

et al. *JAMA Netw Open*. 2019. Vol. 2, No. 12. e1916769. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16769>

15. The impact of pneumococcal vaccination on bacterial and viral pneumonia in Western Australian chil-

dren: record linkage cohort study of 469,589 births (1996-2012) / P. Fathima, et al. *Clin Infect Dis*. 2017. Oct 23. Medline. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix923>

Стаття надійшла до редакції
06.11.2019



УДК 616.36-006.327-074:616.366-002.2:613.25

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.1.200403>

О.Ю. Філіппова

ДІАГНОСТИКА ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ І ХРОНІЧНИМ КАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії
(зав. – д. мед. н., проф. О.В. Курята)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Internal Medicine 2 and phthisiology
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: Filippova-dma@i.ua

Цитування: *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25, № 1. С. 65-73

Cited: *Medicni perspektivi*. 2020;25(1):65-73

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, фіброз, гістологічна діагностика

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, фиброз, гистологическая диагностика

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, obesity, fibrosis, histological diagnostics

Реферат. Діагностика прогресування фіброза печені у больних с неалкогольним стеатогепатитом в сочетании с ожирением и хроническим калькулезным холециститом. Филиппова А.Ю. Цель работы – определить диагностическую ценность лабораторных биомаркеров крови – аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, оксипролинов и протромбинового времени в сравнении с морфологическими показателями для диагностики степени выраженности фиброза печені у больних с неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) в сочетании с ожирением и хроническим калькулезным холециститом. По лабораторным и морфологическим показателям проанализированы данные 22 больних с НАСГ в сочетании с ожирением и хроническим калькулезным холециститом. Среди больних было 6 (27,2%) мужчин и 16 (72,8%) женчин. Биопсия печені проводилась интраоперационно, при выполнении хирургического лечения калькулезного холецистита. В гистологической диагностике НАСГ, а также для определения стадии фиброза печені (ФП) использовали критерии METAVIR и E. Brunt. Процессы фиброгенеза печеночной ткани оценивали в сыворотке крови по содержанию оксипролинов общего (ОПО), свободного (ОПС) и белковосвязанного (ОПБ), активности косвенных маркеров фиброза – аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), соотношения АсАТ/АлАТ и протромбинового времени (ПТВ). В качестве математического инструмента для моделирования использовали пошаговый дискриминантный анализ. Фиброз первой стадии (F1) наблюдался у 5 (22,7%) больних, вторая стадия фиброза (F2) – у 7 (31,8%), F3 стадия фиброза – у 10

(45,5%) больных. Анализ морфологического исследования биоптатов печени у обследованных больных с НАСГ указывает на то, что установленные гистологические изменения объединяют признаки жировой и белковой дистрофии гепатоцитов, воспаления и некроза в дольках. Среди включенных в математическую модель показателей наибольшую диагностическую значимость имели соотношение АсАТ / АлАТ ($F=9,03$; $p=0,003$) и уровень ОПС ($F=5,67$; $p=0,016$), наименьшую – уровень ОПБ ($F=2,94$; $p=0,086$). Оценка показателей точности метода определения стадии ФП по предложенному алгоритму показала, что частота правильного выявления F1 и F2 стадий ФП составила 100%, для F3 стадии – 90% (1 случай отнесен к F2 стадии). В целом, точность метода составила 95,5% (95% ДИ 86,8-100%), чувствительность – 90,0% (95% ДИ 71,4-100%), специфичность – 100% (95% ДИ 92,5 – 100%), валидность – 90,0%. Оценка стадии ФП у больных с НАСГ в сочетании с ожирением и хроническим калькулезным холециститом, определенная с помощью дискриминантных функций, рассчитанных по данным лабораторных показателей (ОПО, ОПС, ОПБ, АлАТ, АсАТ/АлАТ и ПТВ), хорошо согласуется с соответствующими результатами гистопатологического исследования биоптатов печени.

Abstract. Diagnostics of progression of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis combined with obesity and chronic calculous cholecystitis. Filippova A.Yu. The aim of the work is to investigate the diagnostic value of laboratory blood biomarkers – alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, oxyproline and prothrombin time in comparison with morphological indicators for diagnosis of the degree of liver fibrosis in patients with comorbid course of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) combined with obesity and chronic calculous cholecystitis. The data of 22 patients with NASH combined with obesity and chronic calculous cholecystitis was analyzed by laboratory and morphological indicators. There were 6 (27.2%) men and 16 (72.8%) women among the patients. Liver biopsy was performed intra-operatively on performing surgical treatment of calculus cholecystitis. METAVIR and E. Brunt criteria were used in the histological diagnosis of NASH, as well as for determination of the stage of liver fibrosis (LF). Hepatic tissue fibrogenesis was assessed by serum values of total (OPT), free (OPF) and protein-bound (OPB) oxyproline, activity of indirect fibrosis markers – alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), AST/ALT ratio and prothrombin time (PTT). As a mathematical tool for modeling, stepwise discriminant analysis was used. Fibrosis of the first stage (F1) was observed in 5 (22.7%) patients, the second stage of fibrosis (F2) – in 7 (31.8%), F3 stage of fibrosis - in 10 (45.5%) patients. Analysis of the morphological study of liver biopsy samples in examined patients with NASH indicates that established histological changes combine the signs of fatty and protein degeneration of hepatocytes, inflammation and necrosis in the lobules. Among the indicators included in the mathematical model the highest diagnostic significance can be attributed to the AST / ALT ratio ($F = 9.03$; $p = 0.003$) and the level of OPF ($F = 5.67$; $p = 0.016$), whereas OPB level has the lowest value ($F = 2.94$; $p = 0.086$). Evaluation of the accuracy of the method for determining of the LF phase based on the proposed algorithm showed that the frequency of correct detecting of F1 and F2 stages of LF was 100%, for the F3 stage - 90% (1 case attributed to the F2 stage). In general, the accuracy of the method was 95.5% (95% CI 86.8-100%), sensitivity – 90.0% (95% CI 71.4-100%), specificity – 100% (95% CI 92,5 – 100%), validity - 90.0%. Evaluation of the stage of LF in patients with NASH combined with obesity and chronic calculous cholecystitis, which was determined using discriminant functions calculated from laboratory data (OPT, OPF, OPB, ALT, AST / ALT ratio and PTT), is very much in line with the corresponding results of histopathological studies of liver biopsy samples.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – найбільш поширена дифузна патологія гепатобіліарної системи й одна з найбільш досліджуваних проблем у всьому світі [7, 11, 13, 14]. За останніми даними, поширеність НАЖХП у Західній Європі становить 20-30%, у країнах Азії – 15%, у США близько 40% населення мають НАЖХП, і приблизно в 25% цих людей спостерігається прогресуюче запальне захворювання печінки – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [15]. На цей час остаточний діагноз НАСГ встановлюють на основі гістологічних доказів не тільки щодо наявності підвищеної кількості жиру в гепатоцитах, але і пошкодження клітин, некротичних їх змін і подальшого формування фіброзу [3, 12]. Фіброз печінки (ФП) супроводжує всі хронічні дифузні захворювання печінки і є достовірною ознакою прогресування ураження органа. Саме тому визначення стадії фіброзу є прогностично значущим і ви-

користується в клінічній практиці як один з важливих критеріїв для визначення тактики ведення хворих, що особливо актуально при хронічних гепатитах різного генезу [3, 4, 9, 16]. Обмежені можливості ранньої діагностики, складність патогенезу і питань, що стосуються особливостей формування і прогресування реакцій, що призводять до фіброзу залежно від супутніх факторів, коморбідного фону створюють значні труднощі при виборі оптимального комплексу лікувальних заходів. Актуальність діагностики фіброзу печінки зростає з урахуванням появи кількості свідчень його оборотності [16]. Першим методом, що дозволяє оцінити стадію фіброзу, стала біопсія. Недоліки, властиві морфологічному методу дослідження, передусім його інвазивність, послужили поштовхом до розробки та впровадження в клінічну практику неінвазивних методів діагностики, які дозволяють з достатнім ступенем

надійності визначати стадію захворювання печінки, здійснювати динамічне спостереження й оцінювати ефективність проведеної терапії [5, 6].

Подальший пошук нових неінвазивних і високоінформативних методів оцінювання ФП як одного з основних критеріїв прогресування захворювання має важливе клінічне значення. Серед неінвазивних методів на першому рівні діагностики враховують показники лабораторних маркерів фіброзу [2]. Вони діляться на прямі, що відображають кількість фіброзної тканини, і непрямі, що відображають активність запального процесу і пошкодження паренхіми, порушення її синтетичної функції і, таким чином, дозволяють додатково свідчити про наявність і вираженість ФП, до яких можна віднести показники лабораторних печінкових тестів [4, 16]. На основі комбінації непрямих лабораторних біомаркерів фіброзу запропоновано понад 20 різних індексів і шкал для діагностики стадії ФП.

Пошук безпечних, загальнодоступних й ефективних методик оцінки ФП залишається актуальною проблемою внутрішньої медицини. Тому сьогодні поглиблене дослідження з математичним моделюванням прогресування реакцій, що призводять до фіброзування у хворих з коморбідним перебігом НАСГ, є нагальною потребою, яка зумовлює вибір напряму дослідження і в подальшому відкриває шлях до реального поліпшення результатів лікування цієї категорії хворих.

Мета роботи – визначити діагностичну цінність лабораторних біомаркерів крові – аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, оксипролінів та протромбінового часу порівняно з морфологічними показниками для діагностики ступеня вираженості фіброзу печінки у хворих з НАСГ у поєднанні з ожирінням і хронічним калькульозним холециститом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для створення математичних моделей оцінки стадії формування ФП у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням (ОЖ) і хронічним калькульозним холециститом (ХКХ) за лабораторними й морфологічними показниками проаналізовані дані 22 хворих на НАСГ. Усі хворі, які були залучені в дослідження, знаходилися на лікуванні в хірургічному відділенні ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у зв'язку із загостренням хронічного калькульозного холециститу. Серед хворих було 6 (27,2%) чоловіків та 16 (72,8%) жінок. Середній вік пацієнтів – $53,3 \pm 1,28$ року.

Діагноз НАЖХП, ОЖ і ХКХ встановлено згідно з глобальними практичними рекоменда-

ціями Всесвітньої Гастроентерологічної Організації 2013 р. WGO Global Guideline Obesity, стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р., уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит», наказ МОЗ України № 826 від 06.08.2014, МКХ-10. Критеріями виключення хворих з дослідження були: дані про зловживання алкоголем (споживання понад 50 г етанолу/тиждень для чоловіків, понад 30 г етанолу/тиждень для жінок протягом останнього року), наявність ознак хронічного вірусного, автоімунного й медикаментозного гепатиту; перенесений гострий вірусний гепатит упродовж останнього року; наявність достовірних ознак інших дифузних захворювань печінки; відсутність фіброзу печінки за даними морфологічного дослідження, наявність супутніх захворювань у стадії декомпенсації; верифікований цукровий діабет I та II типу, ІМТ >40 кг/м². Усі хворі, залучені в дослідження, пройшли стандартне загальноклінічне дослідження (клінічні аналізи крові та сечі, печінковий комплекс – для виявлення загострення патологічного процесу й ознак цитолізу). Хворим натще вимірювали зріст, визначали об'єм талії (ОТ) і об'єм стегон (ОС) та масу тіла. Для визначення характеру розподілу жиру в організмі використовували співвідношення ОТ/ОС. Ожиріння вважали абдомінальним, якщо об'єм талії >94 см для чоловіків та >80 см у жінок, величина ОТ/ОС $>0,88$ у жінок, у чоловіків – $>0,9$. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою Кетле. Середній ІМТ у досліджуваних пацієнтів становив – $32,55 \pm 0,71$ кг/м².

До проведення лапароскопічної холецистектомії усім пацієнтам було виконане ультразвукове дослідження черевної порожнини. Біопсію печінки виконували після отримання інформованої згоди пацієнта на оперативне втручання, що було відображено в протоколі № 2 засідання комісії з питань біомедичної етики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» від 25.10.2017. Біопсія печінки проводилася інтраопераційно (під час виконання хірургічного лікування калькульозного холециститу – лапароскопічної холецистектомії). Показанням для лапароскопічної холецистектомії було загострення хронічного калькульозного холециститу в пацієнтів з НАСГ і ОЖ. Одноразово в кожного пацієнта були взяті 3 біоптати з різних зон печінки (V, VII сегменти). Матеріал фіксували в рідині Буена протягом

добу при кімнатній температурі. Потім його проводили в ряді спиртів висхідної міцності через суміш спирту і хлороформу, парафінову «кашу», заключали в парафін. Тонкі гістологічні зрізи, товщиною 5 мкм, одержували за допомогою роторного мікротома. Для гістологічного дослідження зрізи зафарбовували гематоксилином й еозином за методикою Маллорі-Слінченко. Стан гістоструктури печінки оцінювали напівкількісно в системі ступенів (0 – відсутні зміни, 1 – легкий ступінь 3-5%, 2 – помірний ступінь, 3 – виражений ступінь 60-100%), тип холестазу, ступінь хронічного запалення, ступінь білкової та жирової дистрофії. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа «ЛЮМАМ – І2».

У гістологічній діагностиці НАСГ, а також для визначення стадії ФП використовували критерії METAVIR і E. Brunt [8, 10]. Згідно з оцінкою за загальноприйнятою шкалою METAVIR у хворих з наявністю F1 стадії фіброзу спостерігалось розширення порталних трактів без формування септ, при F2 стадії фіброзу виявлявся порталний фіброз у поєднанні з одиничними септами, при F3 стадії – порталний фіброз у поєднанні з множинними септами, без утворення несправжніх часточок.

У діагностиці стеатозу печінки виділяли макровезикулярну, мікровезикулярну і змішану форми. Виразеність стеатозу визначали за охопленням стеатозом частин печінкових часточок: легкий стеатоз (частина перивенулярної зони), помірний стеатоз (уся перивенулярна зона) і виражений (охоплює дві або три зони печінкових часток).

Процеси фіброгенезу печінкової тканини оцінювали в сироватці крові за вмістом оксипроліну загального (ОПЗ), оксипроліну вільного (ОПВ), оксипроліну білковозв'язаного (ОПБ), активністю непрямих маркерів фіброзу – аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), співвідношення АсАТ/АлАТ, абсолютної кількості тромбоцитів та протромбінового часу (ПТЧ). У крові вміст ОПЗ, ОПБ і ОПВ досліджували за Осадчуком, активність АлАТ, АсАТ за методом Райтмана і Френзеля. Оцінку ПТЧ проводили за часом утворення в плазмі фібринового згустку при додаванні до неї хлориду кальцію і тромбопластину. Значення ПТЧ представляли в секундах із зазначенням контрольних значень, які отримані при дослідженні контрольної нормальної плазми [2].

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакеті ліцензійної програми STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцен-

зійний № AGAR909E415822FA). Дискримінантний аналіз (Discriminant Function Analysis) проводили для диференційного визначення ступеня фіброзу при НАСГ за даними лабораторних досліджень. Алгоритм дискримінантного аналізу передбачав формування навчальної вибірки, виконання покрокової процедури (forward stepwise) відбору найбільш інформативних показників, створення вирішальних правил у вигляді лінійних дискримінантних функцій (G), які максимізують відмінності між класами:

$$G_j = b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_m \cdot x_m,$$

де G_j - функція для j класу диференціації, b_0 - константа, $b_1, b_2 \dots b_m$ - коефіцієнти для окремих показників $x_1, x_2 \dots x_m$; $x_1, x_2 \dots x_m$ - значення показника в конкретного пацієнта, m - кількість відібраних інформативних показників. Пацієнта відносять до того класу, для якого розрахункове значення G прийняло максимальне значення.

Інформативність ознак й адекватність моделі оцінювалися за критеріями Фішера (F) і Уїлкса (Wilk's), якість розроблених вирішальних правил – шляхом зіставлення результатів класифікації з вихідною класифікацією в навчальній вибірці з розрахунком показників чутливості і специфічності [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з отриманими результатами, серед обстежених хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі ОЖ і хронічного калькульозного холециститу, встановлені ознаки жирової дистрофії гепатоцитів: у 10 (45,4%) – макровезикулярного типу, у 6 (27,3%) пацієнтів – мікровезикулярного, у 6 (27,3%) – змішаного типу, яка переважно локалізувалася в зоні 3 за Rappoport (табл.).

При дослідженні гістологічного матеріалу фіброз першої стадії (F1) спостерігався у 5 (22,7%) хворих: у 2 (9,1%) м'який ступінь та у 3 (13,6%) пацієнтів помірний ступінь стеатозу; друга стадія фіброзу (F2) – у 7 (31,8%) пацієнтів: з них у 6 (27,3%) помірний ступінь стеатозу та в 1 (4,5%) хворого виражений; F3 стадія фіброзу – у 10 (45,5%) хворих: з них у 4 (18,2%) помірний ступінь стеатозу та в 6 (27,3%) пацієнтів виражений з формуванням неповних та повних фіброзних септ (рис. 1, рис. 2, табл.).

За даними оцінки стадії фіброзу печінки за критеріями E. Brunt у коморбідних пацієнтів з НАСГ при 1 стадії фіброзу (F1) виявлявся перипортальний ФП, переважно вогнищевий (80,0%). При 2 стадії (F2) фіброзу фіксували вогнищевий (28,6%) та переважно розповсюджений (71,4%) перипортальний та порталний фіброз. При 3 стадії (F3) фіброзу печінки у всіх хворих відбувалося утворення портоцентрального септ.

Аналіз морфологічного дослідження біоптатів печінки в обстежених хворих на НАСГ також вказує на те, що встановлені гістологічні зміни об'єднують ознаки жирової та білкової дистрофії

гепатоцитів, запалення, некрозу, апоптозу в часточках. У 100,0 % пацієнтів з НАСГ була виявлена зерниста білкова дистрофія гепатоцитів, яка здебільшого мала дифузний характер.

Морфологічні типи і ступені стеатозу печінки в пацієнтів з НАСГ(абс./%)

Хворі	Тип стеатозу печінки			Ступінь стеатозу печінки		
	макроецикулярний	мікроецикулярний	змішаний	м'який ≤33%	помірний >33-66%	виражений >66%
НАСГ, n=22	10/45,4	6/27,3	6/27,3	2/9,1	13/59,1	7/31,8

Незалежними предикторами при визначенні ФП на першому етапі обрано показники біохімічного профілю, які вважаються непрямими маркерами фіброзу (АлАТ, співвідношення АсАТ/АлАТ, абсолютна кількість тромбоцитів, ПТЧ), а також показники обміну сполучної тканини (ОПЗ, ОПБ, ОПВ). Як математичний інструмент для моделювання використовували покроковий дискримінантний аналіз. Викорис-

тання процедури Forward stepwise дозволило виключити з моделі показник абсолютної кількості тромбоцитів, який слабо корелював зі стадією фіброзу (F=0,66; p=0,535). Серед включених до моделі показників найбільшу діагностичну значущість мали співвідношення АсАТ/АлАТ (F=9,03; p=0,003) і рівень ОПВ (F=5,67; p=0,016), найменшу – рівень ОПБ (F=2,94; p=0,086).

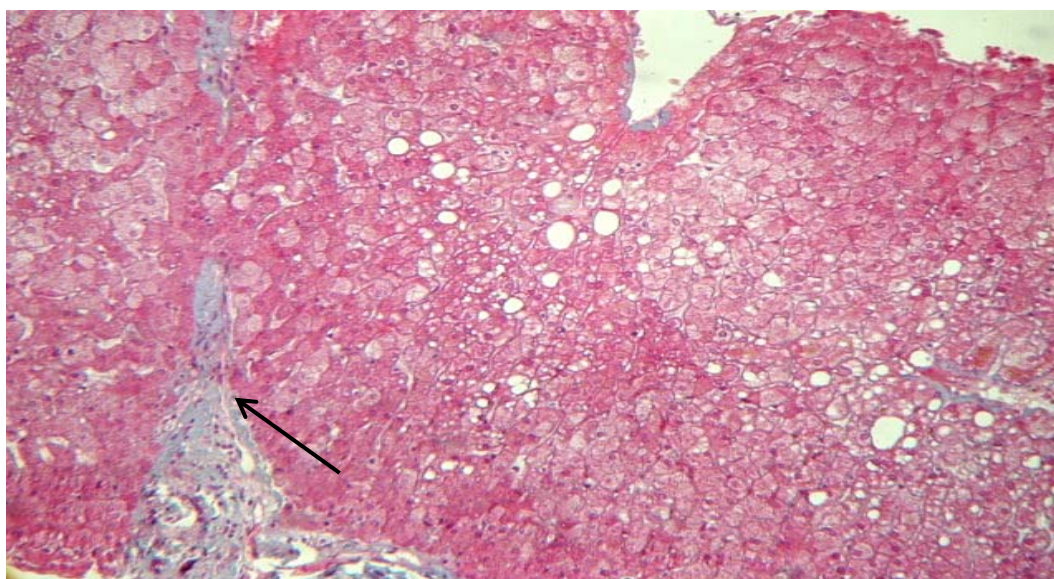


Рис. 1. НАСГ у хворого на ОЖ II ст. Неповні фіброзні септи в паренхімі печінки (вказано стрілкою). Зафарбовування за Маллорі в модифікації М.З. Слінченко x100

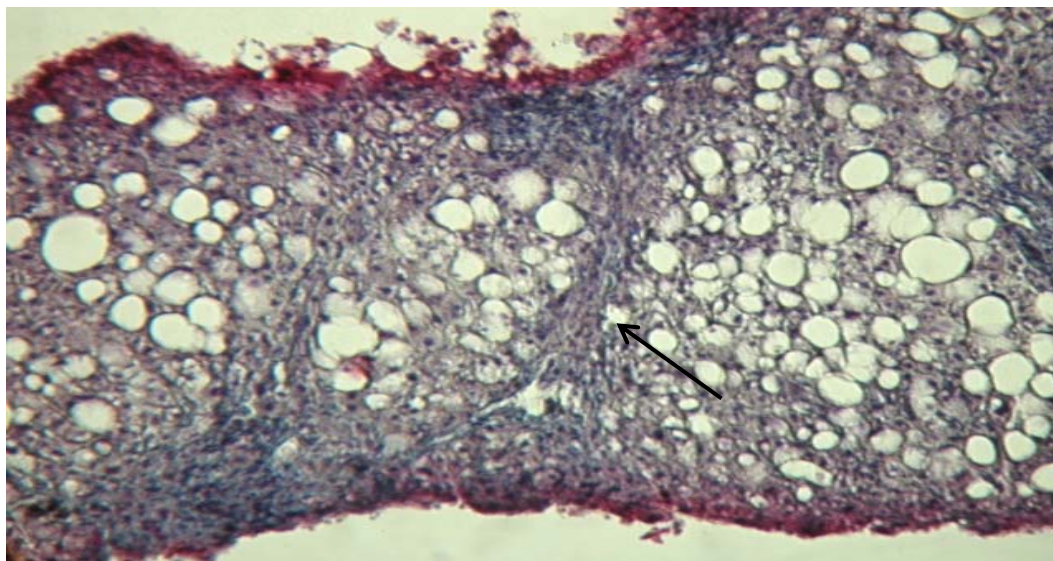


Рис. 2. НАСГ у хворого на ОЖ II ст. Макровезикулярний стеатоз печінки 90 % площі (III ст.). Повні фіброзні септи в паренхімі печінки (вказано стрілкою). Зафарбовування за Маллорі в модифікації М.З. Слінченко. x100

Розраховані такі дискримінантні функції:

$$G1 = [\text{АсАТ} / \text{АлАТ} \times 64,06 - \text{АлАТ} \times 6,55 + \text{ОПВ} \times 1,75 + \text{ОПЗ} \times 0,79 + \text{ОПБ} \times 0,034 + \text{ПТЧ} \times 5,56] - 121,66$$

$$G2 = [\text{АсАТ} / \text{АлАТ} \times 38,33 - \text{АлАТ} \times 5,68 + \text{ОПВ} \times 1,43 + \text{ОПЗ} \times 0,51 + \text{ОПБ} \times 0,029 + \text{ПТЧ} \times 5,0] - 78,99$$

$$G3 = [\text{АсАТ} / \text{АлАТ} \times 52,04 - \text{АлАТ} \times 1,56 + \text{ОПВ} \times 1,2 + \text{ОПЗ} \times 0,69 + \text{ОПБ} \times 0,023 + \text{ПТЧ} \times 4,42] - 79,75,$$

де G1 - дискримінантна функція, характерна для першої стадії (F1) фіброзу;

G2 - дискримінантна функція, що визначає другу стадію (F2);

G3 - дискримінантна функція, характерна для третьої стадії фіброзу (F3);

одиниці вимірювання показників: АсАТ ммоль/л, АлАТ ммоль/л, ОПВ мкмоль/л, ОПЗ мкмоль/л, ОПБ мкмоль/л, ПТЧ %.

Стадію ФП у хворих на НАСГ визначали за максимальним значенням дискримінантної функції:

- при $G1 > G2$ та $G1 > G3$ визначалась F1 стадія;
- при $G2 > G1$ та $G2 > G3$ – F2 стадія;
- при $G3 > G1$ та $G3 > G2$ – F3 стадія.

Побудована математична модель відповідала вихідним даним за критеріями Уїлкса $W=0,133$, Фішера $F=4,07$ при $p=0,001$. Оцінка показників точності методу виявлення стадії ФП за запропонованим алгоритмом показала, що частота правильного встановлення F1 і F2 стадій ФП становила 100%, для F3 стадії – 90% (1 випадок віднесений до F2 стадії) (рис. 3). Загалом, точність методу становила 95,5% (95% ДІ 86,8-

100%), чутливість – 90,0% (95% ДІ 71,4-100%), специфічність – 100% (95% ДІ 92,5-100%), валідність – 90,0%.

В останні роки проводиться все більше досліджень, які оцінюють можливий вплив різних факторів на ключові ланки фіброгенезу, на перебіг та наслідки захворювань печінки [3, 5, 14, 16].

Дослідження, в яких здійснили зіставлення отриманих результатів дослідження з відповідними результатами гістопатологічного дослідження біоптатів печінки, виявили аналогічні тенденції в пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки [4]. Проте представлене дослідження у хворих з неалкогольним стеатогепатитом на тлі ожиріння і хронічного калькульозного холециститу виконано вперше з використанням лабораторних і морфологічних маркерів фіброзу.

Біопсія печінки є точним методом діагностики дифузних захворювань печінки, а саме стеатогепатиту [3, 10]. Для діагностики відмінностей між стадіями фіброзу печінки цей метод найбільш інформативний, що дає змогу оцінити ризик прогресування захворювання до стадії стеатогепатиту [3]. Результати дискримінантного аналізу щодо оцінки стадії формування ФП у хворих з коморбідним перебігом НАСГ за лабораторними показниками є неінвазивним та водночас високоінформативним методом. Застосування дискримінантного аналізу для діагностики ФП за лабораторними показниками ОПВ, ОПБ, ОПЗ, АлАТ, АсАТ/АлАТ, ПТЧ у пацієнтів з НАСГ на тлі ОЖ дає змогу оцінити ризик прогресування захворювання при збільшенні стадії ФП.

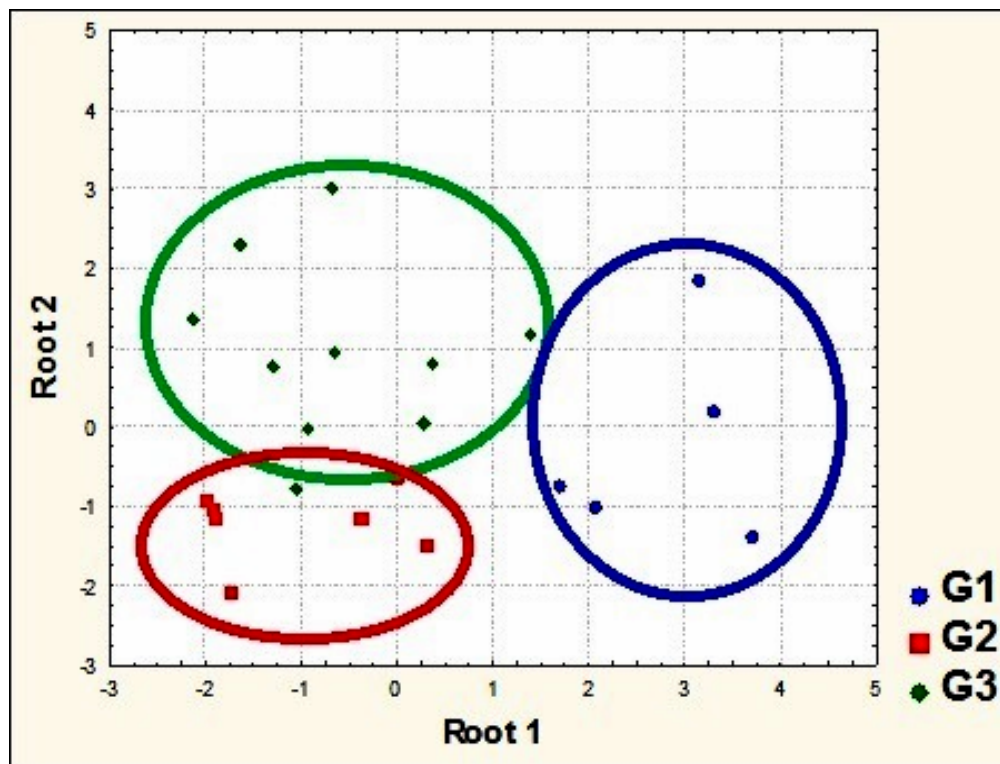


Рис. 3. Результати дискримінантного аналізу щодо оцінки стадії формування ФП у хворих на НАСГ за лабораторними показниками

ВИСНОВКИ

1. Оцінка стадії ФП у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і хронічним калькульозним холециститом, визначена за допомогою дискримінантних функцій, розрахованих за даними лабораторних показників, добре узгоджується з відповідними результатами гістопатологічного дослідження біоптатів печінки. Точність методу становила 95,5 % (95 % ДІ 86,8-100 %), чутливість – 90,0 % (95 % ДІ 71,4-100 %), специфічність – 100 % (95 % ДІ 92,5-100 %), валідність – 90,0 %.

2. Застосування такого алгоритму на практиці дозволить з високою імовірністю оцінити стадію

ФП за доступними біохімічними показниками та використовувати цю інформацію для динамічного спостереження за інтенсивністю фібротворення та своєчасної корекції терапії у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і хронічним калькульозним холециститом.

Перспектива подальших досліджень – визначення факторів ризику для створення математичних моделей прогнозування перебігу неалкогольного стеатогепатиту у хворих з коморбідною патологією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. Київ: МИЦ «Мединформ», 2018. 576 с.
2. Камышников В. С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2019. 96 с.
3. Степанов Ю. М., Філіппова О. Ю. Морфологічні основи оцінки стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. *Гастроентерологія*. 2017. Т. 51, № 3. С. 196-204. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.3.2017.112636>
4. Філіппова О. Ю. Зміни прямих маркерів фіброзу печінки у хворих з стеатогепатитами неалкогольного та алкогольного генезу на тлі ожиріння і патології біліарного тракту. *Запоріж. мед. журнал*. 2017. Т. 19, № 2. С. 168-171. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210>
5. Філіппова О. Ю., Губар І. О. Критерії прогнозування перебігу неалкогольного стеатогепатиту у хворих з ожирінням і патологією біліарного тракту. *Світ медицини та біології*. 2017. Т. 62, № 4. С. 99-103. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2017-4-62-99-104>

6. Філіппова О. Ю., Губарь І. О., Рудакова В. В. Прогнозування перебігу і прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих з ожирінням і патологією біліарного тракту за допомогою математичного моделювання. *Медичні перспективи*. 2017. Т. XXII, № 4. С. 74-80.
DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.4.117674>

7. Ahmed A., Wong R. J., Harrison S. A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. Vol. 13, No. 12. P. 2062-2070.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.029>

8. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996. Vol. 24, No. 2. P. 289-293.
DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510240201>

9. Body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio for prediction of multiple metabolic risk factors in Chinese elderly population / Z. Gu, et al. *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, No. 1. P. 385.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18854-1>

10. Brunt E. M., Neuschwander-Tetri B. A., Oliver D. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum. Pathol*. 2004. Vol. 35, No. 9. P. 1070-1082.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.04.017>

11. Carr R. M., Oranu A., Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016. Vol. 45, No. 4. P. 639-652. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.003>

12. Dietrich P., Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2014. Vol. 28, No. 4. P. 637-653.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.008>

13. El-Kader S. M. A. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World Journal of Hepatology*. 2015. Vol. 7, No. 6. P. 846-858. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i6.846>

14. Filippova A. Non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity: interconnection between body mass, changes of lipid metabolism and concomitant pathology of biliary tract. *EUREKA: Health Sciences*. 2016. No. 4. P. 3-11. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2016.00115>

15. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention / Z. Younossi et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 15, No. 1. P. 11-20. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>

16. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets / C. Y. Zhang et al. *World J Gastroenterol*. 2016. Vol. 48, No. 22. P. 10512-10522.
DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i48.10512>

REFERENCES

1. Antonov MYu. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. 2nd ed. Kyiv: MITS «Medinform»; 2018. p. 576. Ukrainian.

2. Kamyshnikov VS. [Clinical and laboratory diagnosis of liver diseases]. 3rd ed. Moskva: MEDpress-inform; 2019. p. 96. Russian.

3. Stepanov YuM., Filippova OYu. [Morphological basis for the assessment of steatosis, steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with obesity and pathology of the biliary tract]. *Hastroenterolohiia*. 2017;51(3):196-204. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.3.2017.112636>

4. Filippova OYu. [Changes in direct markers of liver fibrosis in patients with steatohepatitis non-alcoholic and alcoholic origin on the background of obesity and pathology of the biliary tract]. *Zaporizh. med. zhurnal*. 2017;2(101):168-71. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210>

5. Filippova OYu, Hubar IO. [Criteria for the forecasting of the disease of nonalcoholic steatohepatitis in patients with obesity and pathology of the biliary tract]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2017;4(62):99-103. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2017-4-62-99-104>

6. Filippova OYu, Hubar IO, Rudakova VV. [Prediction of the flow and progression of nonalcoholic fatty liver disease in patients with obesity and pathology of the biliary tract with the help of mathematical modeling].

Medicini perspektivi. 2017;22(4):74-80. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.4.117674>

7. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2062-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.029>

8. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510240201>

9. Gu Z, Li D, He H. Body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio for prediction of multiple metabolic risk factors in Chinese elderly population. *Sci Rep*. 2018;8(1):385. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18854-1>

10. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum. Pathol*. 2004;35(9):1070-1082. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.04.017>

11. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):639-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.003>

12. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Practice*

& Research Clinical Gastroenterology. 2014;28(4):637-53.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.008>

13. El-Kader SMA. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. World Journal of Hepatology. 2015;7(6):846-58.

doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i6.846>

14. Filippova A. Non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity: interconnection between body mass, changes of lipid metabolism and concomitant pathology of biliary tract. EUREKA: Health Sciences. 2016;4:3-11.
doi: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2016.00115>

15. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15(1):11-20.

doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>

16. Zhang CY, Yuan WG, He P. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. World J Gastroenterol. 2016;22(48):10512-22.

doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i48.10512>

Стаття надійшла до редакції
25.11.2019

