

**№ 2 // 2019**

ISSN 1605-7295 (Print)  
ISSN 2522-1175 (Online)

DOI: 10.30978/UTJ

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т. МАЛОЇ

---

# УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

---

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

**Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання  
терапевтів і сімейних лікарів**

Журнал включено  
до Переліку наукових фахових видань України з медичних наук  
Додаток 8 до наказу Міністерства освіти і науки України  
№ 1328 від 21.12.2015 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах  
та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar,  
Science Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing  
Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних  
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України  
імені В.І. Вернадського, «Наукова періодика України»

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

[www.utj.com.ua](http://www.utj.com.ua)  
[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»  
Київ // 2019

# УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

**Головний редактор Г.Д. Фадєєнко**

## Редакційна колегія

Абрагамович О.О. (Львів)  
Амосова К.М. (Київ)  
Бабак О.Я. (Харків) (науковий редактор)  
Біловол О.М. (Харків)  
Воевода М.І. (Новосибірськ, Росія)  
Волков В.І. (Харків)  
Гаргін В.В. (Харків)  
Гріднев О.Є. (Харків)  
Денисенко В.П. (Харків)  
Дикун І. (Дикун І.) (Ессен, Німеччина)  
Железнякова Н.М. (Харків)  
Зав'ялова Л.Г. (Новосибірськ, Росія)  
Ісаєва Г.С. (Харків)  
Іщейкін К.Є. (Київ)  
Коваленко В.М. (Київ)  
Коваль С.М. (Харків)  
Колеснікова О.В. (Харків)  
(заступник головного редактора)

Копиця М.П. (Харків)  
Коркушко О.В. (Київ)  
Крахмалова О.О. (Харків)  
Несен А.О. (Харків)  
Нетяженко В.З. (Київ)  
Рудик Ю.С. (Харків)  
Серік С.А. (Харків)  
Симонова Г.І. (Новосибірськ, Росія)  
Синяченко О.В. (Лиман)  
Топчій І.І. (Харків)  
Фещенко Ю.І. (Київ)  
Черних В.П. (Харків)  
Чернишов В.А. (Харків)  
Швець О.В. (Київ)  
Янушевич А. (Januszewicz A.)  
(Варшава, Польща)  
Розенман Й. (Rozenman Y.)  
(Тель-Авів, Ізраїль)

## Засновники

Державна установа  
«Національний інститут терапії  
імені Л.Т. Малої НАМН України»,  
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

## Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16646-5118ПР від 21.05.2010 р.

## Рекомендовано Вченою радою Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України

Протокол № 7 від 11.06.2019 р.

## Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

## Відповідальний секретар

О.М. Берник

## Літературний редактор

О.П. Кісліцина

## Комп'ютерна верстка

А.В. Корженівська

## Періодичність

4 рази на рік

## Друк

ТОВ «ВБ «АванпостПрим»  
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК №1480 від 26.03.2003 р.

Підписано до друку 20.06.2019 р.

Ум. друк. арк. 12,09

Формат 60×84/8. Папір офсет.,

безкислотний ⊕

Друк офсет. Замовлення № 2-19Т

**Тираж** 1000 прим.

## Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ,  
вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

## Телефон:

(044) 298-00-60

**E-mail:** vitapol3@gmail.com

**Передплатний індекс 21931**

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© Український терапевтичний журнал, 2019

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2019

**www.utj.com.ua, www.vitapol.com.ua**

УДК 616.36-091.8:[616.36-003.826:616.61-002.3:613.25]

ISSN 1605-7295 (Print)  
ISSN 2522-1175 (Online)

# Ультрасонографічні та патоморфологічні маркери стеатозу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок (хронічний пієлонефрит) та ожиріння

**Мета роботи** – встановити особливості ультрасонографічних та патоморфологічних змін паренхіми печінки у хворих на неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок (ХХН) та ожиріння.

**Матеріали та методи.** Обстежено 384 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), з яких 84 мали ожиріння I ступеня і склали першу групу, яку поділено на дві підгрупи: 32 хворих на НАСП та 52 хворих на НАСГ; 270 хворих на НАЖХП із коморбідним ожирінням I ступеня та ХХН I–III стадії (друга група), у тому числі 110 хворих на НАСП та 160 хворих на НАСГ. Групу контролю склали 90 хворих на ХХН I–III стадії з нормальною масою тіла (третя група). Середній вік пацієнтів склав  $(45,8 \pm 3,81)$  року.

**Результати та обговорення.** Дослідження показало, що за коморбідності ожиріння та НАСГ із ХХН зростають ступінь стеатозу (площа гепатоцитів, уражених жировою дистрофією), ступінь балонної, гіаліново-краплинної дистрофії, дистрофічні зміни із центральнобулярної зони (З) заглиблюються в середину часточки з розвитком панацинарного ураження та залученням зони 1. Перебіг НАСГ із ХХН характеризується достовірно вищою частотою виникнення та гістологічною активністю, що призводить до прогресування фібротичних змін у печінці F2–F3.

**Висновки.** Коморбідний перебіг НАСГ із ХХН характеризується вищим ступенем стеатозу печінки (ССП) (гепаторенальний індекс (ГРІ) у 1,3 разу вищий у порівнянні з групою хворих на НАСГ;  $p < 0,05$ ) та вищим діагностичним порогом значень ГРІ, який у сильному взаємозв'язку корелює із ССП, визначеним за стеатотестом ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,001$ ). У хворих на НАСП та НАСГ без коморбідної патології встановлено істотний ССП, причому при НАСГ він перевищив референтні значення у 3,3 разу ( $p < 0,05$ ), а при НАСП – у 1,8 разу ( $p < 0,05$ ). За коморбідності із ХХН у хворих на НАСП істотний ССП був у 3,5 разу ( $p < 0,05$ ), а у хворих на НАСГ – у 4,6 разу вищий ( $p < 0,05$ ) від референтних значень ( $p < 0,05$ ).

## Ключові слова:

неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічна хвороба нирок, ожиріння, гепаторенальний індекс.

Коморбідний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та хронічної хвороби нирок (ХХН) на тлі ожиріння останнім часом часто привертає увагу як практичних лікарів, так



**О.С. Хухліна,  
А.А. Антонів**

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Антонів Альона Андріївна**  
к. мед. н., доц. кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

58000, м. Чернівці,  
вул. С. Наливайка, 4  
E-mail: [antonivalona@ukr.net](mailto:antonivalona@ukr.net)

Стаття надійшла до редакції  
21 січня 2019 р.

і дослідників [5–7]. «Золотим стандартом» діагностики фіброзу вважають прижиттєву біопсію печінки з морфологічним дослідженням біоптатів та оцінкою стадій фіброзу за одною із запропонованих шкал (R. Knodell, Ishak, V.J. Desmet, METAVIR, E. Brunt) [3, 7]. Широко впроваджуються у практику неінвазивні методи дослідження: фіброеластографія печінки, ультрасонографічна еластографія печінки за хвилину зсуву ультрасонографічного (УСГ) сигналу, а також біохімічний фібротест, запатентований T. Poynard [7]. Незважаючи на високий рівень вивчення патоморфологічної картини та закономірностей прогресування фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) на тлі ожиріння [5, 9], особливості фіброзоутворення в печінковій тканині та його метаболічні передумови при стеатозі та НАСГ за коморбідності із ХХН залежно від стадії вивчені недостатньо.

**Мета роботи** — встановити особливості ультрасонографічних та патоморфологічних змін паренхіми печінки у хворих на неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) та стеатогепатит залежно від наявності коморбідної ХХН та ожиріння.

### Матеріали та методи

Обстежено 384 хворих на НАЖХП: з яких 84 мали ожиріння I ступеня і склали першу групу, яку поділено на дві підгрупи: 32 хворих на НАСП та 52 хворих на НАСГ; 270 хворих на НАЖХП із коморбідним ожирінням I ступеня та ХХН I–III стадії (друга група), у тому числі 110 хворих на НАСП та 160 хворих на НАСГ. Групу контролю склали 90 хворих на ХХН I–III стадії з нормальною масою тіла (третья група). Для визначення залежності перебігу НАЖХП від форми та стадії ХХН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, активністю НАСГ. Середній вік пацієнтів склав  $(45,8 \pm 3,81)$  року.

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, автоімунного чи медикаментозного генезу, як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ-обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендацій клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012) [2]. До дослідження були залучені хворі на ХХН I–III стадії без нефротичного синдрому із хронічним неускладненим пієлонефритом у фазі стихання загострення або з латентним перебігом.

При надходженні хворих у стаціонар визначали маркери ушкодження паренхіми печінки за загальноприйнятим переліком активності ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, обчислення коефіцієнта де Рітиса,  $\gamma$ -глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза), вмістом у крові білірубіну; маркерів функціонального стану печінки (вміст у крові альбумінів, фракцій білірубіну, протромбіновий час), функціонального стану нирок (вміст у крові креатиніну, цистатину, сечовини, обчислення швидкості клубочкової фільтрації), ліпідограми, іонограми, глікемічного профілю крові, обчислення індексів інсулінорезистентності. Для визначення структурних змін паренхіми печінки та нирок проводили ультрасонографічне дослідження (УСГ-дослідження). З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням гепаторенального індексу (ГРІ) (M. Webb та співавт., 2009). Для оцінки наявності та ступеня стеатозу гепатоцитів проводили біохімічний стеатотест, для оцінки стадії фіброзу печінки використовували фібротест (T. Poynard, Франція) в умовах лабораторії Sinevo.

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 середнього (M)  $\pm$  стандартного 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 Стюдента, 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 достовірно відрізнялися від нормального. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій  $\chi^2$  максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП  $\chi^2$ ), для

**Таблиця 1.** Показники інтегрального стеатотесту у хворих на неалкогольний стеатоз печінки, стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідної ХХН ( $M \pm m$ )

Показник	ПЗО (n = 30)	Група обстежених хворих			
		НАСП (n = 32)	НАСП, ХХН (n = 110)	НАСГ (n = 52)	НАСГ, ХХН (n = 160)
Steato-тест, у.о.	0,19 ± 0,01	0,53 ± 0,01*	0,67 ± 0,01*#	0,62 ± 0,01*#	0,88 ± 0,01 *#□•
Ash-тест, у.о.	0,12 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,11 ± 0,01
NASH-тест, у.о.	0,25 ± 0,01	0,53 ± 0,01*	0,65 ± 0,01*#	0,78 ± 0,01*#	0,93 ± 0,01 *#□•

Примітка. \*Різниця достовірна у порівнянні з показником у ПЗО ( $p < 0,05$ ); #різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ( $p < 0,05$ ); □різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ( $p < 0,05$ ); •різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСП із ХХН ( $p < 0,05$ ). Так само в табл. 4.

**Таблиця 2.** Розподіл обстежених хворих на неалкогольний стеатоз печінки за ступенем стеатозу печінки (за показником біохімічного стеатотесту) залежно від наявності коморбідної ХХН ( $M \pm m$ )

Ступінь стеатозу печінки	Група обстежених хворих			
	НАСП (n = 32)		НАСП, ХХН (n = 110)	
	n	%	n	%
S0	0	0	0	0
S1	19	59,4	23	21,0*
S2	8	25,0	52	47,2*
S3	5	15,6	35	31,8*

Примітка. \*Різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ( $p < 0,05$ ).

порівняння пар дискретних величин використовувався розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p). Для прогнозування перебігу НАСГ та ХХН, визначення діагностичної значущості показників використовували ROC-аналіз із обчисленням площі, обмеженої ROC-кривою (AUC). 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 та обговорення

Обстеження хворих шляхом інтегрального стеатотесту та виявлення його причини шляхом Ash- та NASH-тесту показало наступні результати досліджень (табл. 1). У хворих на НАСП та НАСГ без коморбідної патології було встановлено істотний ступінь стеатозу печінки, причому при НАСГ він перевищив референтні значення у 3,3 разу ( $p < 0,05$ ), а при НАСП – у 1,8 разу ( $p < 0,05$ ). За коморбідності з ХХН у хворих на НАСП індекс стеатозу печінки був у 3,5 разу вищий, ніж у ПЗО ( $p < 0,05$ ), у той час як у хворих на НАСГ – у 4,6 разу вищий ( $p < 0,05$ ) з наявністю достовірної різниці між групами ( $p < 0,05$ ). Аналіз Ash-тесту (див. табл. 1) вказує на те, що обстежені пацієнти, які були включені в дослідження, алкоголь не вживали, тому алкогольна етіологія процесу була виключена.

Аналіз показника NASH-тесту вказує на наявність у хворих на НАСП із ХХН ознак метаболічного синдрому (МС) із розвитком ймовірно-

го (можливого) НАСГ (зростання показника у 2,6 разу;  $p < 0,05$ ). Водночас у хворих на НАСГ на тлі ожиріння зареєстровано наявність достовірного НАСГ (показник перевищив референтні значення у 3,1 разу;  $p < 0,05$ ), який, однак, є істотно нижчим від показника у хворих на НАСГ із ХХН (перевищення референтних значень у 3,7 разу;  $p < 0,05$ ).

Розподіл обстежених хворих на НАСП за ступенем стеатозу за NASH-тестом, виходячи з отриманих результатів (табл. 2), згідно зі шкалою Клейнера (NAFLD activity score): S0 – немає стеатозу (менше 5% гепатоцитів зі стеатозом); S1 – мінімальний стеатоз: 6–32% гепатоцитів зі стеатозом; S2 – помірний стеатоз: 33–65% гепатоцитів зі стеатозом; S3 – виражений стеатоз: 66–100% гепатоцитів зі стеатозом, наведено в табл. 2. Встановлено, що у хворих на НАСП обох груп порівняння не було встановлено S0 стадії стеатозу. S1 стадія була зареєстрована у 59,4% пацієнтів із НАСП проти 21,0% випадків НАСП із ХХН, що в останньому випадку є достовірно нижчим у 2,8 разу ( $p < 0,05$ ).

Частота S2 стадії у хворих на НАСП склала відповідно 25,0 проти та 47,2% у групі НАСП із ХХН, що є достовірно вищим у 1,9 разу ( $p < 0,05$ ) у групі з коморбідною ХХН. Частота S3 стадії у хворих на НАСП склала відповідно 15,6 та 31,8%, що є достовірно вищим у 2,1 разу ( $p < 0,05$ ) у групі з коморбідною ХХН. Таким чином, коморбідність з ХХН сприяла достовірному зростанню частоти реєстрації випадків S2 та S3 у хворих на НАСП ( $p < 0,05$ ).



**Таблиця 3.** Розподіл обстежених хворих на неалкогольний стеатогепатит за ступенем стеатозу печінки (за показником біохімічного стеатотесту) залежно від наявності коморбідної ХХН ( $M \pm m$ )

Ступінь стеатозу печінки	Група обстежених хворих			
	НАСГ (n = 52)		НАСГ, ХХН (n = 160)	
	n	%	n	%
S0	0	0	0	0
S1	29	55,8	25	15,6*
S2	17	32,7	93	58,1*
S3	6	11,5	42	26,3*

Примітка. \*Різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 4.** Результати ультрасонографічного дослідження печінки хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит залежно від наявності коморбідної ХХН ( $M \pm m$ )

Показник	ПЗО (n = 30)	Група обстежених хворих			
		НАСП (n = 32)	НАСП, ХХН (n = 110)	НАСГ (n = 52)	НАСГ, ХХН (n = 160)
Розмір правої частки печінки, мм	117,1 $\pm$ 2,3	162,5 $\pm$ 1,1*	169,3 $\pm$ 1,2**	171,6 $\pm$ 1,3**	178,5 $\pm$ 1,1** $\square$
Розмір лівої частки печінки, мм	76,2 $\pm$ 1,2	103,5 $\pm$ 1,2*	108,3 $\pm$ 1,1**	110,1 $\pm$ 1,2**	118,3 $\pm$ 1,3** $\square$
GPI, у.о.	1,13 $\pm$ 0,07	1,83 $\pm$ 0,01*	2,55 $\pm$ 0,01**	1,97 $\pm$ 0,01**	2,81 $\pm$ 0,01** $\square$

У хворих на НАСГ обох груп порівняння не було встановлено S0 стадії стеатозу. S1 стадія була зареєстрована у 55,8% пацієнтів з НАСП проти 15,6% випадків НАСГ із ХХН, що в останньому випадку є достовірно нижчим у 3,7 разу ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Частота S2 стадії у хворих на НАСГ склала відповідно 32,7 проти 58,1% у групі НАСГ із ХХН, що є достовірно вищим у 1,8 разу ( $p < 0,05$ ) у групі з коморбідною ХХН. Частота S3 стадії у хворих на НАСГ склала відповідно 11,5 та 26,3%, що є достовірно вищим у 2,4 разу ( $p < 0,05$ ) у групі з коморбідною ХХН. Таким чином, коморбідність з ХХН сприяла достовірному зростанню частоти реєстрації випадків S2 та S3 у хворих на НАСГ ( $p < 0,05$ ).

При проведенні ультрасонографії (УСГ) печінки в обстежених хворих виявило достовірний ступінь гепатомегалії, середньозернисту трансформацію та ущільнення (мозаїчну гіперехогенність, «строкатість» паренхіми) печінки внаслідок її жирової інфільтрації (ступінь дорсального згасання ехосигналу) та запалення. При порівнянні розмірів печінки, отриманих шляхом УСГ-дослідження у хворих на НАСП із ХХН ступінь гепатомегалії був вищий у порівнянні з показниками у хворих на НАСП (табл. 4): перевищення нормальних розмірів правої частки у 1,4 разу проти збільшення у 1,3 разу ( $p < 0,05$ ) при НАСП; збільшення розмірів лівої частки у 1,4 разу проти збільшення у 1,3 разу ( $p < 0,05$ ) при НАСП без коморбідності. Водночас GPI за коморбідності з ХХН при НАСП зростає ще істотніше: у 2,3 разу проти 1,6 разу при НАСП без коморбідності ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників гепатомегалії у хворих на НАСГ із ХХН у порівнянні з показниками у хворих на НАСГ без коморбідності також вказує на істотні зміни: перевищення нормальних розмірів правої частки відповідно у 1,6 разу проти збільшення у 1,5 разу ( $p < 0,05$ ) при НАСГ; збільшення розмірів лівої частки у 1,7 разу проти збільшення у 1,5 разу ( $p < 0,05$ ) при НАСГ без коморбідності. Показник GPI за коморбідності з ХХН при НАСГ зростає ще істотніше: у 2,5 разу проти 1,7 разу при НАСГ без коморбідності ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4).

Підвищення GPI асоційовано з кількістю накопичених ліпідів у паренхімі органа, про що свідчить наявність прямої статистично достовірної сильної кореляції між ступенем стеатозу (за даними стеатотесту) та GPI ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,001$ ). Кореляційної взаємозалежності між GPI та клініко-лабораторними показниками у ПЗО не було виявлено ( $p > 0,05$ ). Однак у пацієнтів із НАСП та НАСГ на тлі ожиріння зміни ехогенності печінки, зумовлені наявністю неалкогольного стеатозу, різною мірою були асоційовані з антропометричними та лабораторними показниками. Прямий статистично достовірний зв'язок різної сили встановлений між GPI та індексом маси тіла (ІМТ) ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,001$ ), обводом талії та обводом стегон (ОТ/ОС) ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,001$ ), АЛТ ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), ЛФ ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ), ГГТ ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ), вмістом тригліцеридів (ТГ) 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 встановлений між ГРІ та 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 ТГ 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 із зростанням діагностичної цінності. Це є свідченням того, що підвищення ехогенності паренхіми печінки є чутливим маркером УЗ сигналу для детекції зростання ступеня стеатозу.

Проаналізовано 60 біоптатів печінки, взятих шляхом прицільної чи пункційної біопсії, у хворих на НАСГ: 30 біоптатів печінки хворих на НАСГ на тлі ожиріння I ступеня, 30 біоптатів печінки хворих на НАСГ на тлі ожиріння I ступеня із ХХН I–III стадії. Морфологічний аналіз біоптатів печінки пацієнтів з НАСГ наведений у табл. 5. Як показують отримані дані, у хворих на НАСГ мінімальний ступінь стеатозу печінки встановлено у 46,7% випадків, що у 15,3 разу більше, ніж у хворих на НАСГ із ХХН (3,3%) ( $p < 0,05$ ); помірний ступінь стеатозу виявлений у 36,6% (проти 60,0% за коморбідної ХХН, що у 1,7 разу нижче;  $p < 0,05$ ), високий – у 16,7% випадків (проти 36,7% за ХХН, що у 2,3 разу нижче;  $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать про переважання площі гепатоцитів, уражених стеатозом, у хворих за коморбідного перебігу НАСГ та ХХН I–III стадії.

За переважною локалізацією стеатозу в ділянках печінкової часточки у хворих на НАСГ у 80,0% стеатоз локалізувався централобулярно, тобто у зоні 3, локалізація жиру у зоні 1 не була встановлена, а панацинарний стеатоз спостерігали у 20,0% хворих, у групі хворих на НАСГ із ХХН дане співвідношення склало: 40,0; 10,0 та 50,0% (табл. 5), що істотно відрізнялося від показників у групі порівняння. У всіх випадках переважав макровезикулярний тип стеатозу печінки (100,0%). Наявність мікровезикулярного та

змішаного стеатозу печінки спостерігали у 60,0% хворих на НАСГ і значно частіше (83,3% – у 1,4 разу;  $p < 0,05$ ) у хворих на НАСГ із ХХН.

Гідропічна, балонна та гіаліново-краплинна дистрофія у хворих на НАСГ не була встановлена у 0% випадків, у 60,0% виявили дистрофію 1 ступеня і у 40,0% – дистрофію 2 ступеня. У хворих на НАСГ із ХХН дистрофію 1 ступеня встановили у 23,3%, 2 ступеня – у 76,7% ( $p < 0,05$ ). Ацидофільні тільця в гепатоцитах були виявлені у 16,7% хворих на НАСГ і дещо частіше (23,3%) у хворих на НАСГ із ХХН (у 1,4 разу;  $p < 0,05$ ). Також у хворих другої групи частіше виявляли пігментовані макрофаги: у 20,0% випадків проти 40,0% у хворих першої групи (у 2,0 разу;  $p < 0,05$ ). Гігантські мітохондрії в гепатоцитах, які свідчать про напруження енергетичного обміну в клітині, було виявлено у 10,0% хворих першої та 26,7% випадків другої групи спостереження (частіше у 2,6 разу;  $p < 0,05$ ). Із значно більшою частотою було встановлено наявність гіалінових тілець Меллорі у гепатоцитах хворих другої групи – 16,7% випадків проти 6,7% у першій групі (у 2,7 разу;  $p < 0,05$ ). Переважала також частота виявлення гепатоцитів із глікогенозисованими ядрами у хворих другої групи: 50,0 проти 20,0% (у 2,5 разу;  $p < 0,05$ ) (див. табл. 5).

Гістологічний індекс запалення також переважав у хворих на НАСГ із ХХН. Так, інтенсивність часточкового запалення (центролобулярних некрозів) за кількістю вогнищ інфільтрації у полі зору в першій групі склало: мінімальний ступінь – у 53,3% випадків, помірний – у 36,7%, високий – у 10,0%. У хворих другої групи дане співвідношення склало: 6,7; 56,7; 43,3% (перевищення відповідно у 7,5; 1,6 та 4,3 разу;  $p < 0,05$ ). За частотою виявлення мікрогранульом у біоптатах також переважали показники у пацієнтів другої групи: відповідно 66,7 проти 40,0% у першій групі (у 1,7 разу;  $p < 0,05$ ). Наявність великих ліпогранульом була встановлена у 36,7% хворих першої групи та 56,7% хворих другої групи (у 1,6 разу;  $p < 0,05$ ). Водночас, у 66,7% хворих другої групи, поряд із централобулярними некрозами, було встановлено порталний тип запалення, що істотно (у 2,2 разу;  $p < 0,05$ ) переважало частоту виявлення некрозів у порталних трактах у хворих першої групи (30,0%).

Проведений аналіз фібротичних змін у печінкових біоптатах хворих на НАСГ виявив 0 стадію фіброзу у 5 хворих (16,7%), 1 стадію фіброзу, зокрема, 1А стадію (м'який перисинусоїдальний фіброз 3 зони) встановлено у 9 випадках (30,0%), 1В стадію (помірний перисинусоїдальний фіброз зони 3) виявили у 7 випадках (23,3%),

**Таблиця 5.** Частота виявлення та інтенсивність основних патогістологічних ознак стеатогепатиту (у балах) у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності ХХН (М ± m)

Морфологічний критерій	Шкала/ бали	Група обстежених хворих			
		НАСГ (n = 30)		НАСГ, ХХН (n = 30)	
		Абс.	%	Абс.	%
<i>Стеатоз гепатоцитів</i>					
Ступінь стеатозу, %:					
• < 5	0	—	0	—	0
• 6—32	1	14	46,7	1	3,3*
• 33—65	2	11	36,6	18	60,0*
• 66—100	3	5	16,7	11	36,7*
Локалізація стеатозу:					
• Зона 3	1	24	80,0	12	40,0*
• Зона 1	2	—	0	3	10,0
• Панацінарно	3	6	20,0	15	50,0*
Мікроемузікулярний стеатоз:					
• Відсутній	0	12	40,0	5	16,7
• Присутній	1	18	60,0	25	83,3
<i>Запалення</i>					
Лобулярне запалення:					
• Немає вогнищ запалення	0	—	0	—	0
• < 2 вогнищ/п. з.	1	16	53,3	2	6,7*
• 2—4 вогнища/п. з.	2	11	36,7	15	56,7*
• > 4 вогнищ/п. з.	3	3	10,0	13	43,3*
<i>Мікрогранульоми (малі агрегати макрофагів)</i>					
Відсутні	0	18	60,0	10	33,3*
Присутні	1	12	40,0	20	66,7*
<i>Великі ліпогранульоми</i>					
Відсутні	0	19	63,3	13	43,3*
Присутні	1	11	36,7	17	56,7*
<i>Запалення портальних трактів</i>					
Мінімальне	0	21	70,0	10	33,3*
Помірне, значне	1	9	30,0	20	66,7*
<i>Ураження гепатоцитів</i>					
Балонна дистрофія (гідропічна, гіаліново-краплинна):					
• Відсутня	0	—	0	—	0
• Поодинокі клітини з дистрофією	1	18	60,0	7	23,3*
• Множинні клітини з дистрофією	2	12	40,0	23	76,7*
Ацидофільні тільця:					
• Відсутні/поодинокі	0	25	83,3	23	76,7
• Множинні	1	5	16,7	6	23,3
Пігментовані макрофаги:					
• Відсутні/поодинокі	0	24	80,0	18	60,0*
• Множинні	1	6	20,0	12	40,0*
Клітини з мегамітохондріями:					
• Відсутні /поодинокі	0	27	90,0	22	73,3*
• Множинні	1	3	10,0	8	26,7*
Тільця Меллорі:					
• Відсутні/поодинокі	0	28	93,3	25	83,3
• Множинні	1	2	6,7	5	16,7
Глікогенізовані ядра:					
• Відсутні/поодинокі	0	24	80,0	15	50,0*
• Множинні	1	6	20,0	15	50,0*
<i>Фіброз печінки (стадія)</i>					
Відсутній	0	5	16,7	1	3,3*
Перисинусоїдальний/перипортальний	1	18	60	15	50
М'який зони 3, перисинусоїдальний	1А	9	30,0	2	6,7*
Помірний зони 3, перисинусоїдальний	1В	7	23,3	10	33,3*
Портальний/перипортальний	1С	2	6,7	3	10,0
Перисинусоїдальний, портальний	2	6	20,0	11	36,7*
Септальний, мостоподібний	3	1	3,3	3	10,0*
Цироз	4	—	0	—	0

Примітка. \*Різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p &lt; 0,05).



1С стадію (портальний фіброз) був зареєстрований у 2 хворих (6,7%). 2 стадію фіброзу (комбінація перисинусоїдального з портальним фіброзом) встановлено у 6 випадках (20,0%) і в 1 випадку (3,3%) — 3 стадію фіброзу печінки (мостоподібні септи). У хворих на НАСГ із ХХН було встановлено 1 випадок 0 стадії фіброзу (3,3%), натомість переважав фіброз 1В (33,3%), 2 (36,7%) та 3 стадій (10,0%), циротичної перебудови печінкової тканини (4 стадія) встановлено не було (див. табл. 5).

### Висновки

1. Коморбідний перебіг НАСГ із ХХН характеризується вищим ступенем стеатозу печінки (ГРІ у 1,3 разу вищий у порівнянні з групою хворих на НАСГ;  $p < 0,05$ ) та вищим діагностичним порогом значень гепаторенального індексу, який у сильному взаємозв'язку корелює із ступенем стеатозу печінки, визначеним за стеатотестом ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,001$ ).

2. У хворих на НАСП та НАСГ без коморбідної патології встановлено істотний ступінь стеатозу печінки, причому при НАСГ він перевищує

референтні значення у 3,3 разу ( $p < 0,05$ ), а при НАСП — у 1,8 разу ( $p < 0,05$ ). За коморбідності з ХХН у хворих на НАСП індекс стеатозу печінки був у 3,5 разу ( $p < 0,05$ ), а у хворих на НАСГ — у 4,6 разу вищий ( $p < 0,05$ ) від референтних значень ( $p < 0,05$ ).

3. За коморбідності ожиріння та неалкогольного стеатогепатиту із ХХН зростають ступінь стеатозу (площа гепатоцитів, уражених жировою дистрофією), ступінь балонної, гіаліново-краплинної дистрофії, дистрофічні зміни із центрлобулярної зони (3) заглиблюються в середину часточки з розвитком панацінарного ураження та залученням зони 1. Перебіг НАСГ із ХХН характеризується достовірно вищою частотою виникнення та гістологічної активності, що призводить до прогресування фібротичних змін у печінці F2—F3.

**Перспективи подальших досліджень** у цьому напрямі полягають у розробці способів профілактики та корекції встановлених змін у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з коморбідними ожирінням та ХХН.

**Конфлікт інтересів немає. Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження — О.С. Хухліна, А.А. Антонів; обстеження хворих — А.А. Антонів; статистична обробка — О.С. Хухліна, А.А. Антонів; написання та редагування статті — О.С. Хухліна, А.А. Антонів.

### Список літератури

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Сытник К.А. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 3 (71). — С. 103—109.
2. Колесник М.О., Голубчиков М.В., Сайдакова Н.О. та ін. Класифікація хвороб сечової системи та ведення регіональних та національного реєстрів хворих з хронічною хворобою нирок: Метод. рекомендації МОЗ України, АМН України, Укр. центр наукової мед. інформації і патентно-ліцензійної роботи. — К., 2006. — 24 с.
3. Baumgarten M., Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation // American Family Physician. — 2011. — Vol. 84 (10). — P. 1138—1148.
4. 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.
5. 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. — N 107. — P. 811—826.
6. 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.
7. Eckardt K.U., Coresh J., Devuyst O. et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden // Lancet. — 2013. — N 382. — P. 158—169.
8. Farrell G.C., van Rooyen D., Gan L., Chitturi S. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications // Gut. Liver. — 2012. — Vol. 6 (2). — P. 149—171.
9. Festi D., Schiumerini R., Scialoi 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.
10. 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. — N 43. — P. 617—649.
11. Kim D., Kim W.R., Kim H.J., Therneau T.M. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States // Hepatology. — 2013. — Vol. 57. — P. 1357—1365.
12. Lichtinghagen R., Pietsch D., Bantel H. et al. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: natural values, influence factors and proposed cut-off values // J. Hepatol. — 2013. — Vol. 59 (2). — P. 236—242.
13. 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.
14. Pagadala M.R., Mc Cullough A.J. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis // Clin. Liver Dis. — 2012. — Vol. 16 (3). — P. 487—504.
15. 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.

**А.С. Хухлина, А.А. Антонив**

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

## Ультрасонографические и патоморфологические маркеры стеатоза печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от наличия коморбидной хронической болезни почек (хронический пиелонефрит) и ожирения

**Цель работы** — установить особенности ультрасонографических и патоморфологических изменений паренхимы печени у больных с неалкогольным стеатозом печени (НАСП) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в зависимости от наличия коморбидной хронической болезни почек (ХБП) и ожирения.

**Материалы и методы.** Обследованы 384 больные неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), из которых 84 имели ожирение I степени и составили первую группу, которую разделили на две подгруппы: 32 больных с НАСП и 52 больных с НАСГ; 270 больных НАЖБП с коморбидным ожирением I степени и ХБП I—III стадии (2 группа), в том числе 110 больных с НАСП и 160 больных с НАСГ. В группу контроля вошли 90 больных ХБП I—III стадии с нормальной массой тела (третья группа). Средний возраст пациентов составил  $(45,8 \pm 3,81)$  года.

**Результаты и обсуждение.** Исследование показало, что при коморбидности ожирения и НАСГ с ХБП возрастают степень стеатоза (площадь гепатоцитов, пораженных жировой дистрофией), степень баллонной, гиалиново-капельной дистрофии, дистрофические изменения из центрлобулярной зоны (3) углубляются внутрь долики с развитием панацинарного поражения и вовлечением зоны 1. Течение НАСГ с ХБП характеризуется достоверно более высокой частотой возникновения и гистологической активностью, что приводит к прогрессированию фибротических изменений в печени F2—F3.

**Выводы.** Коморбидность течения НАСГ и ХБП характеризуется более высокой степенью стеатоза печени (ССП) (гепаторенальный индекс (ГРИ) в 1,3 раза выше по сравнению с группой больных с НАСГ;  $p < 0,05$ ) и повышенным диагностическим порогом значений ГРИ, который в сильной взаимосвязи коррелирует со СПП, определенной по стеатотесту ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,001$ ). У больных с НАСП и НАСГ без коморбидной патологии установлена существенную СПП, причем при НАСГ она превысила референтные значения в 3,3 раза ( $p < 0,05$ ), а при НАСП — в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). При коморбидности с ХБП у больных с НАСП СПП была в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ), а у больных с НАСГ — в 4,6 раза выше ( $p < 0,05$ ) референтных значений ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, ожирение, гепаторенальный индекс.

**O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv**

SHEE «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

## The ultrasonographic and pathomorphological markers of liver steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease depending on the presence of comorbid chronic kidney disease (chronic pyelonephritis) and obesity

**Objective** — to establish the peculiarities of ultrasonographic and pathomorphological changes of liver parenchyma in patients with non-alcoholic liver steatosis (NAS) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) depending on the presence of comorbid chronic kidney disease (CKD) and obesity

**Materials and methods.** The examinations involved 384 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), from them 84 subjects with I degree obesity (1 group) were divided into 2 subgroups: 32 patients with NAS and 52 patients with NASH. The second group consisted of 270 patients with NAFLD with comorbid I degree obesity and CKD I—III stage and included 110 patients with NAS and 160 patients with NASH. The control group consisted of 90 patients with CKD of the I—III stage with normal body weight (group 3). The mean age of patients was  $(45.8 \pm 3.81)$  years.

**Results and discussion.** The study demonstrated that the comorbidity of obesity and NASH with CKD increases the degree of steatosis (the area of hepatocytes affected by fatty liver dystrophy), the degree of ballooning degeneration, hyaline-drop dystrophy; the dystrophic changes in the centrilobular zone (3) deepen in the middle of the lobe with the development of panacinar injury and the involvement of zone 1. The course of NASH with CKD is characterized by a significantly higher incidence and intensity of clinical syndromes and the degree of biochemical and histological activity, which leads to the progression of fibrotic changes in the liver F2—F3.

**Conclusions.** The NASH and CKD comorbidity is characterized by a higher degree of liver steatosis (LSD) (hepatorenal index 1.3 times higher than in the group of patients with NASH,  $p < 0.05$ ) and the higher diagnostic threshold of values of the hepatotoxic index, which in strong interdependence correlates with the degree of steatosis of the liver, determined by Steato-test ( $r = 0.87$ ;  $p < 0.001$ ). In patients with NAS and NASH without comorbid pathology, a significant degree of LSD was found, with NASH it exceeds the reference values by 3.3 times ( $p < 0.05$ ) and with NAS — by 1.8 times ( $p < 0.05$ ). In comorbidity with CKD in patients with NAS, LSD was 3.5 times higher ( $p < 0.05$ ) and in patients with NASH — 4.6 times higher ( $p < 0.05$ ) than the reference values ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease, obesity, hepatorenal index.