

DOI: 10.26693/jmbs04.02.187

УДК 616.36-003.826:616.61-002.3]-036-008.9:577.124:[616.379-008.61:613.25

Хухліна О. С., Антонів А. А., Восвідка О. С.,
Коцюбійчук З. Я., Гайдичук В. С., Андрусяк В. С.

ІНТЕНСИВНІСТЬ МЕХАНІЗМІВ ВЗАЄМООБТЯЖЕННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

ВДЗН України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

antonivalona@ukr.net

Мета дослідження – з'ясувати інтенсивності механізмів взаємообтяження неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння залежно від її форми за наявності коморбідної хронічної хвороби нирок.

Обстежено 384 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з яких 84 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із ожирінням I ступеня (1 група), яка містила 2 підгрупи: 32 хворих на неалкогольний стеатоз та 52 хворих на неалкогольний стеатогепатит; 270 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із коморбідним ожирінням I ступеня та хронічною хворобою нирок I–III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на неалкогольний стеатоз та 160 хворих на неалкогольний стеатогепатит. Групу контролю склали 90 хворих на хронічну хворобу нирок I–III стадії із нормальною масою тіла (3 група).

Дослідження показало, що найбільш суттєвими метаболічними передумовами розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок є вірогідна постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінемія та зростання ступеня глікозилювання гемоглобіну. Причиною прогресування метаболічного синдрому на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок є ліпідний дистрес-синдром із зростанням у крові проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності, дефіцитом антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності. Провідну роль у розвитку та прогресуванні неалкогольного стеатогепатиту та розладів печінкового кровообігу справляє зростання в крові тригліцеридів.

Таким чином, розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з хронічною хворобою нирок та ожирінням супроводжується суттєвою дис- та гіперліпідемією із максимальним серед груп порівняння зростанням вмісту в крові холестеролу та проатерогенних ліпопротеїнів низької щільності, вірогідним зниженням протиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності та зростанням індексу ате-

рогенності. Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку стане розробка способів профілактики та корекції встановлених змін у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з коморбідним ожирінням та хронічною хворобою нирок.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічна хвороба нирок, ожиріння.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми взаємообтяження та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок, обґрунтування диференційованого лікування», № держ. реєстрації 0111U006303.

Вступ. Важливою проблемою внутрішньої медицини є проблема коморбідності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) з ожирінням, хронічною хворобою нирок (ХХН), яка має істотне загальномедичне та соціальне значення [1, 2]. Спектр захворювань, які входять у поняття НАЖХП, передбачає неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), стеатогепатит (НАСГ), який може супроводжуватись фіброзом печінки (ФП) та трансформуватись у цироз печінки (ЦП). Поширеність НАЖХП у популяції становить 10–33%. Поширеність НАСГ у світі становить 10% (600 млн людей) [4, 5, 8]. 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, печінковоклітинна недостатність (ПКН) (15%) чи прециротичні зміни (10%). У 7% хворих з компенсованим ЦП упродовж 10 років розвивається гепатоцелюлярна карцинома, а 50% з них потребують трансплантації печінки, або помирають внаслідок ПКН.

Провідним патогенетичним механізмом розвитку та прогресування НАЖХП на тлі ожиріння є порушення процесів утилізації глюкози з системного кровообігу інсулін чутливими органами (печінкою та

посмугованими м'язами) і, вуглеводного обміну в цілому [5, 6]. Незважаючи на те, що серед різних патологічних процесів у внутрішніх органах, які виникають на тлі ожиріння – НАЖХП є найбільш поширеним захворюванням, водночас, вірогідні критерії прогресування за коморбідної хронічної хвороби нирок, яка є визначною проблемою сьогодення, вивчені недостатньо.

Метою дослідження було з'ясування інтенсивності механізмів взаємообтяження неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі ожиріння залежно від її форми за наявності коморбідної хронічної хвороби нирок та її стадії.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 384 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з яких 84 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із ожирінням I ступеня (1 група), яка містила 2 підгрупи: 32 хворих на неалкогольний стеатоз (НАСП) та 52 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ); 270 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із коморбідним ожирінням I ступеня та хронічною хворобою нирок I–III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на неалкогольний стеатоз та 160 хворих на неалкогольний стеатогепатит. Групу контролю склали 90 хворих на хронічну хворобу нирок I–III стадії із нормальною масою тіла (3 група).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагноз НАЖХП 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 ґенезу, як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендаціями клінічних настанов ДУ "Інститут нефрології НАМН України" (2012). У дослідження були включені хворі на ХХН I–III стадії без нефротичного синдрому із хронічним ускладненим піелонефритом із латентним перебігом. 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). За ожиріння вважали ІМТ більше 30 кг/м². Ступінь компенсації

вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через дві години після навантаження глюкозою (глюкозотолерантний тест) глюкозооксидазним методом, умістом у крові інсуліну натще (DRG System) – методом ІФА, умістом у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою стандартних наборів реактивів «Danush Ltd» (м. Львів). Ступінь інсулінорезистентності (ІР) встановлювали за величиною ІМТ: маса тіла (кг) / зріст² (м), співвідношенням: обвід талії/обвід стегон; індексами ІР: співвідношення глюкози (ммоль/л) до інсуліну (мкОД/мл); індексом HOMA-IR (D. R. Matthews), який обчислювали із використанням програми HOMA Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія). Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загальних ліпідів, загального ХС, ТГ, ЛПНЩ та ЛПВЩ за допомогою діагностичних стандартних наборів фірми «Danush Ltd» (м. Львів). Рівень ЛПДНЩ у крові обчислювали через застосування математичної формули: вміст ТГ/2,2. Розраховували також індекс атерогенності (ІА) за співвідношенням вмісту загального ХС/ЛПВЩ.

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 (М) ± стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квартилів (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). Для прогнозування перебігу НАСГ та ХХН, визначення діагностичної значущості показників використовували ROC-аналіз з 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 дослідження та їх обговорення.

Дослідження ліпідного спектру крові у пацієнтів з НАСП показало ряд подібних змін (табл. 1), однак які відрізнялися за ступенем вірогідності залежно від наявності супровідної ХХН.

Так, за показниками концентрації у крові загальних ліпідів у пацієнтів на НАСП та ожиріння встановлено істотне перевищення норми загальних ліпідів та загального ХС крові – у 1,3 рази ($p < 0,05$), а у групі хворих на НАСП із ХХН – відповідно у 1,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Вміст у крові ТГ вказує також на їх вірогідне зростання у хворих на НАСП – у 1,5 рази, у хворих на НАСП із ХХН – істотніше (у 2,0 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО. Тобто, вміст у крові ТГ за коморбідного перебігу НАСП із ХХН був вірогідно вищий, ніж у хворих на НАСП без ХХН.

Дослідження концентрації в крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів вказує на ряд вірогідних змін: концентрація ЛПНЩ у пацієнтів з НАСП була вірогідно вищою від показника у контролі в 1,3 рази ($p < 0,05$), а у пацієнтів з НАСП із ХХН встановлено вірогідне зростання ЛПНЩ у 1,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Концентрація у крові ХС антиатерогенних ліпопротеїнів – ХС ЛПВЩ у пацієнтів обох

груп спостереження була вірогідно нижчою у порівнянні з контролем (табл. 1): у хворих на НАСП – у 1,4 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСП із ХХН – у 1,5 рази ($p < 0,05$).

Як видно з отриманих результатів дослідження, максимальне пригнічення синтезу ХС ЛПВЩ спостерігалось у пацієнтів з НАСП та ХХН, що свідчить про мінімальний рівень захисту ендотелію судин від агресії вільними радикалами та атерогенними фракціями ліпопротеїнів крові. Наслідком зазначених змін стало істотне зростання індексу атерогенності у хворих обох груп спостереження: відповідно у 2,1 рази та 2,6 рази ($p < 0,05$) (табл. 1) із максимальними змінами показника у хворих на НАСП, ХХН та ожиріння, що вказує на наявність істотних факторів ризику прогресування атеросклерозу на тлі зазначеної гіпер- та дисліпідемії при ХХН на тлі ожиріння, а з іншого – на сприятливу патогенетичну ситуацію щодо прогресування НАСП. По суті, при НАСП нами встановлений ліпідний дистрес-синдром, який істотно прогресує за коморбідності з ХХН.

Аналіз показників ліпідного спектру крові у пацієнтів з НАСГ (табл. 1) вказують на вищу інтенсивність ліпідного дистрес-синдрому у порівнянні з попередніми групами хворих, особливо за наявності супровідної ХХН. Так, вміст у крові загальних ліпідів у пацієнтів з НАСГ та ожиріння та загального ХС крові перевищив референтні значення у 1,4 рази ($p < 0,05$), а у групі хворих на НАСГ із ХХН – відповідно у 1,5 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Вміст у крові загального ХС та ТГ вказує також на їх вірогідне зростання у хворих на НАСГ – відповідно у 1,4 та 1,9 рази, у хворих на НАСГ із ХХН –

Таблиця 1 – Показники ліпідного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатоз та стеатогепатит, ожиріння залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок та за ізольованого перебігу ХХН ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, $n = 30$	Групи обстежених хворих				
		НАСП	НАСП, ХХН	НАСГ	НАСГ, ХХН	ХХН
Заг. ліпіди, ммоль/л	$5,85 \pm 0,11$	$7,45 \pm 0,14^*$	$8,13 \pm 0,12^{*/**}$	$7,97 \pm 0,11^{*/**}$	$8,89 \pm 0,10^{*/**}/\#$	$6,59 \pm 0,20^{*/**}/\#\#$
Заг. ХС, ммоль/л	$4,72 \pm 0,10$	$6,08 \pm 0,11^*$	$6,61 \pm 0,09^{*/**}$	$6,37 \pm 0,11^{*/**}$	$6,93 \pm 0,14^{*/**}/\#$	$5,48 \pm 0,12^{*/**}/\#\#$
ТГ, ммоль/л	$1,47 \pm 0,03$	$2,27 \pm 0,01^*$	$2,94 \pm 0,01^{*/**}$	$2,73 \pm 0,03^{*/**}$	$3,19 \pm 0,02^{*/**}/\#$	$1,96 \pm 0,03^{*/**}/\#\#$
ЛПНЩ, ммоль/л	$2,59 \pm 0,02$	$3,35 \pm 0,03^*$	$4,29 \pm 0,02^{*/**}$	$3,68 \pm 0,05^{*/**}$	$4,57 \pm 0,02^{*/**}/\#$	$2,97 \pm 0,03^{*/**}/\#\#$
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,29 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,01^*$	$0,85 \pm 0,01^{*/**}$	$0,79 \pm 0,01^{*/**}$	$0,72 \pm 0,01^{*/**}/\#$	$1,03 \pm 0,02^{*/**}/\#\#$
ІА	$2,65 \pm 0,02$	$5,54 \pm 0,03^*$	$6,78 \pm 0,04^{*/**}$	$7,06 \pm 0,05^{*/**}$	$8,63 \pm 0,03^{*/**}/\#$	$4,32 \pm 0,03^{*/**}/\#\#$

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ($p < 0,05$); *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП з ХХН ($p < 0,05$); ## – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХХН ($p < 0,05$).

істотніше (у 1,5 та 2,2 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО. Тобто, вміст у крові ХС та ТГ за коморбідного перебігу НАСГ із ХХН був вірогідно вищий, ніж у хворих на НАСГ без ХХН.

Дослідження вмісту в крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів вказує на зростання вмісту фракції ХС ЛПНЩ у пацієнтів з НАСГ у 1,4 рази ($p < 0,05$), а у пацієнтів з НАСГ із ХХН у 1,8 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Концентрація у крові ХС ЛПВЩ у пацієнтів обох груп спостереження була вірогідно нижчою у порівнянні з контролем (табл. 1): у хворих на НАСГ – у 1,6 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСГ із ХХН – у 1,8 рази ($p < 0,05$), тобто максимально. Унаслідок цього було зареєстровано істотне зростання індексу атерогенності у хворих обох груп спостереження: відповідно у 2,7 рази та 3,3 рази ($p < 0,05$) (табл. 1) із максимальним зростанням показника у хворих на НАСГ, ХХН та ожиріння. При прогресуванні НАСП у НАСГ нами встановлено зростання інтенсивності ліпідного дистрес-синдрому, який істотно прогресує за ХХН.

Оцінюючи вклад ожиріння в патогенез гіпер- та дисліпідемії при НАСП здається логічним визначити також вклад коморбідної ХХН у формування ліпідного дистрес-синдрому. Дійсно, у хворих з ізольованим перебігом ХХН вміст у крові загальних ліпідів, загального ХС, ХС ЛПНЩ вірогідно перевищував показник у ПЗО у 1,2 рази ($p < 0,05$), вміст ТГ – у 1,3 рази ($p < 0,05$), вміст ХС ЛПВЩ знижувався за ізольованої ХХН у 1,3 рази, таким чином ІА перевищив показник у ПЗО у 1,6 рази ($p < 0,05$)

(табл. 1). Тому ми дійшли висновку, що коморбідна ХХН є додатковим, вірогідним, потужним чинником ризику та індукуючим фактором щодо розвитку не лише атеросклеротичного процесу в організмі, а і потенціювання ліпідного дистрес-синдрому та НАЖХП.

Дослідження гомеостазу глюкози у пацієнтів з НАСП обох груп показало тенденцію змін (табл. 2), однак які відрізнялися за ступенем вірогідності залежно від наявності супровідної ХХН. Так, за показниками концентрації у крові глюкози натще та через 2 години після навантаження глюкозою у пацієнтів на НАСП та ожиріння встановлено істотне перевищення норми відповідно на 7,5% та у 1,2 рази ($p < 0,05$), а у групі хворих на НАСП із ХХН – відповідно на 10,8 та у 1,3 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами лише при проведенні ГТТ ($p < 0,05$). Вміст у крові інсуліну вказує також на його вірогідне зростання у хворих на НАСП – у 2,2 рази, у хворих на НАСП із ХХН – істотніше (у 2,4 рази, $p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО. Тобто, вміст у крові інсуліну за коморбідного перебігу НАСП із ХХН був вірогідно вищий, ніж у хворих на НАСП без ХХН.

Дослідження концентрації в крові індексів ІР вказує на низку вірогідних змін: індекс Каро (глюкоза/інсулін) у пацієнтів з НАСП істотно знизився (у 2,0 рази, $p < 0,05$), а у пацієнтів з НАСП із ХХН встановлено вірогідне зниження індексу Каро у 2,3 рази ($p < 0,05$) без вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Індекс НОМА ІР у пацієнтів обох груп спостереження був вірогідно вищим у порівнянні з контролем (табл. 2): у хворих

Таблиця 2 – Показники гомеостазу глюкози, вмісту інсуліну та індексів ІР у хворих на неалкогольний стеатоз та стеатогепатит, ожиріння залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок та за ізольованого перебігу ХХН ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, $n = 30$	Групи обстежених хворих				
		НАСП, $n = 32$	НАСП, ХХН, $n = 110$	НАСГ, $n = 52$	НАСГ, ХХН, $n = 160$	ХХН, $n = 90$
Глюкоза натще, ммоль/л	$5,11 \pm 0,12$	$5,48 \pm 0,06^*$	$5,54 \pm 0,09^*$	$5,52 \pm 0,10^{**}$	$5,89 \pm 0,08^{**}/\#$	$5,19 \pm 0,05^{**}/\#\#$
Глюкоза ч-з 2 год., ммоль/л	$7,25 \pm 0,11$	$9,03 \pm 0,15^*$	$9,61 \pm 0,09^{**}$	$9,77 \pm 0,11^{**}$	$10,83 \pm 0,12^{**}/\#$	$7,58 \pm 0,12^{**}/\#\#$
Інсулін, мкОД/мл	$9,90 \pm 2,32$	$21,35 \pm 1,61^*$	$23,87 \pm 1,33^*$	$25,54 \pm 1,31^{**}$	$26,42 \pm 1,28^*$	$10,52 \pm 2,15^{**}/\#\#$
НОМА ІР	$1,29 \pm 0,13$	$2,77 \pm 0,10^*$	$3,09 \pm 0,07^{**}$	$3,29 \pm 0,11^{**}$	$3,45 \pm 0,09^{**}/\#$	$1,37 \pm 0,05^{**}/\#\#$
Глюкоза/інсулін	$0,52 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01^*$	$0,23 \pm 0,01^*$	$0,22 \pm 0,01^*$	$0,22 \pm 0,01^*$	$0,49 \pm 0,01^{**}/\#\#$
Hb A _{1c} , %	$5,07 \pm 0,05$	$5,34 \pm 0,06^*$	$5,42 \pm 0,05^*$	$5,69 \pm 0,10^{**}$	$5,73 \pm 0,07^{**}/\#$	$5,22 \pm 0,04^{**}/\#\#$

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ($p < 0,05$); *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП з ХХН ($p < 0,05$); ## – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХХН ($p < 0,05$).

на НАСП – у 2,1 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСП із ХХН – у 2,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю статистично значимої різниці між групами ($p < 0,05$).

У відповідь на наявність синдрому ІР та зростання його ступеня із приєднанням до НАСП ХХН, істотно знизився показник чутливості периферичних тканин до інсуліну – S: відповідно у 2,2 та 2,4 рази у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$) із наявністю статистично значимої різниці між групами ($p < 0,05$). Наслідком латентної хронічної постпрандіальної гіперглікемії стало зростання вмісту в крові глікозильованого гемоглобіну у цих групах спостереження ($p < 0,05$) (табл. 1). Отримані дані вказують на наявність істотних факторів ризику прогресування дисметаболических змін у гепатоцитах (виснаження депо глікогену, накопичення ТГ внаслідок підвищеного катаболізму жиру у вісцеральних жирових депо) на тлі встановленої постпрандіальної гіперглікемії, гіперінсулінемії внаслідок наростаючого ступеня ІР у хворих на НАСП і прогресування зазначених розладів за приєднання ХХН на тлі ожиріння, і також на сприятливу патогенетичну ситуацію щодо прогресування НАСП. По суті, у хворих на ожиріння та НАСП нами встановлений істотний рівень ІР, який прогресує за коморбідності з ХХН.

Результати показників глікемії, інсулінемії та індексів ІР у хворих на НАСГ з ізольованим та коморбідним перебігом з ХХН та ожирінням наведені у таблиці 1. Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих на НАСГ та НАСГ із ХХН встановлено незначне вірогідне підвищення рівня натще серцевої глікемії відповідно на 10,4% та 17,8% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю, у той час, як у хворих на ізольовану ХХН зміни показни-

ків глікемії були невірогідні (табл. 1). Аналіз показників постпрандіальної глікемії, отриманої при проведенні ГТТ, у хворих зазначених груп показав також зростання вмісту глюкози через 120 хв після навантаження – відповідно у 1,3 та 1,4 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками у групі ПЗО, у той час як у групі хворих на ХХН зміни були невірогідні ($p > 0,05$). Дослідження вмісту інсуліну в крові натщесерце виявило вірогідну гіперінсулінемію, яка у хворих на НАСГ перевищувала показник у групі ПЗО в 2,6 рази, у хворих на НАСГ із ХХН вміст інсуліну натще перевищував норму в 2,7 ($p < 0,05$) рази (табл. 2).

У хворих на НАСГ на тлі ожиріння та ХХН був встановлений максимально маніфестований синдром ІР (зростання показника НОМА ІР у 2,7 рази), який, ймовірно, є первинним (спадкова схильність), а можливо формується вторинно у зв'язку із ураженням печінки на тлі стеатозу та ХХН. Аналіз результатів дослідження ступеня глікозильовання гемоглобіну, як маркера тривалості епізодів гіперглікемії, показав вірогідне збільшення відносного вмісту глікозильованого гемоглобіну у цих групах спостереження (зростання відповідно на 13,8% та 14,6%, $p < 0,05$) (табл. 2), що вказує на наявність епізодів латентної гіперглікемії у даного контингенту пацієнтів. Аналіз вмісту в крові глюкози натще та при проведенні ГТТ, вмісту в крові інсуліну та рівня ІР у хворих на НАСП залежно від стадії ХХН показав вірогідне зростання вмісту в крові постпрандіальної глюкози при прогресуванні ХХН від I до II та III стадії ($p < 0,05$) (табл. 3), зростання показника НОМА ІР при прогресуванні ХХН від II до III стадії ХХН ($p < 0,05$) із відсутністю вірогідних змін при прогресуванні від I до II стадії ХХН

Таблиця 3 – Показники гомеостазу глюкози, інсуліну та ІР у хворих на неалкогольний стеатоз та стеатогепатит, ожиріння, хронічну хворобу нирок залежно від стадії ХХН ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО ($n = 30$)	Групи обстежених хворих					
		Хворі на НАСП, ХХН ($n = 110$)			Хворі на НАСГ, ХХН ($n = 160$)		
		ХХН I ст. ($n = 45$)	ХХН II ст. ($n = 36$)	ХХН III ст. ($n = 29$)	ХХН I ст. ($n = 63$)	ХХН II ст. ($n = 52$)	ХХН III ст. ($n = 45$)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,11 ± 0,12	5,50 ± 0,06*	5,54 ± 0,07*	5,58 ± 0,06*	5,85 ± 0,06*	5,89 ± 0,03*	5,93 ± 0,06*
Глюкоза ч-з 2 год., ммоль/л	7,25 ± 0,11	9,43 ± 0,05*	9,66 ± 0,06**/**	9,73 ± 0,08**/**	10,73 ± 0,09*	10,82 ± 0,11*	10,91 ± 0,05*
Інсулін, мкОД/мл	9,90 ± 2,32	22,95 ± 1,42*	23,65 ± 1,30*	23,94 ± 1,22*	26,15 ± 1,28*	26,42 ± 2,15*	26,63 ± 1,48*
НОМА ІР	1,29 ± 0,13	2,97 ± 0,03*	3,06 ± 0,07*	3,14 ± 0,05**/**	3,41 ± 0,05*	3,45 ± 0,06*	3,48 ± 0,05*
Глюкоза/інсулін	0,52 ± 0,01	0,24 ± 0,01*	0,23 ± 0,01*	0,23 ± 0,01*	0,22 ± 0,01*	0,22 ± 0,01*	0,22 ± 0,01*

Примітки: * – зміни вірогідні у порівнянні із показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** – зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів I стадії ХХН ($p < 0,05$); *** – зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів II стадії ХХН ($p < 0,05$).

($p > 0,05$). Аналіз решти показників гомеостазу глюкози у хворих на НАСП та ХХН залежно від стадії ХХН вірогідних змін не виявив ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таким чином, гомеостаз глюкози у хворих на НАСП із ХХН залежить лише від впливу коморбідного ожиріння і не залежить від стадії коморбідної ХХН.

Отримані результати свідчать про те, що у хворих на НАСП, ожиріння із ХХН із зростанням стадії ХХН ступінь ІР вірогідно зростає, що не прослідковується у хворих на НАСП.

Аналіз показників гомеостазу глюкози та інсуліну у взаємозв'язку із показниками морфофункціонального стану печінки та нирок, ліпідного гомеостазу у хворих на НАСП із ХХН (табл. 4) вказує на те, що постпрандіальна гіперглікемія та інсулінемія, а також ступінь ІР у взаємозв'язку середньої сили зростають із зростанням інтенсивності холестазу, є чинниками взаємообтяження НАСП та ожиріння в силу потенціювання цитолізу гепатоцитів та мезенхімального запалення (слабкий позитивний кореляційний зв'язок), маркерами ПКН (слабкий негативний зв'язок), сприяють розвитку стеатозу печінки (сильний кореляційний зв'язок із показниками стеато-тесту та індексу ГРІ), дисфункції нирок (слабкий-середньої сили з вмістом креатиніну крові та ШКФ), гіпер-, дисліпідемією та ІА (взаємозв'язок середньої сили), гіперлептинемією та зниженням вмісту в крові адипонектину (зв'язок середньої сили) ($p < 0,05$) (табл. 4).

Аналіз показників гомеостазу глюкози та інсуліну у взаємозалежності з показниками морфофункціонального стану та пошкодження печінки, нирок, гомеостазу ліпідів та адипокінів у хворих на НАСП із ХХН (табл. 5) вказує на те, що постпрандіальна гіперглікемія та інсулінемія, а також ступінь ІР у взаємозв'язку середньої сили зростають із зростанням інтенсивності холестазу, є чинниками взаємообтяження НАСП та ожиріння в силу встановленого взаємозв'язку з маркерами цитолізу гепатоцитів та мезенхімального запалення (середньої сили позитивний кореляційний зв'язок) [5, 9], маркерами ПКН (вміст в крові альбумінів, фібриногену) (негативний зв'язок середньої сили), сприяють розвитку стеатозу печінки (сильний кореляційний зв'язок із показниками стеато-тесту та індексу ГРІ), дисфункції нирок (середньої сили з вмістом креатиніну крові та ШКФ), гіпер-, дисліпідемією та ІА (сильний кореляційний взаємозв'язок), гіперлептинемією та зниженням вмісту в крові адипонектину (зв'язок середньої сили) ($p < 0,05$) (табл. 5).

Водночас, нами встановлено сильний прямий взаємозв'язок між зростанням вмісту ХС, ТГ, ІА та вмісту лептину із гіперінсулінемією, індексами ІР (НОМА ІР, Каро) ($p < 0,05$), що доводить роль гіперглікемії та ІР у розвитку ліпідного дистрес-синдрому та їх спільне потенціювання периферичної тканинної ІР у патогенезі НАСП на тлі ожиріння. Слід зазначити, що ступінь встановлених кореляційних зв'язків у хворих на НАСП із ожирінням та

Таблиця 4 – Матриця кореляційних зв'язків морфо-функціональних показників печінки, нирок, вмісту в крові ліпідів, адипокінів із показниками гомеостазу глюкози та вмістом у крові інсуліну у хворих на НАСП та ХХН, ожиріння (r, p)

Показник	Глюкоза натще	Глюк. п.п.	Інсулін	Індекс Каро	НОМА ІР	HbA _{1c}
Білірубін	0,31*	0,35*	0,28	-0,29	0,35*	0,30*
АлАТ	0,34*	0,38*	0,35*	-0,32*	0,43*	0,33*
АсАТ	0,32*	0,35*	0,31*	-0,30*	0,42*	0,29
ГГТ	0,42*	0,45*	0,43*	-0,31*	0,53*	0,33*
ЛФ	0,40*	0,42*	0,41*	-0,35*	0,59*	0,32*
Тимол. проба	0,34*	0,39*	0,37*	-0,31	0,45*	0,35*
Фібриноген	-0,37*	-0,39*	-0,30*	0,32	-0,44*	-0,33*
Альбуміни	-0,35*	-0,38*	-0,33*	0,32*	-0,45*	-0,36*
Креатинін крові	0,43*	0,45*	0,35*	-0,32*	0,43*	0,27*
ШКФ	-0,32*	-0,37*	-0,32*	0,34*	-0,41*	-0,27
Steato-test	0,73*	0,78*	0,75*	-0,69*	0,78*	0,31*
ГРІ	0,72*	0,75*	0,69*	-0,65*	0,74*	0,33*
ХС	0,53*	0,58*	0,59*	-0,52*	0,65*	0,56*
ТГ	0,58*	0,64*	0,75*	-0,61*	0,78*	0,58*
ІА	0,54*	0,58*	0,55*	-0,53*	0,63*	0,55*
Лептин	0,57*	0,61*	0,72*	-0,60*	0,75*	0,56*
Адипонектин	-0,45*	-0,49*	-0,54*	0,52*	-0,67*	-0,46

Таблиця 5 – Матриця кореляційних зв'язків морфо-функціональних показників печінки, нирок, вмісту в крові ліпідів, адипокінів із показниками гомеостазу глюкози у хворих на НАСГ та ХХН, ожиріння (r, p)

Показник	Глюкоза натще	Глюк. п.п.	Інсулін	Індекс Каро	НОМА IR	HbA _{1c}
Білірубін	0,39*	0,43*	0,36*	-0,31*	0,42*	0,36*
АлАТ	0,45*	0,49*	0,47*	-0,36*	0,53*	0,43*
АсАТ	0,43*	0,46*	0,42*	-0,33*	0,50*	0,39*
ГГТ	0,46*	0,48*	0,48*	-0,37*	0,57*	0,37*
ЛФ	0,44*	0,45*	0,43*	-0,35*	0,54*	0,36*
Тимол. проба	0,47*	0,49*	0,47*	-0,41	0,61*	0,38*
Фібриноген	-0,42*	-0,45*	-0,51*	0,46	-0,59*	-0,43*
Альбуміни	-0,58*	-0,63*	-0,59*	0,52*	-0,65*	-0,51*
Креатинін крові	0,46*	0,47*	0,35*	-0,32*	0,53*	0,37*
ШКФ	-0,45*	-0,47*	-0,36*	0,35*	-0,55*	-0,39
Steato-test	0,76*	0,79*	0,77*	-0,70*	0,79*	0,56*
ТГ	0,78*	0,80*	0,76*	-0,65*	0,83*	0,64*
ІА	0,71*	0,75*	0,66*	-0,60*	0,72*	0,53*
Лептин	0,67*	0,69*	0,73*	-0,70*	0,77*	0,62*
Адип-н	-0,56*	-0,58*	-0,58*	0,53*	-0,71*	-0,49

Примітка: * – статистично значимий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).

ХХН на порядок вищий від таких, що зареєстровані нами у хворих на НАСП із ХХН [6, 7, 10].

Висновки. Найбільш суттєвими метаболічними передумовами розвитку НАЖХП на тлі ожиріння та ХХН є вірогідна постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінемія, зростання ступеня глікозилювання гемоглобіну, первинна тканинна ІР. Причиною прогресування метаболічного синдрому на тлі

НАЖХП та ХХН, є ліпідний дистрес-синдром із зростанням у крові загального ХС, проатерогенних ЛПНГ, дефіцитом антиатерогенних ЛПВЩ.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку стане розробка способів профілактики та корекції встановлених змін у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з коморбідним ожирінням та ХХН.

References

- Babak OYa, Kolesnikova EV, Sytnik KA. 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.* 2013; 3(71): 103-9. [Russian]
- Kolesnyk MO, Gholubchikov MV, Sajdakova NO. ta in. *Klasyfikacija khvorob sechovoji systemy ta vedennja rehion-aljnnykh ta nacionaljnogho rejestriv khvorykh z khronichnoju khvorobuju nyrok: Metod rekomendaciji MOZ Ukrainy, AMN Ukrainy, Ukr Centr naukovoji med informaciji i patentno-licenzijnoji roboty.* K; 2006. 24 s. [Ukrainian]
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 330-44. PMID: 23507799. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41
- Baumgarten M, Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation. *American Family Physician.* 2011; 84(10): 1138-48.
- Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, et al. NASH Clinical Research Network (CRN) Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology.* 2011; 53(3): 810-20. PMID: 21319198. PMCID: PMC3079483. DOI: 10.1002/hep.24127
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, 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: 811-26. PMID: 22488764. DOI: 10.1002/hep.25762
- Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10 (11): 666-75. PMID: 24061203. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.175
- Cohen E, Nardi Y, Krause I, Goldberg E, Milo G, Garty M, Krause I. A longitudinal assessment of the natural rate of decline in renal function with age. *J Nephrol.* 2014; 27(6): 635-41. PMID: 24643437. DOI: 10.1007/s40620-014-0077-9
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011; 43: 617-49. PMID: 21039302, DOI: 10.3109/07853890.2010.518623
- Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, Lonardo A. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol.* 2013; 59(4): 859-71. PMID: 23751754. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.044

УДК 616.36-003.826:616.61-002.3]-036-008.9:577.124:[616.379-008.61:613.25

ИНТЕНСИВНОСТЬ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМООТЯГОЩЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ**Хухлина А. С., Антонив А. А., Коцюбийчук З. Я.,
Воевидка О. С., Гайдичук В. С., Андрусак О. В.**

Резюме. Цель исследования – выявить интенсивность механизмов взаимоотношения неалкогольной жировой болезни печени на фоне ожирения в зависимости от ее формы при наличии коморбидной хронической болезни почек и ее стадии. Обследовано 384 больных с неалкогольной жировой болезнью печени из которых 84 пациента с неалкогольной жировой болезнью печени с ожирением I степени (1 группа), которая содержала 2 подгруппы: 32 больных неалкогольным стеатозом, и 52 больных неалкогольным стеатогепатитом; 270 больных с неалкогольной жировой болезнью печени с коморбидным ожирением I степени и хронической болезнью почек I-III стадии (2 группа), в том числе 110 больных неалкогольным стеатозом, и 160 больных неалкогольным стеатогепатитом. Группу контроля составили 90 больных хронической болезнью почек I-III стадии с нормальной массой тела (3 группа). Исследование показало, что наиболее существенными метаболическими предпосылками развития неалкогольной жировой болезни печени на фоне ожирения и хронической болезни почек является вероятно постпрандиальная гипергликемия, гиперинсулинемия и рост степени гликозилирования гемоглобина. Причиной прогрессирования метаболического синдрома на фоне неалкогольной жировой болезни печени и хронической болезни почек является липидный дистресс-синдром с ростом в крови проатерогенных липопротеинов низкой плотности, дефицитом антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Ведущую роль в развитии и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита и расстройств печеночного кровообращения оказывает рост в крови триглицеридов. Таким образом, развитие неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с хронической болезнью почек и ожирением сопровождается существенной дис- и гиперлипидемией с максимальным среди групп сравнения ростом содержания в крови проатерогенных липопротеинов низкой плотности, вероятным снижением проатерогенных липопротеинов высокой плотности и ростом индекса атерогенности. Перспективой дальнейших исследований в этом направлении станет разработка способов профилактики и коррекции установленных изменений у больных неалкогольной жировой болезнью печени с коморбидным ожирением и хронической болезнью почек.

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

UDC 616.36-003.826:616.61-002.3]-036-008.9:577.124:[616.379-008.61:613.25

The Intensity in Pathogenesis of Mutual Burden of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease with Obesity**Khukhlina O. S., Antoniv A. A., Voevidka O. S.,
Kotsyubiychuk Z. Ya., Gaidichuk V. S., Andrusyak O. V.**

Abstract. The purpose of the study was to find out the possible intensity in the pathogenesis of the mutual burden of non-alcoholic fatty liver disease on the background of obesity, depending on its type and the presence of a comorbid chronic kidney disease.

Material and methods. 384 patients with non-alcoholic fatty liver disease were examined: 84 of them with non-alcoholic fatty liver disease with obesity of the 1st degree (group 1), which contained 2 subgroups: 32 patients with non-alcoholic steatosis and 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis; 270 patients with non-alcoholic fatty liver disease with comorbid obesity of the 1st degree and chronic kidney disease I-III stage (group 2), including 110 patients with non-alcoholic steatosis and 160 patients with non-alcoholic steatohepatitis. The control group consisted of 90 patients with chronic kidney disease of the I-III stage with normal body weight (group 3).

Results and discussion. The study showed that the most significant metabolic changes for the development of non-alcoholic fatty liver disease on the background of obesity and chronic kidney disease are likely postprandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, increased glycated hemoglobin, and primary tissue insulin resistance. The reason for the metabolic syndrome progression on the background of non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease is lipid distress syndrome with an increase in proatherogenic lipoproteins, anti-atherogenic high-density lipoproteins. The leading role in the development and progression of steatohepatitis is the disorders of the hepatic circulation that results in an increase in blood TG.

Conclusions. The development of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic kidney disease and obesity is accompanied by a significant disorder of hyperlipidemia with the highest among the groups compared with the increase in the content of low density proatherogenic lipoproteins, the probable decrease in anti-atherogenic high-density lipoproteins and the increase in the atherogenicity index.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease, obesity.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 16.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування