

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК І-ІІІ СТАДІЇ

О.С. Хухліна, А.А. Антонів

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Зв'язок з авторами: Антонів Альона Андріївна, канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Буковинський державний медичний університет, тел.: +380992321861, e-mail : antonivalona@ukr.net.

Мета роботи – з'ясувати клінічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічної хвороби нирок І-ІІІ стадій шляхом вивчення частоти та інтенсивності провідних клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту.

Матеріал та методи дослідження: Обстежено 105 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ): з яких 52 хворих на НАСГ із ожирінням І ступеня (1 група), 53 хворих на НАСГ із коморбідним ожирінням І ступеня та хронічну хворобу нирок (ХХН) І-ІІІ стадії (2 група). Для визначення залежності перебігу НАСГ від наявності ХНН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння. Середній вік пацієнтів становив $45,8 \pm 3,81$ років, чоловіків було 48, жінок 57 осіб. Функціональний стан печінки та нирок визначали за загальноприйнятим переліком активності ферментів, маркерів пігментного та азотистого обміну, ліпідограми, іонограми, протейнограми, обчислення коефіцієнта де Рітиса, швидкості клубочкової фільтрації. Визначення структурних змін паренхіми печінки та нирок здійснювали шляхом проведення УСГ дослідження. З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням ГРІ.

Результати дослідження. Дослідження показало, що клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту при коморбідності з ожирінням і ХХН характеризується високою частотою й інтенсивністю клінічних (астено-вегетативним, диспепсичним, гепатомегалією, спленомегалією, геморагічним, холестатичним і ендокринними розладами) і біохімічних (цитолітичний, холестатичний, мезенхімально-запальний синдром і синдром печінковоклітинної недостатності) синдромів. Коморбідний перебіг НАСГ та ХХН характеризується високим ступенем стеатозу печінки і більш високим діагностичним порогом значень гепаторенального індексу.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічна хвороба нирок, клінічні синдроми, стеатоз печінки, гепаторенальний індекс.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК I-III СТАДИИ

О.С. Хухлина, А.А. Антонив

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Цель работы – выяснить клинические особенности течения НАСГ и ХБП I-III стадий путем изучения частоты и интенсивности ведущих клинических и биохимических синдромов НАСГ.

Материал и методы исследования. Обследовано 105 больных НАСГ: из которых 52 больных НАСГ с ожирением I степени (1 группа); 53 больных НАСГ с коморбидным ожирением I степени и ХБП I-III стадии (2 группа). Для определения зависимости течения НАСГ от наличия ХБП группы больных были рандомизированы по возрасту, полу, степени ожирения. Средний возраст пациентов составил ($45,8 \pm 3,81$) лет, мужчин было 48, женщин 57 человек. Функциональное состояние печени и почек определяли по общепринятым перечням активности ферментов, маркеров пигментного и азотистого обмена, липидограммы, ионограммы, протеинограммы, вычисления коэффициента де Ритиса, скорости клубочковой фильтрации. Определение структурных изменений паренхимы печени и почек осуществляли путем проведения УСГ исследования. С целью количественной оценки изменений эхогенности печени использовали метод эходенситометрии с вычислением гепаторенального индекса (ГРИ).

Результаты исследования. Исследование показало, что клиническое течение неалкогольного стеатогепатита при коморбидности с ожирением и ХБП характеризуется высокой частотой и интенсивностью клинических (астено-вегетативным, диспепсическим, гепатомегалией, спленомегалией, геморрагическим, холестатическим и эндокринными расстройствами) и биохимических (цитолитический, холестатический, мезенхимально-воспалительный синдром и синдром печеночно-клеточной недостаточности) синдромов. Коморбидное течение НАСГ с ХБП характеризуется высокой степенью стеатоза печени и более высоким диагностическим порогом значений гепаторенального индекса.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническая болезнь почек, клинические синдромы, стеатоз печени, гепаторенальный индекс.

CLINICAL COURSE OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN COMORBIDITY WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF I-III STAGES

O. S. Khukhlina, A. A. Antoniv

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovina State Medical University», Chernivtsy, Ukraine

Objective – to investigate the clinical features of NASH course and CKD of I-III stages studying the frequency and intensity of the leading clinical and biochemical syndromes of NASH.

Materials and methods. We examined 105 patients with NASH: 52 patients with NASH and obesity of I degree (1 group), 53 patients with NASH, comorbid obesity of I degree and CKD of I-III stages (group 2). To determine the dependence of NASH course on CKD presence, a group of patients was randomized by age, sex, and degree of obesity. Males constituted 48 individuals, females – 57 with average age being 45.8 ± 3.81 years. The functional condition of the liver and kidneys was determined by the generally accepted list of enzyme activity, markers of pigment and nitrogen metabolism, lipidograms, ionograms, proteinograms, calculation of de Ritis coefficient, and glomerular filtration rate. Structural changes in the liver and kidney parenchyma were determined by ultrasonography. In order to quantify the changes in liver echogenicity we used the method of echodensitometry with calculation of the hepatorenal index.

Results. Our investigation showed that the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis in comorbidity with obesity and CKD is characterized by high frequency and intensity of clinical (asthenic-vegetative, dyspeptic, hemorrhagic, cholestatic and endocrine disorders, splenomegaly, and hepatomegaly) and biochemical (cytolytic, cholestatic, mesenchymal inflammatory syndrome and syndrome of hepatic-cellular insufficiency) syndromes. The comorbid course of NASH with CKD is characterized by a high degree of hepatic steatosis and a higher diagnostic value threshold for hepatorenal index.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease, clinical syndromes, liver steatosis, hepatorenal index.

Вступ. Проблема діагностики та прогнозування перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) є однією із важливих проблем внутрішньої медицини, має загальномедичне та соціальне значення [1-4]. НАСГ – це захворювання, для якого характерно накопичення жиру більше, ніж у 5% гепатоцитів, що виникає при від-

сутності регулярного споживання токсичних доз алкоголю (більше 40 г на день для чоловіків і більше 20 г на день для жінок), контамінації вірусів гепатиту В, С, D або будь-якого іншого специфічного ураження печінки, із формуванням запалення на тлі дифузного стеатозу гепатоцитів [5, 6]. Розрізняють випадки первинного та

вторинного НАСГ [4, 5, 7]. Первинний НАСГ найчастіше асоційований з ендогенними порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну (ожиріння, цукровий діабет (особливо синдром резистентності до інсуліну), гіперліпідемія) [6, 7]. Вторинний НАСГ індукується зовнішнім впливом і розвивається в результаті деяких метаболічних розладів [4, 6, 7] (внаслідок тривалого застосування лікарських препаратів: аміодарон, глюкокортикоїди, синтетичні естрогени, тамоксіфен, тетрацикліни, нестероїдні протизапальні засоби, гіпоглікемізувальні засоби, повторні або тривалі курси антибіотиків, протитуберкульозних та протигрибкових засобів тощо), синдром мальабсорбції (як наслідок накладання ілеоєюнального анастомозу, біліарно – панкреатичної стоми, гастропластики з приводу ожиріння, розширеної резекції тонкої кишки та ін.), швидке схуднення, тривале (більше 2 тижнів) парантеральне харчування (особливо те, що не містить жирів або не збалансоване за вмістом вуглеводів та жирів), змішані порушення (синдром надмірного бактеріального росту тонкої кишки, на тлі дивертикульозу тонкої кишки та ін.), ліподистрофія кінцівок, хвороба Вільяма – Крісчена, хвороба Коновалова – Вільсона) генетичні чинники [4-7]. Схематично розвиток НАСГ можна представити в декілька етапів: жирова інфільтрація печінки, окиснювальний стрес, мітохондріальна дисфункція, TNF/ендотоксин – опосередковане пошкодження, асептичне запалення, дифузне фіброзування пе-

чінки, розвиток печінково-клітинної недостатності (ПКН) [7, 8]. НАСГ супроводжують різні стадії фіброзу печінки (ФП), починаючи від його відсутності (стадія F0) до цирозу печінки (ЦП) (стадія F4) [4, 8]. Соціальна значимість зростання захворюваності на НАЖХП полягає у тому, що вона є найістотнішим компонентом метаболічного синдрому і фактором ризику розвитку судинних та різноманітних дисметаболічних ускладнень [4, 6].

Перше місце серед причин розвитку НАСГ займає синдром інсулінорезистентності. НАСГ найчастіше виникає за умов ожиріння (20-81%). Поширеність НАСГ у світі становить 10% (600 млн. людей) [4, 6]. За останні 5 років в Україні захворюваність на стеатогепатит зросла на 76,6%. У 12-40% хворих на стеатоз печінки упродовж 8-13 років розвивається НАСГ з раннім ФП. У 25% з них розвиваються ЦП, ПКН (15%) чи прециротичні зміни (10%) [1, 2]. У 7% хворих з компенсованим ЦП упродовж 10 років розвивається гепатоцелюлярна карцинома, а 50% з них потребують трансплантації печінки, або помирають внаслідок ПКН [3, 4, 8].

Важливою проблемою в Україні та світі сьогодні є також хронічна хвороба нирок (ХХН), захворюваність на яку за останні роки зросла на 17%. Понад 500 млн. осіб у світі (кожен десятий дорослий) мають ураження нирок. Щороку мільйони хворих помирають від ускладнень, які є наслідком невизначеної раніше патології нирок [9, 10]. Крім того, протягом останнього десятиріччя спостерігається значне

збільшення поширеності хвороб нирок, особливо хронічного пієлонефриту, нефропатій, зумовлених цукровим діабетом (ЦД) 1 та 2 типу, гіпертензивною, ішемічною, паранеопластичною нефропатіями, нефропатіями невідомої етіології тощо. Насьогодні у світі відсутні принципово нові досягнення щодо попередження розвитку хронічних ниркових захворювань або альтернативних методів замісної ниркової терапії (ЗНТ). Темпи збільшення кількості пацієнтів з ХХН V стадії не залежать від прогнозів та економічної ситуації в державі [10, 11]. Очікується, що кожні 7-10 років кількість хворих на ХХН V стадії зростатиме удвічі. Причинами, що призводять до збільшення чисельності популяції хворих, які лікуються за допомогою методів ЗНТ, є такі: глобальне постаріння населення, поширеність ЦД та артеріальної гіпертонії, поліморбідність популяції, у т.ч. на захворювання печінки, міокарду, системи кровотворення та ендокринопатії [9-11].

Частота виникнення НАЖХП у хворих на ХХН невідома. Механізми їх спільного розвитку описані в поодиноких працях, які проводились переважно в експерименті. Дослідження, виконані в клініці, присвячені виключно розвитку гепаторенального синдрому у хворих на декомпенсований цироз печінки з різноманітними ускладненнями. Клінічних робіт, які б відкривали генетичні, метаболічні, судинні ланки взаємообтяження НАЖХП та ХХН залежно від стадії патологічного процесу та форми НАЖХП в доступній літературі нема.

Незважаючи на те, що серед різних патологічних процесів у внутрішніх органах, які виникають на тлі метаболічного синдрому – НАЖХП є надзвичайно поширеним захворюванням, і досить часто вона виникає у хворих з ХХН, досі дана коморбідність залишається визначною проблемою сьогодення та потребує достатнього вивчення.

Мета роботи: з'ясувати клінічні особливості перебігу НАСГ та ХХН I-III стадій шляхом вивчення частоти та інтенсивності провідних клінічних та біохімічних синдромів НАСГ.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 105 хворих на НАСГ: з яких 52 хворих на НАСГ із ожирінням I ступеня (1 група); 53 хворих на НАСГ із коморбідним ожирінням I ступеня та ХХН I-III стадії (2 група). Для визначення залежності перебігу НАСГ від наявності ХХН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння. Середній вік пацієнтів склав $45,8 \pm 3,81$ років, чоловіків було 48, жінок 57 осіб.

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим **наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р.**, за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного чи цитолітичного синдрому, а також результатів ультрасонографічного (УСГ) обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендаціям клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології

НАМН України» (2012). У дослідження були включені хворі на ХХН I-III стадії без нефротичного синдрому із хронічним неускладненим піелонефритом у фазі затихання загострення або із латентним перебігом.

Функціональний стан печінки та нирок визначали за загальноприйнятим переліком активності ферментів, маркерів пігментного та азотистого обміну, ліпідограми, іонограми, протеїнограми, обчислення коефіцієнта де Рітиса, швидкості клубочкової фільтрації. Визначення структурних змін паренхіми печінки та нирок здійснювали шляхом проведення УЗГ дослідження. З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням ГРІ [12]. Еходенситометрію печінки проводили натще на апараті Ultima RA («Радмир» ДП АТ НДІРВ, Харків, Україна) із використанням конвексного датчика (частота 3–5 МГц) з подальшою цифровою гістографічною обробкою УЗ-зображень. Для обчислення ГРІ на апараті візуалізували праву частку печінки, розташовуючи датчик у сагітальній площині по середньключичній лінії з виведенням у зріз правої нирки. На лінії, паралельній довгій осі правої нирки, вибирали дві ділянки з максимально можливою гомогенністю та без включення судин і біліарних трактів. Перша, розміром 3,5×4 см (зона А), локалізувалася поблизу передньої поверхні печінки. Другу ділянку, розміром 2×2 см (зона В), локалізували в кірковій речовині правої нирки між пірамідами. У кожній ділянці реєстрували цифровий гістографічний

показник середнього рівня інтенсивності ехосигналу — MN. ГРІ розраховували за формулою: $ГРІ = MNA/MNB$ [12]. Усім хворим проводили антропометрію з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), обводу стегон (ОС) та їх співвідношення: індексу талія/стегна ($ІТС = ОТ/ОС$).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) ± стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) у якості міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт

рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій χ^2 максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП χ^2), для порівняння пар дискретних величин використовувався розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p). Визначення діагностичної переваги методу проводилось на основі оцінки якості діагностичних процедур із використанням ROC-аналізу, з підрахунком показників чутливості, специфічності, діагностичної цінності, площі під ROC-кривою (AUROC), діагностичного відношення шансів (DOR). Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення. За даними наших досліджень було встановлено, що в обстежених хворих НАСГ проявлявся наступними синдромами: астено-вегетативним (61,5 %), диспепсичним (нудота, здуття живота, розлади стільця) (78,8%), важкістю чи відчуттям дискомфорту у правій підреберній ділянці (32,7 %), гепатомегалією (86,5 %), спленомегалією (13,5 %), геморагічним (кровоточивість ясен, носові, маткові, гемороїдальні кровотечі, синці, петехії на шкірі) (9,6 %), холестатичним (гіркота в роті, свербіж шкіри, ксантоми, ксантелазми на повіках) (21,2 %) та ендокринними розладами: ожиріння I ступеня було присутнім у 100,0% хворих, у 86,5 % було встановлено порушення толерантності до глюкози (ПТГ) (табл. 1). Серед біохімічних синдромів у обстежених хворих було встановлено цитолітичний (100,0 %), холестатичний (21,2 %), мезенхімально-запальний синдром (48,1 %)

Таблиця 1.

Частота виникнення клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту залежно від наявності ХХН, %

Синдроми	Групи обстежених хворих			
	НАСГ, n=52		НАСГ + ХХН, n=53	
	Абс.	%	Абс.	%
Астено-вегетативний	32	61,5	42	79,2
Диспепсія	41	78,8	47	88,7
Дискомфорт у правій підреберній, поперековій ділянках	17	32,7	45	84,9
Гепатомегалія	45	86,5	51	96,2
Спленомегалія	7	13,5	17	32,1
Геморагічний синдром	5	9,6	9	17,0
Цитоліз	52	100,0	53	100,0
Холестаза	11	21,2	19	28,3
Мезенхімально-запальний	25	48,1	38	71,7
Печінково-клітинна недостатність	11	21,2	24	45,3
Порушення толерантності до глюкози	45	86,5	49	92,5

та синдром печінково-клітинної недостатності (ПКН).

При аналізі клінічних проявів НАСГ у хворих 2-ї групи слід зазначити вірогідно вищу їх частоту та інтенсивність. Зокрема, симптоми астено-вегетативного синдрому спостерігалися частіше: відповідно у 1,3 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з хворими 1-ї групи, що було пов'язано, ймовірно, із підвищеним накопиченням не знешкоджених печінкою продуктів метаболізму за умов супровідних ХХН у фазі загострення.

Прояви диспепсії у хворих 2-ї групи виникали також частіше, ніж у хворих 1-ї групи (на 13,7 % та 20,5 % відповідно ($p < 0,05$)), що свідчить про порушення процесів травлення внаслідок виділення неповноцінної за складом жовчі, ймовірно, супровідного дисбактеріозу та дисбіозу товстої кишки внаслідок повторних курсів антибактеріальної терапії ХХН, уросептиків. Відчуття важкості або помірна болючість при пальпації у правій підреберній та поперековій ділянках реєстрували у хворих 2 групи також із частотою, що перевищувала таку у пацієнтів 1 групи: у 2,5 рази ($p < 0,05$) що, ймовірно, було пов'язано із розтягненням Гліссонової капсули печінки за гепатомегалії, із супровідною дисфункцією сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів, які часто спостерігаються у хворих на ожиріння, а також із ХХН у фазі загострення. Вірогідно із вищою частотою у хворих 2 групи виявляли гепатомегалію (на 11,6 % ($p < 0,05$)) у порівнянні з пацієнтами 1 групи (див. табл. 1) із істотним збільшенням середніх розмірів печін-

ки (за Курловим, УСГ) у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$). Ступінь збільшення печінки, у даному випадку, може свідчити про зростання ступеня стеатозу печінки або ступеня активності запального процесу, венозного застою, а також стадії фіброзування печінки.

Клінічно та біохімічно синдром холестазу було встановлено у 20,0% хворих на НАСГ 1-ї групи та у 28,3% хворих 2-ї групи, який проявлявся свербіжем шкіри, гіркотою в роті, наявністю ксантоматозних утворень на повіках, гіпербілірубінемією за рахунок прямої фракції білірубіну, зростанням активності ЛФ та γ -ГТ (табл. 2). У незначній кількості хворих 1-ї групи було встановлено спленомегалію (13,5 %), однак у хворих 2-ї групи частота спленомегалії перевищила показник 1-ї групи у 2,4 рази ($p < 0,05$). Встановлений синдром спленомегалії повністю зникав у хворих 1-ї та 2-ї груп після проведеного лікування, що свідчить про відсутність стійкого синдрому портальної гіпертензії.

Синдром ендокринних розладів спостерігався в усіх хворих на НАСГ у вигляді ожиріння I ступеня. Водночас, ПТГ було встановлено частіше за наявності ХХН на 7,6 % (див. табл. 1). Отже, частота розвитку основних клінічних синдромів стеатогепатиту у хворих на НАСГ із супровідною ХХН I-III ст. у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ вірогідно зростала.

При аналізі біохімічних синдромів найбільш часто при НАСГ виявляли підвищення середніх показників активності АЛАТ у сироватці крові, які за ізольованого перебігу НАСГ пере-

вищували показник у ПЗО у 2,3 рази ($p < 0,05$) та АсАТ у 3,0 рази ($p < 0,05$) (табл. 2). Характерним було зниження коефіцієнта де Рітиса (АсАТ/АлАТ) на 25,2 % ($p < 0,05$), що, за відсутності позитивних маркерів вірусів гепатиту В та С у сироватці крові, вказує на неалкогольне дисметаболічне та запальне захворювання печінки. Підтвердженням даного факту були позитивні результати біохімічних скринінгових тестів: Steato-test та NASH-test ($p < 0,05$) та негативні результати ASH-test ($p < 0,05$) у обстежених хворих, що виключає алкогольну природу захворювання.

У хворих на НАСГ із ХХН синдром цитолізу був більш інтенсивним, оскільки активність АлАТ перевищила показник у ПЗО у 3,7 рази ($p < 0,05$), а активність АсАТ – у 3,2 рази ($p < 0,05$), що призвело до зниження коефіцієнта

де Рітиса на 13,6 % ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО (див. табл. 2). Вміст загального білірубину у хворих 2-ї групи перевищував нормативні показники у 1,8 разів ($p < 0,05$) проти 1,5 рази у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$). Слід зазначити, що рівень загального білірубину у крові зростав завдяки підвищенню обох його фракцій: кон'югованої – у 2,2 рази ($p < 0,05$) проти 1,9 рази ($p < 0,05$) у 1-й групі, та некон'югованої: перевищення у 1,7 разів проти 1,3 рази ($p < 0,05$).

Про наявність синдрому холестазу свідчило підвищення активності ЛФ у 1,4 рази ($p < 0,05$) у хворих 2-ї групи проти 1,2 рази ($p < 0,05$) у хворих 1-ї групи, активності γ -ГТ – відповідно у 1,3 рази проти 1,2 рази ($p < 0,05$) та вмісту у крові жовчних кислот, які перевищували показники у ПЗО відповідно у 2,2 проти 1,9 рази у 1-й групі ($p < 0,05$) (див. табл. 2).

Таблиця 2.

Показники біохімічного дослідження крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від ХХН, (М \pm т)

Показники, од. вимірювання	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих	
		НАСГ, n=52	НАСГ + ХХН, n=53
Білірубін заг., мкмоль/л	19,23 \pm 1,11	28,2 \pm 1,25 *	35,2 \pm 1,03 */**
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,52 \pm 0,25	8,6 \pm 0,23 *	10,1 \pm 0,35 */**
Білірубін непрямий мкмоль/л	14,73 \pm 0,38	19,6 \pm 1,12 *	25,1 \pm 0,97 */**
АсАТ, мкмоль/год \times л	0,39 \pm 0,012	0,89 \pm 0,016 *	1,25 \pm 0,025 */**
АлАТ, мкмоль/год \times л	0,38 \pm 0,014	1,15 \pm 0,014 *	1,41 \pm 0,011 */**
Коеф.де Рітиса	1,03 \pm 0,018	0,77 \pm 0,005 *	0,89 \pm 0,004 */**
γ ГТ, ммоль/год \times л	5,22 \pm 0,13	6,14 \pm 0,12*	6,74 \pm 0,13*/**
ЛФ, ммоль/год \times л	1,23 \pm 0,02	1,43 \pm 0,01 *	1,72 \pm 0,02 */**
Жовчні кислоти, ммоль/л	1,27 \pm 0,01	2,42 \pm 0,02 *	2,83 \pm 0,06 */**
Тимолова проба, у.о.	2,82 \pm 0,13	3,72 \pm 0,11 *	4,33 \pm 0,13 */**
Заг. білок, г/л	76,13 \pm 2,12	69,27 \pm 1,96	60,31 \pm 2,17*/**

* Різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$)

** Різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$)

При проведенні УСГ печінки в обстежених хворих виявлено вірогідний ступінь гепатомегалії середньозернисту трансформацію структури та мозаїчне ущільнення (гіперехогенність, „строкатість”) паренхіми печінки внаслідок її запалення, а також істотний ступінь розвитку стеатозу печінки (значний відсоток дорзального згасання ехосигналу). В обстежених хворих спостерігали статистично достовірне зростання ГРІ ($p < 0,001$). Так, медіана та 25-й і 75-й квартильні значення для ГРІ у ПЗО становили 1,13 (1,0–1,27), у 1-й групі - 1,92 (1,75–2,16), у 2-й групі - 2,44 (95% ДІ 2,27–2,61). Підвищення ГРІ асоційоване з кількістю накопичених ліпідів у паренхімі органа, про що свідчить наявність прямої статистично достовірної сильної кореляції між ступенем стеатозу (за даними Steato-test) та ГРІ ($r = 0,87$; $p < 0,001$). Кореляційної взаємозалежності між ГРІ та клініко-лабораторними показниками у ПЗО не було виявлено. Однак, у пацієнтів із НАСГ на тлі ожиріння зміни ехогенності печінки, зумовлені наявністю неалкогольного стеатозу, різною мірою були асоційовані з антропометричними та лабораторними показниками. Прямий статистично достовірний різної сили зв'язок встановлений між ГРІ та НОМА-IR ($r = 0,75$; $p < 0,001$), ІМТ ($r = 0,70$; $p < 0,001$), ОТ/ОС ($r = 0,71$; $p < 0,001$), АлАТ ($r = 0,32$; $p < 0,05$), ЛФ ($r = 0,37$; $p < 0,05$), ГГТ ($r = 0,29$; $p < 0,05$), вмістом триацилгліцеролів у крові ($r = 0,54$; $p < 0,001$). Водночас, у хворих на НАСГ із ХХН матриця кореляційних зв'язків дещо змінила свою силу: прямий статистично достовірний вищої сили взаємозв'язок вста-

новлений між ГРІ та НОМА-IR ($r = 0,79$; $p < 0,001$), ІМТ ($r = 0,75$; $p < 0,001$), ОТ/ОС ($r = 0,76$; $p < 0,001$), АлАТ ($r = 0,38$; $p < 0,05$), ЛФ ($r = 0,43$; $p < 0,05$), ГГТ ($r = 0,41$; $p < 0,05$), вмістом триацилгліцеролів у крові ($r = 0,67$; $p < 0,001$).

Для визначення діагностичної значущості ГРІ нами використано ROC-аналіз, згідно з яким зростання цього показника є ефективним маркером діагностики НАСГ, при якому AUROC для ГРІ становив 0,97 (95% ДІ 0,96–0,98; $p < 0,001$). Порогове значення для ГРІ, при підвищенні якого діагностувався НАСГ, розраховано на рівні $> 1,49$, а чутливість, специфічність, PPV та NPV відповідно становили 93,3%; 100%; 100% та 72,8%. Аналіз результатів діагностичного тесту для хворих із коморбідним перебігом НАСГ та ХХН вказує на те, AUROC для ГРІ становила 0,99 (95% ДІ 0,98–1,0; $p < 0,001$), також зросли чутливість та NPV відповідно до 96,8 % і 87,2 % при розрахованому оптимальному пороговому значенні ГРІ $> 1,52$. Для ГРІ відзначено помірне підвищення порогового значення паралельно зі зростанням діагностичної цінності. Це є свідченням того, що підвищення ехогенності паренхіми печінки є чутливим маркером УЗ-сигналу для детекції зростання ступеня стеатозу.

Висновки.

1. Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ожирінням та ХХН характеризується вищою частотою та інтенсивністю клінічних та біохімічних синдромів.

2. Коморбідний перебіг НАСГ із ХХН характеризується вищим ступенем стеатозу печінки (ГРІ у 1,3 рази

вищий у порівнянні з групою хворих на НАСГ, $p < 0,05$), та вищим діагностичним порогом значень гепаторенального індексу, який у сильній взаємозалежності корелює зі ступенем стеатозу печінки, визначеним за Steato-test ($r = 0,87$; $p < 0,001$).

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є розробка ефективних методів лікування пацієнтів із коморбідним перебігом НАСГ та ХХН на тлі ожиріння.

Література

1. Бабак О. Я. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, К. А. Сытник. // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №3 (71). – С. 103–109.
2. Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Syitnik K.A. (2013) Profilakticheskie meropriyatiya pri nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni: suschestvuet li sposob snizit risk razvitiya zabolevaniya? [Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to reduce the risk of the disease?]. Suchasna gastroenterol., № 3 (71), 103-109. [in Russian]
3. Хухліна О. С. Неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічна хвороба: особливості коморбідного перебігу, оптимізовані підходи до лікування: Монографія / О. С. Хухліна, О. Є. Мандрик. – Чернівці, 2014. – 204 с.
4. Khukhlina O.S., Mandryk O.Ie. (2014) Nealkoholnyi steatohepatyt ta hipertonična khvoroba: osoblyvosti komorbidnoho perebihu, optymizovani pidkhody do likuvannia: Monohraffia [Non-alcoholic steatohepatitis and hypertension: features of the comorbid course, optimized approaches to treatment: Monograph] Chernivtsi, Ukraine, 2014, 204 pages.
5. Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. // Ann. Med. – 2011. – №43. – P. 617-649. (9)
6. Lichtinghagen R., Pietsch D., Bantel H., et al. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values. // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 59, №2. – P. 236-242. (10)
7. Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. // Hepatology. – 2011. – Vol. 53, № 3. – P. 810-820. (4)
8. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – №107. – P. 811–826. (5)
9. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 59, №4. – P. 859-871. (11)
10. Festi D., Schiumerini R., Scaiola E., Colecchia A. Letter: FibroTest for staging fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - authors' reply. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 37, №6. – P. 656-657. (8)
11. Baumgarten M., Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation. // American Family Physician. – 2011. – Vol. 84, №10. – P. 1138-1148. (3)
12. Cohen E et al. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. // J Nephrol. – 2014. – Vol. 27, №6. – P. 635-641. (6)
13. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. // Lancet. – 2013. – №382. – P. 158-169. (7)
14. Webb M., Yeshua H., Zelber-Sagi S. et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. // Am. J. Roentgenol. – 2009. – Vol. 192, №4. – P. 909-914. (12)