2. **Токтогулова, Н. А.** Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева // Материалы научно-практической конференции «Миррахимовские чтения», посвященной 80-летию АВВМ КР – Бишкек, 2021. – С. 91-100.

3. **Токтогулова, Н. А.** Систематический обзор со сравнительным анализом рекомендаций по ведению неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2021. – Т. 21, № 5. – С. 79-86; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/165>

4. **Токтогулова, Н. А.** Сравнительный анализ и систематический обзор рекомендаций по диагностике неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Н. А. Токтогулова // Вестник Авиценны. – Душанбе, 2021. – Т. 23, № 1. – С. 107-112; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.vestnik-avicenna.tj/en/archive/2021/1/systematic-review-with-comparative-analysis-of-recommendations-for-the-diagnosis-of-nonalcoholic-fat/?sphrase_id=154093

5. **Toktogulova, N.** Features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in experimental animals at high altitudes [Text] / N. Toktogulova, R. Tuhvatshin // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. – Macedonia, 2021. – Т. 9, № А. – С. 1092-1096; The same: [Electronic resource]. - Access mode:

6. **Toktogulova, N.** Dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokines in experimental animals with non-alcoholic fatty liver disease under conditions of hypobaric

hypoxia [Text] / N. Toktogulova, R. Tuhvatshin, E. Mainazarova // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. – Macedonia, 2021. – Т. 9, № В. – С. 822-826; The same: [Electronic resource]. – Access mode: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/7016>

7. **Токтогулова, Н. А.** Роль про- и противовоспалительных цитокинов в течении неалкогольной жировой болезни печени в условиях высокогорной гипоксии [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева, Р. Р. Тухватшин // Научные исследования в Кыргызской Республике. – 2022. – № 3 (1). – С. 85-95; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50088206>

8. **Токтогулова, Н. А.** Липидный обмен при неалкогольной жировой болезни печени у больных с различной массой тела в условиях среднегорья [Текст] / [Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева, Р. Р. Тухватшин и др.] // Терапевтический архив. – Москва, 2022. – Т. 94, № 12. – С. 1361-1366; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/81595>

9. **Toktogulova, N.** Features of Metabolic Associated Fatty Liver Disease in the Central Asian Population in Low and High Altitudes [Text] / [N. Toktogulova, M. Breidert, R. Sultanalieva et al.] // Gaceta Médica de Caracas. – Venezuela, 2022. – Т. 130, № 4. – Р. 772-780; The same: [Electronic resource]. – Access mode: <https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Aagd%3A8%3A18057480/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Aagd%3A161044816&crl=c>

10. **Токтогулова, Н. А.** Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени и связь с метаболическими здоровыми и метаболическими нездоровыми фенотипами ожирения [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Р. Тухватшин, Б. Р. Раимов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2022. – Т. 22, № 5. – С. 138-142; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/177/7335>

11. **Токтогулова, Н. А.** Изменение микроциркуляторного русла и паравазального окружения в печени под действием барокамерной гипобарической гипоксии [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Р. Тухватшин // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 178-184; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/173/7209>

12. **Токтогулова, Н. А.** Влияние гипобарической барокамерной гипоксии на состояние гепатоцитов крыс с неалкогольной жировой дистрофией печени [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Р. Тухватшин, М. С. Шувалова / Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т. 8, № 3. – С. 157-166; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.bulletennauki.ru/issue/76/>

13. **Токтогулова, Н. А.** Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с различной массой тела на фоне сахарного диабета 2 типа, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева, Р. Р. Тухватшин // Бюллетень науки и практики. – Нижневартовск, 2022. – Т. 8, № 3. – С. 227-241; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.bulletennauki.ru/issue/76/>

14. **Токтогулова, Н. А.** Особенности жирового обмена при неалкогольной жировой болезни печени у больных с различной массой тела в высокогорных условиях Кыргызстана [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева, Р. Р. Тухватшин // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2022. – № 3. – С. 34-40; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://zdrav.kg/arkhivy/product/view/163/232>

15. **Токтогулова, Н. А.** К вопросу о дифференциальной диагностике хронических заболеваний заболеваний [Текст] / Н. А. Токтогулова, Т. К. Калиев // Вестник медицины и образования. – 2022. – № 1-3. – С. 141-153; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://salymbekov.com/ru/vypusk-3/>

16. **Токтогулова, Н. А.** Распространённость ультразвуковых признаков жирового гепатоза и сочетанных патологий у стационарных больных в Кыргызстане [Текст] / Н. А. Токтогулова, А. А. Сыдыкбекова, У. А. Сатаров // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2022. – № 4. – С. 67-74; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://zdrav.kg/tekushchij-vypusk/product/view/164/262>

17. **Токтогулова, Н. А.** Коморбидность и сердечно-сосудистый риск у жителей низкогорья и высокогорья Кыргызстана с неалкогольной жировой болезнью печени [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева, В. С. Тойгомбаева // Медицина Кыргызстана. – 2022. – № 2. – С. 32-38; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49859408>

18. Пат. 2292. Кыргызская Республика. KG2292 CI 29.07.2022 G09B 23/28. Способ моделирования гипоксической неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Р. Тухватшин; Бишкек. – № 20220008.1; заявл. 01.02.2022; опубл. 29.07.22. Бюл. № 7. – 12 с.: ил.

19. **Токтогулова, Н. А.** Особенности нарушения функций печени при неалкогольной жировой болезни печени у пожилых с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в условиях среднегорья и низкогорья [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева // Клиническая геронтология. – Москва, 2023. – Т. 29, № 1-2. – С. 8-14; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id416990/id417014>

20. **Токтогулова, Н. А.** Осведомленность врачей о жировом гепатозе [Текст] / [А. А. Садыкова, Н. А. Токтогулова, С. Т. Тобокалова и др.] // Вестник Ошского государственного университета. – 2023. – № 1. – С. 22-29; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://journal.oshsu.kg/index.php/vestnik/issue/view/19>

Токтогулова Нургуль Асылбековнанын «Кыргызстандын тоолуу шарттарында боордун алкогольсуз май баскан оорусунун этиопатогенетикалык, клиникалык өзгөчөлүктөрү жана өнүгүү темптери» деген темада 14.01.04 – ички оорулар, 14.03.03 – патологиялык физиология адистиктери медицина илимдеринин доктору окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: боордун алкогольсуз май оорусу, стеатоз, стеатогепатит, этиопатогенез, клиникасы, биохимиялык көрсөткүчтөрү, төмөн бийиктиктер, орто бийиктиктер, АТФ, эмпаглифлозин.

Изилдөөнүн объектиси: материалдын *клиникалык* бөлүгүнө 1-шаардык клиникалык оорукананын УДИ диагностикалык кабинетине 6720 келүүчү жана БАМО менен 733 бейтап кирген. Материалдын *эксперименталдык* бөлүгү 191 эркек келемиштерге жасалган.

Изилдөө предмети: патогенези жана бийик тоолуу гипоксиянын шартында БАМОнун өнүгүү ылдамдыгы.

Изилдөөнүн максаты. Диагностиканы оптималдаштыруу, стратегиялык тобокелдиктерди контролдоо жана оорунун прогнозуна баа берүү үчүн Кыргызстандын тоолуу шартында боордун алкогольсуз майлуу оорусу менен ооруган адамдардын боорунун бузулушунун этиопатогенетикалык, клиникалык, лабораториялык жана морфологиялык өзгөчөлүктөрүн изилдөө.

Изилдөө ыкмалары: сурамжылоо, жалпы клиникалык, лабораториялык жана инструменталдык, патофизиологиялык, статистикалык.

Алынган натыйжалар жана алардын илимий жаңылыгы. Чыныгы клиникалык практикада боордун майлуу инфильтрациясынын УДИ белгилеринин кеңири таралышы байкалат. Этникалык кыргыздарда БАМОнун структурасында “ичке” фенотиптин үлүшү 25%ке чейин жана дене майынын жогорку пайызы менен айкалышкан. БАМО менен байланышкан оорулардын арасында жүрөктүн ишемиялык оорусу, гипертония, өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу жана өнөкөт бөйрөк оорулары басымдуулук кылат. БАМОнун курсу жапыз жана орто тоолордун тургундарынын ортосунда айырмаланат. Орто тоолордун жашоочуларында БАМО липиддик метаболизмдин төмөн көрсөткүчтөрү, сезгенүүгө каршы цитокиндердин жогорку деңгээли, боор фиброзунун тез өнүгүшү жана бөйрөк функциясынын төмөндөшү менен мүнөздөлөт. Орто тоо шарттарында жашоо, БАМОнун өнүгүшү менен боор фиброзунун пайда болуу коркунучун жогорулатат, ОШ = 4.109 [95% ИА 2.35-7.18] жана 2-типтеги диабет менен айкалышы фиброз индексинин үч эсеге өсүшүнө алып келет.

Колдонуу даражасы же пайдалануу боюнча сунуштар. Иште камтылган негизги корутундулар жана сунуштар күнүмдүк клиникалык практикада, окуу процессинде жана илимий изилдөөдө колдонулушу мүмкүн.

Колдонуучу тармактары: ички оорулар, гепатология, гастроэнтерология, патофизиология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Токтогуловой Нургуль Асылбековны на тему «Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени в горных условиях Кыргызстана» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.03 – патологическая физиология

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, этиопатогенез, клиника, биохимические параметры, низкогорье, среднегорье, АТФ, эмпаглифлозин.

Объект исследования: *Клиническая часть* включала в себя 6720 посетителей кабинета ультразвуковой диагностики и 733 пациентов с НАЖБП. *Экспериментальная работа* проделана на 191 беспородных крысах.

Предмет исследования: патогенез и темпы прогрессирования НАЖБП в условиях среднегорной гипоксии.

Цель работы. Изучить этиопатогенетические, клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени в горных условиях Кыргызстана для оптимизации диагностики, контроля стратегических рисков и оценки прогноза заболевания.

Методы исследования: интервьюирование, общеклинические, лабораторно-инструментальные, патофизиологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна. В реальной клинической практике отмечается высокая распространённость ультразвуковых признаков жировой инфильтрации печени. В структуре НАЖБП у этнических кыргызов доля «худощавого» фенотипа составляет до 25% и сочетается с высокими показателями процента жира в теле. Среди ассоциированных заболеваний с НАЖБП преобладают КБС, АГ, ХОБЛ и ХБП. НАЖБП у жителей среднегорья характеризуется низкими значениями показателей липидного обмена, высокими цифрами провоспалительных цитокинов, быстрым прогрессированием фиброза печени и снижением почечной функции. Проживание в условиях среднегорья, при развитии НАЖБП, увеличивает риск развития фиброза печени, ОШ=4,109 [95% ДИ 2,35-7,18], а сочетание с сахарным диабетом 2 типа приводит к трёхкратному повышению индекса фиброза. Экспериментальное моделирование позволило установить

Степень использования или рекомендации по использованию. Основные выводы и рекомендации, содержащиеся в работе, могут быть использованы в повседневной клинической практике, в образовательном процессе и в научных исследованиях.

Область применения: внутренние болезни, гепатология, гастроэнтерология, патофизиология.

SUMMARY

dissertation of Nurgul Asylbekovna Toktogulova: «Etiopathogenetic and clinical features, rates of development of non-alcoholic fatty liver disease in the mountainous conditions of Kyrgyzstan», presented for the academic degree of doctor of medical sciences at the specialty 14.01.04 – internal diseases, 14.03.03 – pathological physiology.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis, etiopathogenesis, clinical picture, biochemical parameters, low altitude, mid-altitude, ATP, empagliflozin.

Object of study: The clinical part included 6720 visitors to the ultrasound diagnostics room and 733 patients with NAFLD. The experimental work was carried out on 191 mongrel rats.

Subject of the study: pathogenesis and rate of progression of NAFLD in conditions of mid-mountain hypoxia.

Aim of the study. To study the etiopathogenetic, clinical, laboratory and morphological features of liver damage in individuals with non-alcoholic fatty liver disease in the mountainous conditions of Kyrgyzstan to optimize diagnostics, control strategic risks and assess the prognosis of the disease.

Research methods: interviewing, general clinical, laboratory and instrumental, pathophysiological, statistical.

Results obtained and their novelty. In real clinical practice, there is a high prevalence of ultrasound signs of fatty liver. In the structure of NAFLD in ethnic Kyrgyz, the share of the "thin" phenotype is up to 25% and is combined with high percentage of body fat. Among the associated diseases with NAFLD, coronary heart disease, hypertension, COPD and CKD predominate. The course of NAFLD differs between residents of low and middle mountains. NAFLD in residents of middle mountains is characterized by low values of lipid metabolism, high numbers of proinflammatory cytokines, rapid progression of liver fibrosis and decreased renal function. Living in mid-mountain conditions, with the development of NAFLD, increases the risk of developing liver fibrosis, OR = 4.109 [95% CI 2.35-7.18], and the combination with type 2 diabetes mellitus leads to a threefold increase in the fibrosis index.

The degree of use or recommendations for use. The main conclusions and recommendations contained in the work can be used in everyday clinical practice, in the educational process and in scientific research.

Scope: internal medicine, hepatology, gastroenterology, pathophysiology.

Формат бумаги 60 x 90/16. Объем 3 п. л.

Бумага офсетная. Тираж 50 экз.

Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»

720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92