

DOI: 10.26693/JMBS04.05.238

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

Хухліна О. С., Антонів А. А., Мандрик О. Є.,  
Ляхович О. Д., Косар Л. Ю.

## ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ ТА СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ КОМОРБІДНОЇ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

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

antonivalona@ukr.net

*Мета дослідження* – дослідження змін печінки у хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит залежно від 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 печінки та 160 хворих на неалкогольний стеатогепатит. Групу контролю склали 90 хворих на хронічну хворобу нирок I-III стадії із нормальною масою тіла (3 група). Середній вік пацієнтів склав  $(45,8 \pm 3,81)$  років.

Дослідження показало, за коморбідності з хронічною хворобою нирок у хворих на неалкогольний стеатоз печінки індекс стеатозу печінки був у 3,5 рази вищий, ніж у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ), у той час, як у хворих на неалкогольний стеатогепатит – у 4,6 рази вищий ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної різниці між групами ( $p < 0,05$ ). Аналіз показника NASH-test вказує на наявність у хворих на неалкогольний стеатоз із хронічною хворобою нирок ознак метаболічного синдрому із розвитком ймовірного (можливого) неалкогольного стеатогепатиту (зростання показника у 2,6 рази,  $p < 0,05$ ).

Коморбідний перебіг неалкогольного стеатогепатиту із хронічною хворобою нирок характеризується вищим ступенем стеатозу печінки - неалкогольним стеатогепатитом (гепато-ренальний індекс у 1,3 рази вищий у порівнянні з групою хворих на,  $p < 0,05$ ), та вищим діагностичним порогом значень гепаторенального індексу, який у сильній взаємозалежності корелює зі ступенем стеатозу печінки, визначеним за Steato-test ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,001$ ).

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

**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. Термін виконання 2017–2019 рр.

**Вступ.** Коморбідний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та хронічної хвороби нирок (ХХН) на тлі ожиріння досить часто останнім часом звертає на себе увагу як практичних лікарів, так і дослідників [1, 2, 4, 5, 6, 7]. Поширеність НАЖХП у популяції становить 10–33% (Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, 2011). За останні 5 років в Україні захворюваність на НАЖХП зросла на 76,6%. У 12–40% хворих на НАСП упродовж 8–13 років розвивається НАСГ із ФП. У 25% розвиваються ЦП із печінковоклітинною недостатністю (ПКН) (15%) чи прециротичні зміни (10%) (Г. Д. Фадеєнко, І. Е. Кушнір, 2018). У 7% хворих з компенсованим ЦП упродовж 10 років може розвинутих гепатоцелюлярна карцинома, а 45–50% з них потребують трансплантації печінки, або помирають внаслідок ПКН (В. Т. Івашкин, 2016; Л. Д. Лазебник, Л. А. Звенигородская, 2012). Середній вік пацієнтів становить 50 років (Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, 2011). Розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) зумовлено низкою доведених чинників: інсулінорезистентність, хронічна постпрандіальна гіперглікемія, глюкозотоксичність, глікозилювання структурних та транспортних білків, гіперліпідемія, дисліпідемія, гепатотоксичність гіполіпідемічних засобів тощо) та низкою ще не встановлених чинників, вивчення яких є дуже актуальним [8–10].

Широко впроваджуються у практику неінвазивні методи дослідження печінки: фіброеластографія печінки, ультрасонографічна (УСГ) еластографія печінки за хвилею зсуву УСГ сигналу, а також біохімічний фібротест, запатентований Т. Роупард [7]. Незважаючи на високий рівень вивчення закономірностей прогресування фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) на тлі ожиріння [5, 8], особливості змін у печінковій тканині при стеатозі та НАСГ за коморбідності з хронічною хворобою нирок (ХХН) залежно від стадії вивчені недостатньо.

**Метою дослідження** було з'ясування ймовірних змін печінки у хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок та ожиріння.

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 384 хворих на НАЖХП: з яких 84 хворих на НАЖХП із ожирінням I ступеня (1 група), яка містила 2 підгрупи: 32 хворих на неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) та 52 хворих на НАСГ; 270 хворих на НАЖХП із коморбідним ожирінням I ступеня та ХХН I-III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на НАСП та 160 хворих на НАСГ. Групу контролю склали 90 хворих на ХХН I-III стадії із нормальною масою тіла (3 група). Для визначення залежності перебігу НАЖХП від форми та стадії ХНН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, активністю НАСГ. Середній вік пацієнтів склав  $(45,8 \pm 3,81)$  років.

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 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 синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендаціями клінічних настанов ДУ "Інститут нефрології НАМН України" (2012) [2]. У дослідження були включені хворі на ХХН I-III стадії без нефротичного синдрому із хронічним ускладненим пієлонефритом у фазі стихання загострення або із латентним перебігом. Для визначення структурних змін паренхіми печінки та нирок проводили УСГ дослідження. З метою

кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням гепато-ренального індексу (ГРІ) (Webb M. et al., 2009). Для оцінки наявності та ступеня стеатозу гепатоцитів проводили біохімічний Стеато-тест, для оцінки стадії фіброзу печінки використовували Фібротест (Т. Роупардт, 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 середнє (М)  $\pm$  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. 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 порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій  $\chi^2$  максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП  $\chi^2$ ), 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.**

Обстеження хворих шляхом інтегрального Steato-тесту та виявлення його причини шляхом Ash та NASH тестів 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 рази ( $p < 0,05$ ), а при НАСП – у 1,8 рази ( $p < 0,05$ ). За коморбідності з ХХН у хворих на НАСП індекс стеатозу печінки був у 3,5 рази вищий, ніж у ПЗО ( $p < 0,05$ ), у той час, як у хворих на НАСГ – у 4,6 рази вищий ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної різниці між групами ( $p < 0,05$ ). Аналіз Ash тесту (**табл. 1**) вказує на те, що алкоголь обстежені пацієнти, які

**Таблиця 1** – Показники Steato-тесту у хворих на неалкогольний стеатоз печінки, стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідної ХХН, (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих			
		НАСП, n=32	НАСП, ХХН, n=110	НАСГ, n=52	НАСГ, ХХН, n=160
Steato-test, у.о.	0,19±0,01	0,53±0,01 *	0,67±0,01 */**	0,62±0,01 */**	0,88±0,01 */**/**/#
Ash-test, у.о.	0,12±0,01	0,11±0,01	0,09±0,01	0,14±0,01	0,11±0,01
NASH-test, у.о.	0,25±0,01	0,53±0,01 *	0,65±0,01 */**	0,78±0,01 */**	0,93±0,01 */**/**/#

**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 із ХХН (P<0,05).

були включені в дослідження, не вживали, тому алкогольна етіологія процесу була виключена. Аналіз показника NASH-test вказує на наявність у хворих на НАСП із ХХН ознак МС із розвитком ймовірного НАСГ (зростання показника у 2,6 рази, p<0,05). Водночас, у хворих на НАСГ на тлі ожиріння зареєстровано наявність вірогідного неалкогольного стеатогепатиту (показник перевищив референтні значення у 3,1 рази, p<0,05), однак, який є істотно нижчим від показника у хворих на НАСГ із ХХН (перевищення референтних значень у 3,7 рази, p<0,05).

Розподіл обстежених хворих на НАСП за ступенем стеатозу за NASH-test, виходячи з отриманих результатів, 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, наведений у табл. 3.6. Встановлено, що у хворих на НАСП обох груп порівняння не було встановлено S0 стадії стеатозу. S1 стадія була зареєстрована у 59,4% пацієнтів з НАСП проти 21,0% випадків НАСП із ХХН, що в останньому випадку є вірогідно нижчим у 2,8 рази (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 вірогідно вищим у 1,9 рази (p<0,05) у групі з коморбідною ХХН. Частота S3 стадії у хво-

рих на НАСП склала відповідно 15,6% та 31,8%, що є вірогідно вищим у 2,1 рази (p<0,05) у групі з коморбідною ХХН. Таким чином, коморбідність з ХХН сприяло зростанню частоти випадків S2 та S3 у хворих на НАСП (p<0,05).

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 вірогідно нижчим у 3,7 рази (p<0,05) (табл. 3). Частота S2 стадії у хворих на НАСГ склала відповідно 32,7% проти та 58,1% у групі НАСГ із ХХН, що є вірогідно вищим у 1,8 рази (p<0,05) у групі з коморбідною ХХН. Частота S3 стадії у хворих на НАСГ склала відповідно 11,5% та 26,3%, що є вірогідно вищим у 2,4 рази (p<0,05) у групі з коморбідною ХХН. Таким чином, коморбідність з ХХН сприяла зростанню частоти випадків S2 та S3 у хворих на НАСГ (p<0,05).

При проведенні УСГ печінки в обстежених хворих виявилось вірогідний ступінь гепатомегалії, середньозернисту трансформацію та ущільнення (мозаїчну гіперехогенність, “строкатість” паренхіми) печінки внаслідок її жирової інфільтрації (ступінь дорзального 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 рази

**Таблиця 2** – Розподіл обстежених хворих на неалкогольний стеатоз печінки за ступенем стеатозу печінки (за показником біохімічного Steato-тесту) залежно від наявності коморбідної ХХН, (M±m)

Ступінь стеатозу печінки	Групи 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 вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП (p<0,05).

**Таблиця 3** – Розподіл обстежених хворих на неалкогольний стеатогепатит за ступенем стеатозу печінки (за показником біохімічного Steato-тесту) залежно від наявності коморбідної ХХН, (M±m)

Ступінь стеатозу печінки	Групи 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 вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05).

**Таблиця 4** – Результати ультразвукографічного дослідження печінки хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит залежно від наявності коморбідної ХХН, (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих			
		НАСП, n=32	НАСП, ХХН, n=110	НАСГ, n=52	НАСГ, ХХН, n=160
Розмір правої частки печінки, мм	117,1±2,3	162,5±1,1 *	169,3±1,2 */**	171,6±1,3 */**	178,5±1,1 */**/**/#
Розмір лівої частки печінки, мм	76,2±1,2	103,5±1,2 *	108,3±1,1 */**	110,1±1,2 */**	118,3±1,3 */**/**/#
ГРІ, у.о.	1,13±0,07	1,83±0,01 *	2,55±0,01 */**	1,97 ±0,01 */**	2,81 ±0,01 */**/**/#

**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 із ХХН ( $P < 0,05$ ).

проти збільшення у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) при НАСП; збільшення розмірів лівої частки у 1,4 рази проти збільшення у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) при НАСП без ХХН. Водночас, ГРІ за коморбідності з ХХН при НАСП зростає ще істотніше: у 2,3 рази проти 1,6 рази 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 рази проти збільшення у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) при НАСГ; збільшення розмірів лівої частки у 1,7 рази проти збільшення у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) при НАСГ без коморбідності. Показник ГРІ за коморбідності з ХХН при НАСГ зростає ще істотніше: у 2,5 рази проти 1,7 рази при НАСГ без коморбідності ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

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 ( $p > 0,05$ ). Однак, у пацієнтів із НАСП та НАСГ на тлі ожиріння зміни ехогенності печінки, зумовлені наявністю НАСП, різною мірою були асоційовані з антропометричними та лабораторними показниками. Прямий статистично достовірний зв'язок різної сили встановлений між ГРІ та 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 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 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 діагностувалася 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 УСГ-сигналу для детекції зростання ступеня стеатозу.

**Висновок.** Таким чином, коморбідний перебіг НАСГ із ХХН характеризується вищим ступенем стеатозу печінки (гепато-ренальний індекс 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 способів профілактики та корекції встановлених змін у хворих залежно від форми неалкогольної жирової хвороби печінки за коморбідності із хронічною хворобою нирок.

## References

1. Babak OYa, Kolesnikova EV, Sytnik KA. Profilakticheskie meropriyatiya pri nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni: suschestvuet li sposob snizit risk razvitiya zabollevaniya? [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]

2. Kolesnyk MO, Gholubchikov MV, Sajdakova NO, et al. *Klasyfikacija khvorob sechovoji systemy ta vedennja rehion-alnykh ta nacionaljnogho rejestriv khvorykh z khronichnoju khvoroboju nyrok: Metod rekomendacii MOZ Ukrainy, AMN Ukrainy, Ukr Centr naukovoji med informacii i patentno-licenzijnoi roboty. K; 2006. 24 s. [Ukrainian]*
3. Baltieri L, Chaim EA, Chaim FDM, Utrini MP, Gestic MA, Cazzo E. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease features and levels of adipokines and inflammatory cytokines among morbidly obese individuals. *Arq Gastroenterol.* 2018; 55(3): 247-51. PMID: 30540086. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-62
4. Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F, Bolasco P, Brunori G, Cancarini G, et al. "Conservative Treatment of CKD" study group of the Italian Society of Nephrology. Low-protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience. *BMC Nephrol.* 2016; 17(1): 77. PMID: 27401096. PMCID: PMC4939662. doi: 10.1186/s12882-016-0280-0
5. Grander C, Grabherr F, Moschen AR, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: Cause or effect of metabolic syndrome. *Visc Med.* 2016; 32(5): 329-34. PMID: 27921044. PMCID: PMC5122994. DOI: 10.1159/000448940
6. Gray SP, Di Marco E, Okabe J, Szyndralewicz C, Heitz F, Montezano AC, et al. NADPH oxidase 1 plays a key role in diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Circulation.* 2013; 127 (18): 1888-902. PMID: 23564668. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.132159
7. Khukhlina OS, Antoniv AA, Dudka IV, Dudka T, Mandryk O. Peculiarities of the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis against the background of the chronic kidney disease of the I-III stage with secondary arterial hypertension. *Georgian Medical News.* 2017; 9(270): 59-65. PMID: 28972485
8. Khukhlina OS, Antoniv AA, Kanovska LV, Mandryk O, Smandyk V. The effectiveness of non-alcoholic steatohepatitis correction on the background of obesity with chronic kidney disease. *Georgian Medical News.* 2018; 10(283): 76-80. PMID: 30516498
9. Khukhlina OS, Antoniv AA, Kanovska LV, et al. The intensity of the antioxidant protection system and oxidative stress factors in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the form of chronic kidney disease. *Georgian Medical News.* 2018; 3(276): 71-6.
10. Nouredin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015; 240(6): 809-20. PMID: 25873078. PMCID: PMC4818965. doi: 10.1177/1535370215579161
11. Zhang X, Lerman LO. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl Res.* 2017 May; 183: 14-25. PMID: 28025032. PMCID: PMC5393937. doi: 10.1016/j.trsl.2016.12.004
12. Zhao H, Song X, Li Z, Wang X. Risk factors associated with nonalcohol fatty liver disease and fibrosis among patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(37): e12356. PMID: 30212992. PMCID: PMC6156034.. doi: 10.1097/MD.00000000000012356

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

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ И СТЕАТОГЕПАТИТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ КОМОРБИДНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

**Хухлина О. С., Антонив А. А., Мандрик О. Є., Ляхович О. Д., Косар Л. Ю.**

**Резюме.** Цель исследования – выяснение возможных изменений печени больных неалкогольным стеатозом печени и стеатогепатитом в зависимости от наличия коморбидной хронической болезни почек и ожирения.

Обследовано 384 больных неалкогольной жировой болезнью печени: из которых 84 больных 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 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). Средний возраст пациентов составил (45,8±3,81) лет.

Исследование показало, что при коморбидности с хронической болезнью почек у больных неалкогольным стеатозом индекс стеатоза печени был в 3,5 раза выше, чем у практически здоровых людей (p <0,05), в то время как у больных неалкогольным стеатогепатитом – в 4,6 раза выше (p <0,05), с наличием достоверной разницы между группами (p <0,05). Анализ показателя NASH-test указывает на наличие у больных неалкогольным стеатозом с хронической болезнью почек признаков метаболического синдрома с развитием вероятного (возможного) неалкогольного стеатогепатита (рост показателя в 2,6 раза, p <0,05).

Таким образом, коморбидность течения неалкогольного стеатогепатита с хронической болезнью почек характеризуется высокой степенью стеатоза печени (гепаторенальный индекс в 1,3 раза выше по

сравнению с группой больных неалкогольным стеатогепатитом,  $p < 0,05$ ), и выше диагностическим порогом значений гепаторенального индекса, который значительно коррелирует со степенью стеатоза печени, определенным по Steato-test ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,001$ ).

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

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

### The Features of the Nonalcoholic Steatosis and Steatohepatitis depending on the Presence of Comorbid Chronic Kidney Disease

*Khukhlina O. S., Antoniv A. A., Mandryk O. Ie., Lyakhovich O. D., Kosar L. Yu.*

**Abstract.** *The purpose of the study was to find out the likely changes in the liver of patients with non-alcoholic liver steatosis and steatohepatitis depending on the presence of comorbid chronic kidney disease and obesity.*

*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 I degree (1 group). This group contained 2 subgroups: 32 patients with non-alcoholic steatosis and 52 patients with non-alcoholic steatohepatitis. Group 2 included 270 patients with non-alcoholic fatty liver disease with comorbid obesity of the I degree and chronic kidney disease I-III stage, 110 of them were 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). The average age of patients was  $(45.8 \pm 3.81)$  years.

*Results and discussion.* The study showed that in the case of patients with chronic kidney disease, the index of steatosis in the liver was 3.5 times higher than in the practically healthy persons ( $p < 0,05$ ), whereas in patients with NASH it was 4.6 fold higher ( $p < 0,05$ ) with the presence of a probable difference between the groups ( $p < 0,05$ ). The analysis of the NASH-test indicates that metabolic syndrome with the development of probable (possible) non-alcoholic steatohepatitis (increase in the rate of 2.6 times,  $p < 0,05$ ) in patients with non-alcoholic steatosis with chronic kidney disease.

*Conclusions.* The comorbidity of non-alcoholic steatohepatitis with chronic kidney disease was characterized by a higher degree of liver steatosis (hepatorenal index 1.3 times higher than 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 ( $r = 0.87$ ;  $p < 0,001$ ).

The prospect of further research in this direction is development of methods for prevention and correction of established changes in patients depending on the form of non-alcoholic fatty liver disease for comorbidity with chronic kidney disease.

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

*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 06.06.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування