

Ультрасонографічний профіль маніфестації неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою



А. О. Рождественська

Харківський національний медичний університет

Мета — визначити особливості ультрасонографічних показників печінки у пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та гіпертонічної хвороби (ГХ).

Матеріали та методи. Обстежено 115 хворих на НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту. До основної групи ($n = 63$) залучено пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП на тлі ГХ, до групи порівняння ($n = 52$) — пацієнтів з ізольованою НАЖХП, до контрольної групи — 20 практично здорових осіб. На підставі клініко-лабораторних даних розраховано індекси ступеня фіброзу печінки Fibrosis-4 (FIB-4) та NAFLD fibrosis score (NFS). Під час ультразвукового дослідження проведено комплексну оцінку ультрасонографічних ознак ураження печінки та суміжних органів і напівкількісну оцінку стеатозу печінки за ультразвуковим індикатором жирових змін у печінці (Ultrasound fatty liver indicator (US-FLI)).

Результати. З основних ультразвукових ознак стеатозу в усіх пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ зафіксовано статистично значуще збільшення розміру печінки, підвищення ехогенності паренхіми печінки, зміни судинного малюнка, перевантаження системи портального кровотоку. Середній результат тесту US-FLI у групі з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ становив 6 балів (95% довірчий інтервал — 5,24–6,12), що було статистично значущо більше порівняно з групою з ізольованою НАЖХП (3 бали, 95% довірчий інтервал 2,91–3,74; $p < 0,001$). Показники FIB-4 і NFS також були статистично значущо вищими у пацієнтів з НАЖХП і ГХ. Виявлено збільшення ризику фіброзу за досліджуваними шкалами у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ і значний вплив супутньої ГХ на прогресування фібротичних змін паренхіми печінки при НАЖХП.

Висновки. Супутня ГХ у пацієнтів з НАЖХП привносить девіації в ультрасонографічний профіль печінки, що маніфестує статистично значущо частішим виявленням основних ознак стеатозу, більш виразними змінами кількісних ультразвукових показників та якісними ознаками стеатозу паренхіми печінки за результатами тесту US-FLI. Результати розрахунку неінвазивних індексів фіброзу свідчать про інтенсифікацію процесів фіброзування у паренхімі печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ. Отримані дані дають підставу розглядати ГХ як тригерний чинник прогресування фібротичних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП.

Ключові слова:

неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, ультрасонографія, US-FLI, FIB-4, NFS.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою нозологією серед хронічних захворювань печінки. Згідно з даними численних досліджень, НАЖХП має глобальну поширеність — вона вражає від 17 до 46% дорослого населення у різних країнах, зумовлюючи високий ризик захворюваності та смертності, пов'язаних з печінковою дисфункцією і супутніми метаболічними захворюваннями [15].

Значну увагу приділяють вивченню питань коморбідності НАЖХП, зокрема особливостям впливу на перебіг захворювання гіпертонічної

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Рождественська
Анастасія Олександрівна**

аспірантка, асистент кафедри
внутрішньої медицини № 1

E-mail: rozhdzhestvenska.anastasiia@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
16 грудня 2020 р.

хвороби (ГХ), яку виявляють у третини дорослого населення світу. Вона супроводжує НАЖХП у 25–30 % випадках [1, 11, 12]. Згідно з даними численних досліджень, механізми розвитку НАЖХП та ГХ мають міцний двосторонній зв'язок. Підвищений артеріальний тиск у таких пацієнтів ініціює або пришвидшує розвиток фібротичних змін печінкової паренхіми та стеатозу печінки [1, 9].

Гістологічно спектр патологічних змін при НАЖХП має чітку стадійність від стеатозу з доброякісним клінічним прогнозом до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. У 30 % випадків неалкогольний стеатоз прогресує до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що суттєво погіршує прогноз пацієнтів з НАЖХП [8]. З огляду на це, одним з головних завдань під час обстеження таких хворих є своєчасна діагностика стеатозу печінки, визначення ризику прогресування захворювання до НАСГ та прогнозування тяжкості перебігу НАЖХП [6].

Важливу роль у діагностиці та прогнозуванні тяжкості перебігу НАЖХП відіграє оцінка ступеня фіброзу печінки. Золотим стандартом для підтвердження НАЖХП та визначення стадії захворювання вважають біопсію печінки [14], однак через низку суттєвих недоліків біопсії триває пошук альтернативних неінвазивних методів діагностики НАЖХП [7, 16].

Методику ультразвукового дослідження (УЗД) у режимі В-візуалізації (Brightness) визнано простим та ефективним методом виявлення характерних змін при НАЖХП – жирової інфільтрації печінки [10]. Суть дослідження полягає в реєстрації відбиття УЗ-хвиль від структур тіла, які кодуються за допомогою різної інтенсивності яскравості зображення на екрані УЗ-апарата. Серед УЗ-ознак НАЖХП найбільшу діагностичну цінність мають дифузне посилення ехогенності паренхіми печінки, зокрема порівняно з паренхімою нирок, патологічні зміни судинного малюнка та дистальне загасання ехо-сигналу [3]. Для комплексної діагностики НАЖХП та її ускладнень визначають товщину часток печінки (передньо-задній розмір), стан судинної системи печінки, жовчовивідних шляхів і селезінки. Дані досліджень свідчать про високу діагностичну точність УЗД щодо визначення НАЖХП: за умови вираженого стеатозу специфічність методу становить 89 %, чутливість – 93 % [13].

На основі УЗ-ознак розроблено додаткові неінвазивні інструменти. Так, S. Ballestri та співавт. у 2012 р. запропонували метод напівкількісної оцінки стеатозу – ультразвуковий індикатор жирових змін у печінці (Ultrasound fatty liver indicator (US-FLI)) [4, 8]. Результати тесту визначають

паралельно з рутинним УЗД: виявляють ступінь контрастності паренхіми печінки порівняно з нирками, а також визначають додаткові критерії відповідно до методики проведення тесту [5, 13, 16].

Крім методів ультразвукової візуалізації в клінічній практиці застосовують розрахункові методи визначення ризику фібротичних змін печінкової паренхіми. Відповідні тести враховують індикатори цитолітичного синдрому та порушень синтетичної функції печінки, а також вік пацієнта, антропометричні дані, маркери патологічних змін вуглеводного обміну [2, 13]. Важливе місце в комплексному обстеженні пацієнтів із НАЖХП посідають неінвазивні тести Fibrosis-4 (FIB-4) та NAFLD fibrosis score (NFS), які продемонстрували високу діагностичну точність у низці досліджень [2, 13, 17].

Мета роботи – визначити особливості ультрасонографічних показників печінки у пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби.

Матеріали та методи

Обстежено 115 хворих на НАЖХП на стадії неалкогольного стеатогепатиту – 57 чоловіків та 58 жінок віком від 38 до 59 років (М = 48,4; 95 % довірчий інтервал (ДІ) – 47,4–49,3). Відповідно до наявності супутньої ГХ пацієнтів розподілили на дві групи: до основної залучено 63 хворих на НАЖХП на тлі ГХ (32 чоловіка та 31 жінка віком від 38 до 59 років (Me = 48,4; 95 % ДІ 47,2–49,6), до групи порівняння – 52 пацієнта з ізольованим перебігом НАЖХП (25 чоловіків та 27 жінок віком від 39 до 59 років (Me = 48,3; 95 % ДІ 46,8–49,8)).

Тривалість НАЖХП у групі пацієнтів з коморбідним перебігом патології становила від 2 до 16 років (Me = 6,6; 95 % ДІ 5,81–7,32), тривалість ГХ – від 2 до 19 років (Me = 8,4; 95 % ДІ 7,34–9,48), у групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП – від 2 до 16 років (Me = 7,8; 95 % ДІ 6,70–8,84), статистично значущої різниці за давністю патології між групами не виявлено ($p = 0,086$).

Групу контролю утворили 20 практично здорових добровольців (12 жінок та 8 чоловіків віком від 38 до 56 років (Me = 47,1; 95 % ДІ 45,1–49,1)), порівнянних за віком та статтю.

Діагноз НАСГ встановлено на попередніх етапах дослідження та підтверджено лабораторно-інструментальними даними обстеження відповідно до наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах», уніфікованого клінічного протоколу первинної,

вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит», адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки», яка ґрунтується на доказах (2014), та рекомендацій EASL/EASD/EASO (2016). Діагноз ГХ також встановлено на попередніх етапах дослідження згідно з наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії», критеріями уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» та критеріями клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії (ESH/ESC, 2018).

Усім пацієнтам проведено стандартні антропометричні вимірювання за загальноприйнятими методиками: визначення маси тіла, зросту, за загальноприйнятою формулою розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Значення офісного систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску визначали аускультативним методом Короткова тонометром ВР АГ1-40 (Microlife AG, Швейцарія) у стані спокою.

Під час обстеження за допомогою стандартних спектрофотометричних та колориметричних методик визначали біохімічні показники функціональної активності печінки (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), γ -глутамілтранспептидаза (ГГТП), лужна фосфатаза (ЛФ)), ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), холестерин ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ)). Вміст холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) розраховували за методикою W. T. Friedewald (1972), коефіцієнт атерогенності (КА) — за формулою А. М. Клімова

$$КА = ЗХС - ХС ЛПВГ : ХС ЛПНГ.$$

За допомогою глюкозооксидантного методу визначали рівень глюкози в крові.

Вміст С-реактивного протеїну (С-РП) як гострофазового маркера запалення встановлювали за допомогою високочутливого методу (hs-CRP ELISA (Biomerica, США)).

На підставі отриманих клініко-лабораторних даних розраховували індекс фіброзу FIB-4 (FibroIndex-4) за формулою [16]:

$$\begin{aligned} \text{FIB-4} = & \text{Вік пацієнта (роки)} \cdot \\ & \cdot \text{Рівень АСТ (ОД/л)} \cdot \\ & \cdot \text{Рівень тромбоцитів (10}^9\text{/л)}^{-1} \cdot \\ & \cdot \text{Рівень АЛТ (ОД/л)}^{-1/2}. \end{aligned}$$

За результатами тесту хворих розподілили на три групи: пацієнтів, які мали індекс FIB-4 < 1,30 бала, віднесено до групи низького ризику фіброзу, осіб, котрі мали індекс FIB-4 від

1,30 до 3,25 бала — до групи помірного ризику, хворих з індексом FIB-4 > 3,25 бала — до групи високого ризику [2].

Також розраховували індекс фіброзу NFS (Non-alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) за формулою:

$$\begin{aligned} \text{NFS} = & -1,675 + 0,037 \cdot \text{Вік (роки)} + \\ & + 0,094 \cdot \text{Індекс маси тіла (кг/м}^2\text{)} + \\ & + 1,13 \cdot \text{Порушення толерантності до глюкози/} \\ & \text{Цукровий діабет (так — 1, ні — 0)} + \\ & + 0,99 \cdot \text{АСТ/АЛТ} - \\ & - 0,013 \cdot \text{Рівень тромбоцитів (10}^9\text{/л)} - \\ & - 0,66 \cdot \text{Рівень альбуміну (г/дл)}. \end{aligned}$$

Результати тесту NFS інтерпретували за загальноприйнятою шкалою: < -1,455 бала розцінювали як ознаку відсутності значного фіброзу, значення в інтервалі -1,455... +0,675 — як незначений результат, > +0,675 бала — як високий ризик фіброзу [16].

Для вивчення ультрасонографічних ознак ураження печінки і суміжних органів усім пацієнтам з НАЖХП проводили ультразвукове сканування у В-режимі за допомогою системи Soneus P7 (Ultrasign, Україна), напівкількісну оцінку стеатозу — за шкалою ультразвукового індикатора жирової хвороби печінки (US-FLI), з цією метою надавали бальну оцінку відповідним УЗ-ознакам НАЖХП (табл. 1).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів комп'ютерних програм Excel 2019 (Microsoft), Statistica 8.0 (StatSoft Inc.). Безперервні змінні представлено у вигляді

Таблиця 1. Шкала ультразвукового індикатора жирових змін у печінці (US-FLI)

Ознака	Бал	
«Conditio sine qua non» — посилена ехогенність печінки порівняно з кірковою речовиною нирки	Немає	0
	Легка, середня	2
	Сильна	3
Дистальне згасання ехо-сигналу	Немає	0
	Є	1
Нечіткість судин — змінена візуалізація контурів і просвіту печінкової або ворітної вени	Немає	0
	Є	1
Ускладнена візуалізація стінок жовчного міхура	Немає	0
	Є	1
Ускладнена візуалізація діафрагми	Немає	0
	Є	1
УЗ-ознаки фокального накопичення жирових структур біля стінки жовчного міхура, серпоподібної зв'язки печінки або ворітної вени	Немає	0
	Є	1

Результати: ≥ 2 бали — НАЖХП; ≥ 4 бали — НАСГ.

середнього (M) або медіани (Me) залежно від відповідності вибірки закону нормального розподілу та ДІ із заданою надійністю $\gamma = 0,95$ (95 % ДІ).

Визначення статистичної значущості відмінностей між відносними показниками у порівнюваних групах проводили за допомогою критерію χ^2 Пірсона. При визначенні взаємозв'язків між показниками у разі невідповідності закону нормального розподілу використовували непараметричний метод — визначали коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r_s), силу кореляційного зв'язку оцінювали за шкалою Чеддока.

Для визначення різниці за рівнем ознаки між двома групами використовували U-критерій Манна — Уїтні. Результати вважали статистично значущими при значенні $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За результатами клініко-лабораторного обстеження пацієнтів з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП встановлено статистично значуще підвищення як САТ, так і ДАТ в основній групі пацієнтів. За значенням ІМТ групи пацієнтів з НАЖХП статистично значущо не відрізнялися, але порівняно зі здоровими особами ІМТ в обох групах обстежених був статистично значущо вищим.

За показниками ліпідограми також виявлено суттєві розбіжності між групами: практично всі

показники в обох групах обстежених хворих статистично значущо відрізнялися від показників здорових осіб, а між групами пацієнтів з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП виявлено статистично значущі відмінності за рівнем ЗХС, ХС ЛПДНГ, ХС ЛПВГ і КА. Статистично значущої різниці за вмістом ХС ЛПНГ і ТГ не встановлено. Статистично значущу різницю між групами обстежених хворих виявлено за всіма показниками маркерів пошкодження печінки, вмістом тромбоцитів, альбуміну, глюкози та С-РП (табл. 2).

За результатами оцінки даних ехосонографії у В-режимі виявлено, що у 58 (92,06 %) пацієнтів основної групи мало місце збільшення розмірів печінки, тоді як у групі порівняння — лише у 25 (48,08 %), що статистично значущо ($p < 0,001$) менше. З основних УЗ-ознак стеатозу в усіх пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ зафіксовано підвищення ехогенності паренхіми печінки, що зумовило статистично значущу різницю порівняно з групою осіб з ізольованою НАЖХП, в якій цю ознаку виявлено у 41 (78,85 %) пацієнта. Зміни судинного малюнка також спостерігали у статистично значущо більшій кількості пацієнтів основної групи (табл. 3).

Однак не всі параметри УЗ-діагностики стеатозу печінки статистично значущо відрізнялись у двох групах з НАЖХП. Так, неоднорідність

Таблиця 2. Клініко-лабораторні характеристики обстежених пацієнтів

Показник	Контроль (n = 20)	НАЖХП (n = 52)	НАЖХП та ГХ (n = 63)
САТ, мм рт. ст.	123 (121,94—126,56)	120 (120,83—122,24)	140 (137,86—140,55)**
ДАТ, мм рт. ст.	75 (73,75—79,25)	70 (= 70,54—73,30)**	85 (82,72—86,17)**
ІМТ, кг/м ²	22,7 (22,41—23,46)	25,1 (25,38—26,56)*	26,9 (25,68—26,87)*
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	280,45 (270,26—290,64)	217,55 (219,29—233,32)*	197,00 (189,21—200,15)**
Альбумін, г/дл	4,59 (4,44—4,62)	4,40 (4,29—4,42)**	3,89 (3,85—4,00)**
ЗХС, ммоль/л	4,00 (3,76—4,24)	5,93 (5,77—6,08)*	6,78 (6,60—6,97)**
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,28 (2,25—2,65)	3,14 (2,97—3,45)*	4,11 (3,99; 4,44)*
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,50 (0,45—0,56)	0,61 (0,57—0,66)***	0,78 (0,74—0,82)**
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,17 (1,13—1,28)	1,19 (1,14—1,24)	1,01 (1,01—1,09)**
ТГ, ммоль/л	1,27 (1,16—1,38)	2,03 (1,90—2,07)*	1,90 (1,84—2,02)*
КА	2,37 (2,11—2,64)	4,12 (3,86—4,37)*	5,57 (5,27—5, 87)**
АЛТ, ОД/л	20,00 (18,77—23,92)	69,00 (65,29—70,79)*	79,00 (80,00—86,98)**
АСТ, ОД/л	16,5 (15,36—20,04)	54,00 (53,16—56,99)*	75,05 (68,13—75,17)**
Глюкоза, ммоль/л	4,52 (4,48—4,61)	5,62 (5,43—5,60)*	5,87 (5,76—5,98)**
С-РП, мг/л	2,07 (1,83—2,85)	6,55 (6,47—7,57)*	7,9 (7,96—8,75)**

Примітка. Статистично значуща різниця щодо контрольної групи: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$.

Статистично значуща різниця щодо контрольної групи: * $p < 0,001$.

У дужках наведено 95 % ДІ.

Таблиця 3. Частота якісних УЗ-показників

УЗ-ознака	НАЖХП (n = 52)	НАЖХП та ГХ (n = 63)	Значущість різниці		
			df	χ^2	p
Збільшення розмірів печінки	25 (48,08 %)	58 (92,06 %)	1	27,444	< 0,001
Неоднорідність структури паренхіми печінки	0	2 (3,17 %)	1	1,680	0,195
Підвищення ехогенності паренхіми печінки	41 (78,85 %)	63 (100 %)	1	14,737	< 0,001
Дифузне ущільнення паренхіми печінки	19 (36,54 %)	34 (53,97 %)	1	3,483	0,063
Нечіткість і/або посилення судинного малюнка	23 (44,23 %)	58 (92,06 %)	1	31,299	< 0,001
Дистальне загасання ехо-сигналу	37 (71,15 %)	42 (66,67 %)	1	0,267	0,606
Збільшення розмірів жовчного міхура	20 (38,46 %)	31 (49,20 %)	1	1,523	0,218
Потовщення стінок жовчного міхура	16 (30,77 %)	10 (15,87 %)	1	3,443	0,064
Ущільнення стінок жовчного міхура	18 (34,62 %)	9 (14,29 %)	1	6,321	0,012
Розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків	5 (9,62 %)	15 (23,81 %)	1	3,995	0,046
Ущільнення стінок жовчних протоків	5 (9,62 %)	12 (19,04 %)	1	2,012	0,157

структури паренхіми печінки виявлено лише у 2 (3,17%) пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, статистично значущих розбіжностей за кількістю пацієнтів з УЗ-ознаками дифузного ущільнення печінкової паренхіми та дистального загасання ехосигналу між двома групами хворих не виявлено.

Варта уваги відсутність статистично значущої різниці між групами за УЗ-ознаками стану жовчовивідної системи, окрім ущільнення стінок жовчного міхура та розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків. Збільшення розмірів жовчного міхура спостерігали у 31 (49,20%) пацієнта з групи коморбідного перебігу НАЖХП та 20 (38,46%) – з ізольованим перебігом захворювання без значущої різниці між групами. Відносно невелика кількість пацієнтів з груп коморбідного та ізольованого перебігу НАЖХП мали ознаки потовщення стінок жовчного міхура (відповідно 10 (15,87%) та 16 (20,77%)). Діаметр загальної жовчної протоки (холедоха) статистично значущо не відрізнявся у пацієнтів з НАЖХП незалежно від супутньої ГХ, а також від показника здорових осіб (див. табл. 3).

Визначення передньо-заднього розміру правої, лівої та хвостатої часток печінки виявило статистично значуще збільшення показників у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ порівняно з хворими з ізольованим перебігом НАЖХП ($p < 0,001$). Установлено статистично значущу різницю за товщиною часток печінки між групами хворих та здоровими особами.

Статистично значущу різницю виявлено за параметрами селезінки: довжина органа у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ була більшою, ніж у хворих групи порівняння та здорових осіб. За

шириною селезінки пацієнти основної групи статистично значущо відрізнялися від здорових осіб.

При вивченні показників портального кровотоку встановлено статистично значущу різницю за діаметром портальної та нижньої порожнистої вени між пацієнтами з ізольованою НАЖХП та здоровими особами ($p = 0,006$ та $p = 0,004$ відповідно), що свідчить про негативний вплив стеатозу печінки на систему портальної вени, а статистично значуще збільшення зазначених параметрів у пацієнтів із НАЖХП та ГХ порівняно з хворими з ізольованою НАЖХП ($p < 0,001$) – про додаткове навантаження на систему портального кровообігу за рахунок впливу супутньої артеріальної гіпертензії. Діаметри центральної печінкової та селезінкової вен були статистично значущо більше у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП порівняно зі здоровими особами (табл. 4).

Такі девіації ультрасонографічного профілю при коморбідній патології закономірно впливали на результати тесту US-FLI: у групі з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ у середньому вони становили 6 балів (95% ДІ 5,24–6,12), що було статистично значущо вище порівняно з групою з ізольованою НАЖХП (3 бали, 95% ДІ 2,91–3,74; $p < 0,001$). Таким чином, ультразвукова оцінка стану паренхіми печінки, виражена у балах тесту US-FLI, свідчила про підвищений ризик фіброзування печінкової паренхіми та, відповідно, про підсилення тяжкості перебігу НАЖХП за супутньої ГХ.

Аналіз результатів розрахунків за неінвазивними тестами прогнозування фібротичних змін паренхіми печінки виявив, що індекс фіброзу FIB-4 у хворих на НАЖХП був статистично

Таблиця 4. Кількісні УЗ-показники

Показник	Контрольна група (n = 20)	НАЖХП (n = 52)	НАЖХП та ГХ (n = 63)
Товщина правої частки, см	11,20 (10,95—11,43)	12,70 (12,46—13,19)*	14,70 (14,40—15,18)**
Товщина лівої частки, см	7,20 (6,75—7,32)	7,50 (7,53—8,27)*	9,60 (9,16—9,99)**
Товщина хвостатої частки, см	1,75 (1,67—1,78)	1,90 (1,95—2,13)*	2,40 (2,32—2,48)**
Діаметр портальної вени, см	0,90 (0,90—0,90)	0,80 (0,79—0,86)**	0,90 (0,90—0,95)*
Діаметр нижньої порожнистої вени, см	1,80 (1,80—1,80)	1,80 (1,70—1,77)**	1,80 (1,76—1,82)*
Центральна печінкова вена, см	0,50 (0,50—0,50)	0,50 (0,52—0,56)	0,50 (0,51—0,54)***
Діаметр холедоха, мм	3,00 (3,00—3,00)	3,00 (2,88—3,15)	3,00 (3,03—3,28)
Довжина селезінки, см	8,82 (8,33—9,31)	9,65 (9,53—9,98)**	10,50 (10,74—11,57)**
Ширина селезінки, см	4,10 (3,97—4,16)	3,82 (3,64—4,00)	3,50 (3,51—3,71)*
Селезінкова вена, см	0,50 (0,50—0,50)	0,50 (0,51—0,54)	0,50 (0,52—0,57)***

Примітка. Статистично значуща різниця щодо контрольної групи: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$.

Статистично значуща різниця щодо контрольної групи: * $p < 0,001$.

У дужках наведено 95% ДІ.

Таблиця 5. Результати неінвазивних тестів фіброзу печінки

Показник	Контрольна група (n = 20)	НАЖХП (n = 52)	НАЖХП та ГХ (n = 63)
FIB-4	0,59 (0,58—0,71)	1,40 (1,37—1,51)*	1,96 (1,95—2,19)**
NFS	-3,544 (-3,798... -3,384)	-2,448 (-2,541... -2,106)*	-1,619 (-1,656... -1,158)**

Примітка. Статистично значуща різниця щодо контрольної групи: * $p < 0,001$.

Статистично значуща різниця щодо контрольної групи: * $p < 0,001$.

У дужках наведено 95% ДІ.

значущо вищим за наявності супутньої ГХ ($p < 0,001$) (табл. 5). За результатами розрахунку індексу фіброзу NFS у пацієнтів із супутньою ГХ встановлено статистично значуще збільшення оцінки за шкалою. При цьому у 5 (7,9%) пацієнтів групи з коморбідним перебігом НАЖХП виявлено прогностично несприятливі позитивні значення індексу NFS, що свідчить про зростання ризику розвитку фіброзу печінки за умови підвищеного артеріального тиску.

За результатами двох неінвазивних тестів у групі з ізолюваним перебігом НАЖХП відзначено статистично значуще переважання пацієнтів з низьким ризиком фіброзу печінки, тоді як у групі з коморбідністю НАЖХП та ГХ — осіб з помірним ризиком фібротичних змін печінкової паренхіми. Високий ризик як за індексом FIB-4, так і за індексом NFS, зафіксовано лише у 3 (4,76%) пацієнтів з групи НАЖХП на тлі ГХ, однак порівняно з хворими з ізолюваною НАЖХП різниця була статистично незначущою. Інтегральний аналіз пацієнтів за групами виявив статистично значущий перерозподіл градацій ризику у бік його посилення як за індексом FIB-4, так і за індексом NFS, у пацієнтів з коморбідною патологією (табл. 6).

Аналіз взаємозв'язків між результатами тесту US-FLI та клініко-лабораторними характеристиками обстежених пацієнтів виявив кореляційну залежність ультрасонографічних ознак фіброзу печінки як у пацієнтів з коморбідним, так і з ізолюваним перебігом НАЖХП, від ІМТ ($r = 0,80$ та $r = 0,51$ відповідно, $p < 0,05$), АСТ ($r = 0,46$ і $r = 0,39$; $p < 0,05$), АЛТ ($r = 0,36$ та $r = 0,31$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,53$ і $r = 0,40$; $p < 0,05$) та С-РП ($r = 0,43$ і $r = 0,47$ відповідно, $p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що наявність супутньої ГХ у пацієнтів з НАЖХП асоціюється з інтенсифікацією пошкодження гепатоцитів та збільшенням імовірності розвитку фіброзу печінки за наявності надлишкової маси тіла.

Вивчення зв'язків між результатами тесту неінвазивної оцінки фіброзу FIB-4 та клініко-лабораторними показниками пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ виявили вплив тривалості НАЖХП ($r = 0,36$; $p < 0,05$) та ГХ ($r = 0,40$; $p < 0,05$), САТ ($r = 0,37$; $p < 0,05$), ДАТ ($r = 0,39$; $p < 0,05$), ЗХС ($r = 0,35$; $p < 0,05$), ХС ЛПНГ ($r = 0,39$; $p < 0,05$), КА ($r = 0,37$; $p < 0,05$), глікемії ($r = 0,25$; $p < 0,05$) та С-РП ($r = 0,33$; $p < 0,05$). У пацієнтів з ізолюваним перебігом НАЖХП встановлено статистично значущі

Таблиця 6. Інтерпретація результатів розрахунку індексів фіброзу печінки FIB-4 та NFS

Тест	Ризик фіброзу печінки	НАЖХП (n = 52)	НАЖХП та ГХ (n = 63)	Значущість різниці			Значущість різниці між групами
				df	χ^2	p	
FIB-4	Низький (< 1,30)	18 (34,62 %)	2 (3,18 %)	1	19,601	< 0,001	df = 2 $\chi^2 = 21,203$ p < 0,001
	Помірний (1,30—3,25)	34 (65,38 %)	58 (92,06 %)	1	12,672	< 0,001	
	Високий (> 3,25)	0 (0,00 %)	3 (4,76 %)	1	2,543	0,111	
NFS	Низький (< -1,455)	46 (88,46 %)	35 (55,55 %)	1	14,812	< 0,001	df = 2 $\chi^2 = 15,226$ p < 0,001
	Помірний (-1,455...+0,672)	6 (11,54 %)	25 (39,68 %)	1	11,460	< 0,001	
	Високий (> 0,672)	0	3 (4,76 %)	1	2,543	0,111	

кореляційні залежності індексу FIB-4 лише від анамнезу захворювання ($r = 0,29$; $p < 0,05$), рівня глюкози ($r = 0,27$; $p < 0,05$) та С-РП ($r = 0,40$; $p < 0,05$).

Аналіз виявив статистично значущі кореляції параметрів індексу фіброзу NFS у пацієнтів основної групи з тривалістю ГХ ($r = 0,26$; $p < 0,05$), САТ ($r = 0,50$; $p < 0,05$), ДАТ ($r = 0,31$; $p < 0,05$), гіпертригліцеридемією ($r = 0,58$; $p < 0,05$), АЛТ ($r = 0,33$; $p < 0,05$), АСТ ($r = 0,33$; $p < 0,05$), глюкозою ($r = 0,33$; $p < 0,05$) та С-РП ($r = 0,44$; $p < 0,05$). У пацієнтів групи порівняння кореляційні залежності виявлено між результатами NFS та віком пацієнтів ($r = 0,50$; $p < 0,05$), АЛТ ($r = 0,29$; $p < 0,05$), вмістом глюкози ($r = 0,37$; $p < 0,05$) і С-РП ($r = 0,45$; $p < 0,05$).

Таким чином, результати оцінки показників неінвазивних тестів фіброзу печінки FIB-4 й NFS та аналізу їх кореляцій з клініко-лабораторними параметрами свідчать про значний вплив супутньої ГХ на прогресування фібротичних змін паренхіми печінки при НАЖХП, що є наслідком інтенсифікації впливу окремих патофізіологічних чинників та залучення додаткових патогенетичних механізмів.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

- Бабак О.Я., Лапшина К.А., Черняк А.М. Комплексне лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: досвід застосування гепатопротекторів // Сучасна гастроентерологія. — 2018. — № 2(100). — С. 32—36.
- Динник Н.В. Неалкогольна жирова хвороба печінки: можливості неінвазивної діагностики // Практикуючий лікар. — 2015. — № 3. — С. 36—40.
- Опарин А.А., Опарин А.Г., Федченко Ю.Г., Благовещенская А.В. Ультразвуковое исследование печени в норме и патологии // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. — 2016. — № 2. — С. 43—54. doi: <https://doi.org/10.15407/internalmed2016.02.041>
- Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E. et al. Ultrasonographic fatty liver indicator detects mild steatosis and correlates with metabolic/histological parameters in various liver diseases // Metabolism. — 2017. — Vol. 72. — P. 57—65.
- Ferraioli G., Soares Monteiro L. B. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis // World journal of gastroenterology. — 2019. — Vol. 25(40). — P. 6053—6062. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6053>
- Iruzubieta P., González M., Cabezas J. et al. Diagnosis and characterization of non-alcoholic fatty liver disease // Liver Research and Clinical Management. — IntechOpen, 2018. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.72668>

7. Ismaiel A., Leucuta D.C., Popa S.L., Fagoonee S., Pellicano R., Abenavoli L., Dumitrascu D.L. Non-invasive biomarkers in predicting non-alcoholic steatohepatitis and assessing liver fibrosis: systematic review and meta-analysis // *Panminerva Medica*.— 2020.— Vol. 9. doi: <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.20.04171-3>. Epub ahead of print. PMID: 33165307.
8. Liu H.-K., Yang M.-C., Su Y.-T. et al. Novel ultrasonographic fatty liver indicator can predict hepatitis in children with non-alcoholic fatty liver disease // *Frontiers in Pediatrics*.— 2019.— Vol. 6. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00416>
9. Lonardo A., Nascimbeni F., Mantovani A. et al. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? // *Journal of Hepatology*.— Vol. 68 (2).— P. 335—352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.021>
10. Nelson S.M., Hoskins J.D., Lisanti C. et al. Ultrasound fatty liver indicator: a simple tool for differentiating steatosis from nonalcoholic steatohepatitis: validity in the average obese population // *Journal of Ultrasound in Medicine*.— 2019.— Vol. 9999.— P. 1—11. doi: <https://doi.org/10.1002/jum.15154>
11. Oikonomou D., Georgiopoulos G., Katsi, V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*.— 2018.— Vol. 30 (9).— P. 979—985. doi: <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001191>
12. Singh S., Allen A.M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs. nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.— 2015.— Vol. 13.— P. 643—654. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>.
13. Sun W., Cui H., Li N. et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study // *Hepatology Research*.— 2016.— Vol. 46 (9).— P. 862—870. doi: <https://doi.org/10.1111/hepr.12647>.
14. Tapper E. B., Lok A. S. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice // *The New England Journal of Medicine*.— 2017.— Vol. 377 (8) — P. 756—768. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1610570>
15. Vasunta R. L., Kesaniemi Y. A., Ylitalo A. S. et al. High ambulatory blood pressure values associated with non-alcoholic fatty liver in middle-aged adults // *Journal of Hypertension*.— 2015.— Vol. 30 (10).— P. 2015—2019. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283576faf>.
16. Vilar-Gomez E., Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers // *Journal of Hepatology*.— 2018.— Vol. 68 (2).— P. 305—315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.013>.
17. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*.— 2018.— Vol. 15 (1).— P. 11—20. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.

А. А. Рождественская

Харьковский национальный медицинский университет

Ультрасонографический профиль манифестации неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с гипертонической болезнью

Цель — определить особенности ультрасонографических показателей печени у пациентов с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и гипертонической болезни (ГБ).

Материалы и методы. Обследованы 115 больных с НАЖБП на стадии неалкогольного стеатогепатита. В основную группу (n = 63) вошли пациенты с коморбидным течением НАЖБП на фоне ГБ, в группу сравнения (n = 52) — пациенты с изолированной НАЖБП, в контрольную группу — 20 практически здоровых лиц. На основании клинико-лабораторных данных рассчитаны индексы фиброза печени Fibrosis-4 (FIB-4) и NAFLD fibrosis score (NFS). Во время ультразвукового исследования проведена комплексная оценка ультрасонографических признаков поражения печени и смежных органов и полуколичественная оценка стеатоза печени с ультразвуковым индикатором жировых изменений в печени (Ultrasound fatty liver indicator (US-FLI)).

Результаты. Из основных ультразвуковых признаков стеатоза у всех пациентов с НАЖБП на фоне ГБ зафиксировано статистически значимое увеличение размеров печени, повышение эхогенности паренхимы печени, изменения сосудистого рисунка, перегрузка системы портального кровотока. Средний результат теста US-FLI в группе с коморбидным течением НАЖБП и ГБ составлял 6 баллов (95 % доверительный интервал — 5,24—6,12), что было статистически значимо больше по сравнению с группой с изолированной НАЖБП (3 балла, 95 % доверительный интервал — 2,91—3,74; p < 0,001). Показатели FIB-4 и NFS также были статистически значимо выше у пациентов с НАЖБП и ГБ. Выявлено повышение риска фиброза по исследуемым шкалам у пациентов с коморбидностью НАЖБП и ГБ и значительное влияние сопутствующей ГБ на прогрессирование фибротических изменений паренхимы печени при НАЖБП.

Выводы. Сопутствующая ГБ у пациентов с НАЖБП привносит девиации в ультрасонографический профиль печени, манифестирует статистически значимо более частым выявлением основных признаков стеатоза, более выраженными изменениями количественных ультразвуковых показателей и качественными признаками стеатоза паренхимы печени по результатам теста US-FLI. Результаты расчета неинвазивных индексов фиброза свидетельствуют об интенсификации процессов фиброобразования в паренхиме печени у пациентов с НАЖБП и ГБ. Полученные данные позволяют рассматривать ГБ как триггерный фактор прогрессирования фибротических изменений печени у пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гипертоническая болезнь, ультрасонография, US-FLI, FIB-4, NFS.

A. O. Rozhdestvenska

Kharkiv National Medical University

Ultrasonographic profile of non-alcoholic fatty liver disease manifestation in patients with hypertension

Objective – to determine the features of liver ultrasonographic parameters in patients with combination of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and hypertension (HT).

Materials and methods. The investigation involved 115 patients with NAFLD at the stage of non-alcoholic steatohepatitis. The main group (n = 63) consisted of patients with comorbid NAFLD and HT, the comparison group (n = 52) included patients with isolated NAFLD, and the control group consisted of 20 apparently healthy individuals. Based on the results of clinical and laboratory tests, indices of the degree of liver fibrosis were calculated: Fibrosis-4 (FIB-4) and NAFLD fibrosis score (NFS). A comprehensive assessment of ultrasonographic signs of liver and surrounding organs damage and a semi-quantitative assessment of liver steatosis according to the Ultrasound fatty liver indicator (US-FLI) scale was performed during ultrasound examinations.

Results. Among the main ultrasound signs of steatosis, a significant liver size increase, liver parenchyma hyperechogenicity, changes in the vascular pattern, a hepatic portal system overload were found in all patients with NAFLD and HT. The average US-FLI test result in the group with comorbid NAFLD and HT was 6 points (95 % CI 5.24; 6.12). This value was significantly higher compared to the group with isolated NAFLD, where the results averaged 3 points (95 % CI 2.91; 3.74; $p < 0.001$). FIB-4 and NFS indices were also significantly higher in patients with NAFLD and HT. An increased risk of liver fibrosis was found in patients with comorbidity of NAFLD and HT. The significant effects of concomitant HT on the progression of fibrotic changes in the liver parenchyma in NAFLD have been determined.

Conclusions. Concomitant HT in patients with NAFLD introduces deviations in the ultrasonographic profile of the liver. It is manifested by a significantly more frequent detection of the main signs of steatosis, more expressive changes in quantitative ultrasound parameters and qualitative signs of liver steatosis according to the US-FLI test. The non-invasive fibrosis tests results indicate an intensification of fibrosis processes in the liver parenchyma in patients with NAFLD and HT. The obtained data allow us to consider HT as a trigger factor for the progression of liver fibrotic changes in patients with NAFLD.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, ultrasonography, US-FLI, FIB-4, NFS.