



УДК 616.36-003.826-007+616.12-008.331(075.8)

DOI: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168984

Степанов Ю.М.

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Результати обсерваційного перехресного дослідження PRELID 2 (2015–2016). Частина 2. Фактори ризику неалкогольної жирової хвороби печінки й методи лікування хвороби в пацієнтів, які звертаються до терапевтів і гастроентерологів в Україні

For cite: Gastroenterologia. 2019;53(2):106-114. doi: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168984

Резюме. Мета: оцінити наявність у хворих із підтвердженим і непідтвердженим діагнозом НАЖХП факторів ризику й фонових станів; переваги практикуючих лікарів щодо фармакологічних і нефармакологічних методів лікування НАЖХП в умовах реальної клінічної практики. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 5000 пацієнтів (у середньому по 50 пацієнтів зі 100 дослідницьких центрів), серед них 2450 жінок (49,00 %) і 2550 чоловіків (51,00 %), середній вік — $(52,83 \pm 12,33)$ року. Для проведення дослідження в Україні було відібрано 100 гастроентерологічних відділень. До списку дослідницьких центрів включалися відділення з кваліфікованим персоналом, забезпечені належними матеріалами й технічним обладнанням, з обов'язковою наявністю місцевого Комітету з питань етики. У дослідженні застосовані дані, отримані під час одного звичайного візиту пацієнта до включеного в дослідження центру. Під час візиту реєструвалися основні вихідні дані пацієнта, дані інструментальних методів обстеження (ультразвукове дослідження печінки), результати лабораторних аналізів, відомості щодо застосування методик лікування (фармакологічних і нефармакологічних). Діагноз НАЖХП встановлювався або виключався на підставі результатів лабораторних та інструментальних даних, внесених у медичні картки. **Результати.** У цілому фактори ризику НАЖХП виявлено в 4650 (93,00 %) пацієнтів. Найчастіше виявлялися надмірна вага (91,90 %), гіперхолестеринемія (61,44 %), гіперліпідемія (41,23 %). Частота виявлення практично всіх досліджуваних факторів ризику (за винятком гіперхолестеринемії) вірогідно вища ($p < 0,05$) в групі пацієнтів із підтвердженим діагнозом НАЖХП, ніж у групі пацієнтів із непідтвердженим діагнозом НАЖХП. Нефармакологічні й фармакологічні методи лікування застосовували більшість пацієнтів (90,44 і 93,82 % відповідно). Більшість як нефармакологічних, так і фармакологічних методів лікування вірогідно частіше застосовувались у пацієнтів із підтвердженим діагнозом НАЖХП ($p < 0,05$). **Висновки.** За результатами дослідження визначені найвагоміші фактори ризику НАЖХП. Частота виявлення практично всіх досліджуваних факторів ризику (за винятком гіперхолестеринемії) вірогідно вища ($p < 0,05$) в групі пацієнтів із підтвердженим діагнозом НАЖХП, ніж у групі пацієнтів із непідтвердженим діагнозом НАЖХП. Дослідження також дозволило оцінити фармакологічні й нефармакологічні методи, що найбільш часто застосовуються в лікуванні хворих на НАЖХП в Україні.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; фактори ризику; фармакологічні й нефармакологічні методи лікування

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) становить серйозну загрозу для здоров'я в усьому світі через зростання захворюваності на НАЖХП і її поширеності. Вона стає основною причиною захворювань печінки на додаток до її сильного зв'язку із серцево-судинними й метаболічними захворюваннями. Тому її профілактика й лікування викликають великий інтерес [1].

Компоненти метаболічного синдрому тісно пов'язані з патогенезом НАЖХП. До них належать такі фактори ризику, як ожиріння, діабет, гіпертонія та дисліпідемія [2]. Крім того, патогенез НАЖХП також включає генетичні, демографічні, клінічні й екологічні фактори [3, 4]. Стать і вік є важливими в розвитку НАЖХП, поширеність якої, як правило, вище в чоловіків [5–7]. Проте деякі дослідження також повідомляли про більш високу поширеність НАЖХП у жінок [8]. У чоловіків НАЖХП «дотримується перевернутої U-подібної кривої»: її поширеність зростає від молодшого до середнього віку, а потім зменшується приблизно у віці 50 років [6, 7]. І навпаки, НАЖХП виявляється менше в жінок у передменопаузі, значно зростає після 50-річного віку й досягає піку після 60 років [6, 7]. Yang et al. показали, що в чоловіків підвищений ризик розвитку тяжкого фіброзу порівняно з жінками перед менопаузою, однак подібний до такого в жінок у постменопаузі, це свідчить про те, що жіночі гормони можуть мати захисні ефекти щодо розвитку фіброзу печінки [9]. НАЖХП є більш поширеною в похилому віці внаслідок збільшення частоти пов'язаних з нею факторів ризику, таких як метаболічний синдром, діабет і гіпертензія. Нещодавній систематичний огляд показав, що похилий вік є незалежним предиктором розвинутого фіброзу [10]. Зі збільшенням віку також збільшуються позапечінкові прояви НАЖХП і, отже, існує підвищений ризик захворюваності й смертності в старших популяціях.

Ожиріння є основним фактором ризику НАЖХП, що підлягає модифікації. НАЖХП є в два рази більш поширеною в осіб із надмірною вагою і в чотири рази більш поширеною в популяціях з ожирінням [11]. Приріст маси тіла тісно пов'язаний з розвитком НАЖХП, причому навіть незначний приріст ваги демонструє збільшення ризику розвитку НАЖХП [12, 13]. Ожиріння також підвищує ризик розвитку стеатогепатиту, фіброзу й гепатоцелюлярної карциноми, але поточні дані суперечать деяким дослідженням, у яких не виявлено зв'язку між ожирінням і прогресуванням фіброзу [14]. Розподіл жирової тканини більш чітко пов'язаний із НАЖХП, ніж кількість жирової тканини. Вісцеральне ожиріння пов'язане з резистентністю до інсуліну й підвищенням вмістом печінкового жиру. Вивільнення прозапальних і профіброгенних медіаторів, таких як фактор некрозу пухлини й лептин, за допомогою вісцеральної жирової тканини може відігравати роль у підвищенні ризику розвитку фіброзу. На відміну від цього підшкірне ожиріння обернено пов'язане з вмістом печінкового жиру [15, 16]. Це пояснює високу поширеність НАЖХП в азіатській по-

пуляції при більш низькому індексі маси тіла й переважанні вісцерального ожиріння [17]. Нещодавній метааналіз показав, що ожиріння (відповідно до етнічно-специфічного відсікання індексу маси тіла (ІМТ)) може прогнозувати гірший довгостроковий прогноз у пацієнтів із НАЖХП [18].

Тому сучасні терапевтичні підходи підкреслюють значення зміни способу життя, включно з фізичною активністю й здоровим харчуванням, що призначені головним чином для контролю маси тіла й кардіометаболічних факторів ризику, пов'язаних із метаболічним синдромом.

У рандомізованому дослідженні хворих на НАЖХП без діабету показаний протизапальний ефект вітаміну Е для покращання гістологічних особливостей стеатогепатиту порівняно з плацебо [19]. Ці висновки були підтверджені в недавньому метааналізі, який також показав покращання гістологічних особливостей стеатозу, але не фіброзу [20]. Вітамін Е рекомендований для пацієнтів із підтвердженою морфологічно НАЖХП без діабету або декомпенсованого цирозу печінки [21]. Однак, враховуючи збільшення загальної смертності при прийомі високих доз [22] і ризик розвитку раку простати [23], вітамін Е використовують тільки після встановлення особистої або сімейної історії раку передміхурової залози.

Деякі дослідження вивчали вплив антидіабетичних препаратів на перебіг НАЖХП серед осіб із супутнім діабетом. Піоглітазон, використовуваний протягом 18 місяців в осіб із діабетом у поєднанні з гіпокалорійною дієтою, показав покращення структурних змін печінки значно більше, ніж плацебо [24]. Однак піоглітазон може викликати збільшення маси тіла [25] і підвищену частоту серцевої недостатності [26].

Агоністи GLP-1 (тобто ліраглутид) останнім часом викликають особливий інтерес, хоча дані обмежені. А рандомізовані контрольовані дослідження, що включали осіб із діабетом і НАЖХП (діагностовану при ультразвуковому дослідженні (УЗД)), показали, що пацієнти, які отримували ліраглутид протягом 24 тижнів, мали найбільше зниження внутрішньопечінкового жиру при УЗД порівняно з тими, які отримували метформін або сульфонілсечовину [27].

Статини також були запропоновані як терапія, що може покращити стан печінки при НАЖХП з огляду на те, що їх застосування пов'язане з більш низьким ризиком прогресування фіброзу в пацієнтів з іншою етіологією захворювання печінки [28]. Хоча статини можуть бути показані багатьом пацієнтам із НАЖХП через супутні захворювання, включаючи гіперхолестеринемію, клініцисти можуть обмежувати їх призначення з огляду на гепатотоксичність. У 2015 році проведено проспективне когортне дослідження 20 пацієнтів із підтвердженим біопсією стеатогепатитом, які отримували розувастатин і рекомендації щодо модифікації способу життя [29]. Незважаючи на відсутність змін ІМТ, автори виявили завершення неалкогольного стеатогепатиту при повторній біопсії печінки у 19 пацієнтів, що вказує на потенційний корисний ефект терапії статинами. Однак у 2017 році досліджен-

ня, у якому взяв участь 101 пацієнт із підтвердженим біопсією стеатогепатитом, не виявило гістологічного покращання в пацієнтів, які приймали статини протягом 36 місяців [30]. У цілому дослідження статинів у хворих на НАЖХП були невеликими і виконувалися протягом відносно коротких періодів часу. Однак, незважаючи на ці змішані результати, жодні дослідження не показали, що статини шкідливі для пацієнтів із НАЖХП, тому статини залишаються важливою складовою терапії в пацієнтів із гіперліпідемією й серцево-судинними захворюваннями.

Фармакологічне лікування на пізніх стадіях може доповнювати модифікацію способу життя. Незважаючи на епідемію НАЖХП, безпосередні варіанти лікування все ще відсутні, і, отже, збільшується економічне навантаження на системи охорони здоров'я [2].

Метою даного обсерваційного епідеміологічного перехресного багатоцентрового дослідження було вивчення наявності у хворих із підтвердженим і непідтвердженим діагнозом НАЖХП факторів ризику й фонових станів; переваг практикуючих лікарів щодо фармакологічних і нефармакологічних методів лікування НАЖХП в умовах реальної клінічної практики.

Матеріали та методи

Проведено епідеміологічне обсерваційне перехресне багатоцентрове дослідження з оцінки поширеності НАЖХП і визначення факторів ризику захворювання в пацієнтів, які звертаються до терапевтів і гастроентерологів в Україні, що тривало з вересня 2015 року по лютий 2016 року. У дослідженні було застосовано дані, отримані під час одного звичайного візиту пацієнтів до дослідницького центру. Під час візиту реєструвалися основні вихідні дані пацієнта. Діагноз НАЖХП встановлювався або виключався на підставі результатів лабораторних та інструментальних даних, внесених у медичні картки. Для проведення дослідження в Україні було відібрано 100 гастроентерологічних відділень. До списку дослідницьких центрів включалися відділення з кваліфікованим персоналом, забезпечені належними матеріалами й технічним обладнанням, з обов'язковою наявністю місцевого Комітету з питань етики. У дослідження включено 5000 пацієнтів (у середньому по 50 пацієнтів із кожного зі 100 дослідницьких центрів), серед них було 2450 жінок (49,00 %) і 2550 чоловіків (51,00 %), середній вік — $(52,83 \pm 12,33)$ року.

Під час візиту до дослідницького центру в список включали всіх послідовних пацієнтів, які задовольняли критеріям включення/виключення.

Критерії включення:

- амбулаторні пацієнти віком від 18 до 80 років, у тому числі з підозрою на НАЖХП (пацієнти з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, дисліпідемією, гіперхолестеринемією, метаболічним синдромом, гіпертензією), які вперше або регулярно звертаються до відібраних для дослідження терапевтів/гастроентерологів з будь-якої причини;

- готовність взяти участь у реєстровому дослідженні й підписання форми інформованої згоди до включення в дослідження.

Критерії виключення:

- підтверджена вагітність;
- алкогольне захворювання печінки (підтверджений діагноз або вживання алкоголю в добових дозах ≥ 40 г для чоловіків і ≥ 20 г для жінок у перерахунку на етанол);
- вірусний гепатит (встановлений або документально підтверджений);
- автоімунний гепатит (встановлений або документально підтверджений);
- токсичне ураження печінки (встановлене або документально підтвержене);
- генетична хвороба (встановлена або документально підтверджена);
- підтверджена відсутність захворювань печінки («здорові суб'єкти»);
- неможливість брати участь у дослідженні з будь-якої причини.

Усі процедури, необхідні для дослідження, виконувалися під час одного візиту. День візиту вважався датою підписання пацієнтом форми інформованої згоди. Під час візиту реєстрували такі дані:

1. Демографічні дані (вік, стать).
2. Медичний анамнез:
 - гіпертензія;
 - інші (за винятком гіпертензії) серцево-судинні захворювання;
 - захворювання, що супроводжуються порушенням метаболізму ліпідів;
 - діабет 2 типу;
 - період менопаузи (якщо так, то зазначали, чи застосовується гормонозамісна терапія);
 - підтверджений діагноз НАЖХП;
 - гепатит (зазначали етіологію: вірусний, алкогольний, токсичний, інші форми).
3. Скарги (загальна слабкість, втома, зниження/втрата апетиту, неприємні відчуття й біль у правому підребер'ї, гіркий присмак у роті).
4. Антропометричні показники (зріст, маса тіла, індекс маси тіла, окружність талії).
5. Об'єктивні дані:
 - артеріальний тиск;
 - фенотипові ознаки (печінкові стигми).
6. Додаткова інформація, що вносилися в онлайн-ІРК (на підставі медичної документації):
 - результати лабораторних аналізів (рівень глюкози в крові натще, рівень інсуліну натще, індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR), протромбіновий індекс, кількість тромбоцитів, рівень альбуміну, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності, індекс атерогенності, рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), результат тимолової проби, рівень загального білірубину, прямого й непрямого білірубину, результати аналізів «ФіброТест» і «ФіброМакс»);
 - дані інструментальних методів обстеження (ультразвукове дослідження печінки);
 - дані щодо застосування методик лікування пацієнтів із НАЖХП (фармакологічних і нефармакологічних).

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Оскільки більшість даних мали нормальний розподіл, використовувалися показники параметричної статистики — середнє (М) і стандартне відхилення (SD). Для виявлення взаємозв'язків між різними значеннями досліджуваних показників застосовувався кореляційний аналіз. Для визначення значущості відмінностей між показниками використовували t-критерій Стьюдента, критерій χ^2 Пірсона. Різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$. Для визначення значимості факторів ризику використовували відношення шансів (ВШ) і 95% довірчий інтервал.

Результати та обговорення

Прогностична цінність факторів ризику НАЖХП

У цілому фактори ризику НАЖХП виявлено у 93,00 % (4650) пацієнтів (табл. 1). Найчастіше виявлялися такі:

- надмірна вага (ІМТ ≥ 25 кг/м²) — 91,90 %;
- гіперхолестеринемія — 61,44 %;
- гіперліпідемія — 41,23 %.

Частота виявлення практично всіх досліджуваних факторів ризику (за винятком гіперхолестеринемії) вірогідно вища ($p < 0,05$) у групі пацієнтів із підтвердженим діагнозом НАЖХП, ніж у групі пацієнтів із непідтвердженим діагнозом НАЖХП. Порівняльний аналіз за частотою ідентифікуючих факторів ризику свідчить, що при їх наявності ймовірність підтвердження діагнозу НАЖХП вища: надмірна вага збільшує ймовір-

ність встановлення (підтвердження) діагнозу НАЖХП у 2,71 раза (ВШ = 2,71), діабет 2 типу — в 1,27 раза (ВШ = 1,27), гіперліпідемія — на 18 % (ВШ = 1,18).

Визначення основних факторів ризику НАЖХП і частоти їх виникнення в різних вікових підгрупах

Аналіз частоти основних факторів ризику НАЖХП у різних вікових групах показав, що надмірна вага (ІМТ ≥ 25 кг/м²) найчастіше виявляється у вікових групах 60–69 років (96,1 %) і 50–59 років (95,32 %). Максимальна частота виявлення діабету 2 типу спостерігається у віковій групі 70–80 років (34,35 %) і значно знижується в групах молодшого віку (до 4,76 % у групі 18–29 років). Частота визначення гіперліпідемії є найвищою у вікових групах 50–59 років (44,72 %) і 60–69 років (40,58 %). А виявлення гіперхолестеринемії суттєво збільшується після 40 років, досягає максимального рівня у віці 50–59 років (64,48 %), а після 60 років дещо знижується.

Прогностична цінність клінічно значущих відхилень лабораторних показників для підтвердження діагнозу НАЖХП

Прогностична цінність клінічно значущих відхилень лабораторних показників для підтвердження діагнозу НАЖХП наведена в табл. 2. Практично за всіма поданими параметрами частота підтвердження діагнозу НАЖХП вища за наявності суттєвих відхилень (за оцінкою лікаря), ніж при нормальних показниках. Цей факт дозволяє зробити висновок про залежність

Таблиця 1 — Наявність факторів ризику НАЖХП та оцінка їх прогностичного значення в обстежених пацієнтів, n (%)

Фактори ризику	Група		Загалом (n = 5000)	p (χ^2)
	Підтверджений діагноз НАЖХП (n = 3571)	Непідтверджений діагноз НАЖХП (n = 1429)		
Наявність факторів ризику				
Ні	182 (5,1)	168 (11,76)	350 (7,0)	p < 0,0001 ($\chi^2 = 69,53$)
Так	3389 (94,9)	1261 (88,24)	4650 (93,0)	
У тому числі				
Надмірна вага (ІМТ ≥ 25 кг/м ²)	3367 (94,29)	1228 (85,93)	4595 (91,90)	p < 0,0001 ($\chi^2 = 95,66$)
ВШ (95% ДІ)	2,71 (2,18–3,33)			
Діабет 2 типу	865 (25,52)	268 (21,25)	1133 (24,37)	p = 0,003 ($\chi^2 = 9,10$)
ВШ (95% ДІ)	1,27 (1,08–1,49)			
Гіперліпідемія	1434 (42,31)	483 (38,30)	1917 (41,23)	p = 0,014 ($\chi^2 = 6,10$)
ВШ (95% ДІ)	1,18 (1,03–1,35)			
Гіперхолестеринемія	2087 (61,58)	770 (61,06)	2857 (61,44)	p = 0,747 ($\chi^2 = 0,10$)
ВШ (95% ДІ)	1,02 (0,89–1,17)			
Середній вік жінок (45–55 років)	683 (20,15)	209 (16,57)	892 (19,18)	p = 0,006 ($\chi^2 = 7,59$)
ВШ (95% ДІ)	1,27 (1,07–1,51)			
Інші фактори	194 (5,43)	45 (3,15)	239 (4,78)	p = 0,0031 ($\chi^2 = 8,76$)
ВШ (95% ДІ)	1,64 (1,17–2,34)			

Таблиця 2 — Прогностична цінність клінічно значущих відхилень лабораторних показників для підтвердження діагнозу НАЖХП (медична оцінка клінічної значущості відхилень), n (%)

Параметри	Група		p (χ^2)
	Підтверджений діагноз НАЖХП	Непідтверджений діагноз НАЖХП	
Рівень глюкози в крові натще			
Відхилення	1277 (74,68)	433 (25,32)	p < 0,0001 ($\chi^2 = 18,05$)
Норма	2122 (69,46)	933 (30,54)	
ВШ (95% ДІ)	1,36 (1,18–1,58)*		
Рівень інсуліну натще			
Відхилення	40 (90,91)	4 (9,09)	p = 0,005 ($\chi^2 = 7,72$)
Норма	148 (71,15)	60 (28,85)	
ВШ (95% ДІ)	4,14 (1,40–16,55)*		
Інсулінорезистентність (індекс НОМА-IR > 1,64)			
НОМА-IR > 1,64	153 (75,74)	49 (24,26)	p = 0,279 ($\chi^2 = 1,17$)
НОМА-IR ≤ 1,64	32 (68,09)	15 (31,91)	
ВШ (95% ДІ)	1,46 (0,67–3,05)		
Протромбіновий індекс			
Відхилення	246 (73,87)	87 (26,13)	p = 0,602 ($\chi^2 = 0,273$)
Норма	1614 (72,51)	612 (27,49)	
ВШ (95% ДІ)	1,07 (0,82–1,41)		
Кількість тромбоцитів			
Відхилення	325 (75,58)	105 (24,42)	p = 0,114 ($\chi^2 = 2,501$)
Норма	2236 (71,94)	872 (28,06)	
ВШ (95% ДІ)	1,21 (0,95–1,54)		
Рівень загального холестерину			
Відхилення	2225 (73,29)	811 (26,71)	p = 0,062 ($\chi^2 = 3,48$)
Норма	1057 (70,66)	439 (29,34)	
ВШ (95% ДІ)	1,14 (0,99–1,31)		
Рівень тригліцеридів			
Відхилення	1152 (75,59)	372 (24,41)	p = 0,050 ($\chi^2 = 3,85$)
Норма	1188 (72,53)	450 (27,47)	
ВШ (95% ДІ)	1,17 (1,0–1,38)		
Рівень АЛТ			
Відхилення	1 317 (74,87)	442 (25,13)	p = 0,001 ($\chi^2 = 10,765$)
Норма	2 167 (70,47)	908 (29,53)	
ВШ (95% ДІ)	1,25 (1,09–1,43)*		
Рівень АСТ			
Відхилення	948 (78,67)	257 (21,33)	p < 0,0001 ($\chi^2 = 30,33$)
Норма	2452 (70,46)	1028 (29,54)	
ВШ (95% ДІ)	1,55 (1,32–1,81)*		
Рівень ГГТ			
Відхилення	618 (73,84)	219 (26,16)	p = 0,210 ($\chi^2 = 1,573$)
Норма	1269 (76,12)	398 (23,88)	
ВШ (95% ДІ)	0,88 (0,73–1,08)		
Загальна оцінка			
Відхилення	3058 (73,02)	1130 (26,98)	p < 0,0001 ($\chi^2 = 32,27$)
Норма	513 (63,18)	299 (36,82)	
ВШ (95% ДІ)	1,58 (1,34–1,85)*		

Примітка. * — p < 0,05 — вірогідність розбіжностей між групами за t-критерієм Стьюдента.

частоти підтвердження діагнозу НАЖХП від наявності клінічно значущих відхилень у лабораторних показниках. Так, наявність клінічно значущих відхилень рівня глюкози в пацієнтів досліджуваної групи збільшує ймовірність підтвердження діагнозу НАЖХП у 1,36 раза (ВШ = 1,36; 95% ДІ 1,18–1,58; $p < 0,0001$). Відхилення рівня інсуліну збільшує ймовірність підтвердження діагнозу НАЖХП у 4,14 раза (ВШ = 4,14; 95% ДІ 1,40–16,55; $p = 0,005$). Відхилення рівнів АЛТ і АСТ також мають статистично значущу прогностичну цінність для підтвердження діагнозу НАЖХП.

Значення ультразвукового дослідження в підтвердженні діагнозу НАЖХП

Аналіз результатів ультразвукового дослідження печінки показав значну прогностичну цінність більшості діагностичних параметрів (патологічних змін) для підтвердження діагнозу НАЖХП. Ця оцінка ґрунтується на вірогідних відмінностях у частоті підтвердження діагнозу НАЖХП у пацієнтів зі змінами печінки за даними УЗД порівняно з пацієнтами, у яких зазначені ознаки відсутні.

Діагностичні характеристики УЗД печінки, що корелюють з підвищенням частоти підтвердження діагнозу НАЖХП за їх наявності (порівняно з відсутністю), такі: виявлення патологічних змін (71,9 і 55,15 % відповідно, $p < 0,0001$), збільшення розміру печінки (73,33 і 67,77 %, $p < 0,0001$), зміни в ехоструктурі печінки (73,13 і 50,79 %, $p < 0,0001$), нерівний контур печінки (79,78 і 70,78 %, $p < 0,0001$), дифузні зміни в печінці (73,37 і 45,4 %, $p < 0,0001$). Інші характери-

сти не мають статистично значущої цінності, або їх наявність зменшує ймовірність підтвердження діагнозу НАЖХП.

«ФіброТест» було проведено лише 33 (0,66 %) пацієнтам, що не дає можливості зробити статистично значущі висновки на підставі отриманих результатів. Тест «ФіброМакс» було проведено 63 (1,26 %) пацієнтам. Незначна кількість проведених аналізів не дозволяє здійснити об'єктивну статистичну оцінку результатів.

Фармакологічне й нефармакологічне лікування в пацієнтів із підтвердженням і непідтвердженням діагнозом НАЖХП

Нефармакологічне лікування застосовували 4522 (90,44 %) пацієнтам. Воно полягало в зменшенні (стабілізації) маси тіла (ІМТ < 25 кг/м²) у 3926 (78,52 %) пацієнтів, нормалізації харчування у 4421 (88,42 %) пацієнта й підвищенні фізичної активності в 3832 (76,64 %) пацієнтів (табл. 3). Лише 1415 (28,3 %) пацієнтів припинили вживати алкоголь.

Більшість із цих нефармакологічних методів лікування частіше застосовуються в групі пацієнтів із підтвердженням діагнозом НАЖХП ($p < 0,05$).

Фармакологічне лікування застосовував 4691 (93,82 %) пацієнт. Серед інших препаратів гепатопротектори застосовують 83,7 % пацієнтів, препарати, що підвищують чутливість тканин до інсуліну, — 21,86 % пацієнтів, ліпідознижуючі препарати — 54,78 % пацієнтів, метаболічні препарати — 65,86 % пацієнтів, антиоксидантні препарати — 55,06 % пацієнтів (табл. 4).

Таблиця 3 — Частота застосування нефармакологічного лікування в обстежених пацієнтів, n (%)

Параметри	Група		Загалом ($n = 5000$)
	Підтверджений діагноз НАЖХП ($n = 3571$)	Непідтверджений діагноз НАЖХП ($n = 1429$)	
Застосування нефармакологічного лікування	3261 (91,32)	1261 (88,24)	4522 (90,44)
p (χ^2)	$p < 0,001$ ($\chi^2 = 11,16$)		
<i>У тому числі</i>			
Зменшення (стабілізація) маси тіла (ІМТ < 25 кг/м ²)	2929 (82,02)	997 (69,77)	3926 (78,52)
p (χ^2)	$p < 0,0001$ ($\chi^2 = 90,85$)		
Нормалізація харчування	3205 (89,75)	1216 (85,09)	4421 (88,42)
p (χ^2)	$p < 0,0001$ ($\chi^2 = 21,61$)		
Підвищення фізичної активності	2804 (78,52)	1028 (71,94)	3832 (76,64)
p (χ^2)	$p < 0,0001$ ($\chi^2 = 24,70$)		
Відмова від уживання алкоголю	994 (27,84)	421 (29,46)	1415 (28,3)
p (χ^2)	$p < 0,249$ ($\chi^2 = 1,33$)		
Інші методи	35 (0,98)	41 (2,87)	76 (1,52)
p (χ^2)	$p < 0,0001$ ($\chi^2 = 24,33$)		
Поєднання 2 або більше методів нефармакологічного лікування	2992 (83,78)	1169 (81,81)	4161 (83,22)
p (χ^2)	$p < 0,090$ ($\chi^2 = 2,87$)		

Таблиця 4 — Частота застосування фармакологічних методів лікування в обстежених пацієнтів

Параметри	Група		Загалом (n = 5000)
	Підтверджений діагноз НАЖХП (n = 3571)	Непідтверджений діагноз НАЖХП (n = 1429)	
Застосування фармакологічного лікування	3423 (95,86)	1268 (88,73)	4691 (93,82)
p (χ^2)	p < 0,0001 ($\chi^2 = 89,28$)		
<i>У тому числі</i>			
Гепатопротектори	3125 (87,51)	1060 (74,18)	4185 (83,7)
p (χ^2)	p < 0,0001 ($\chi^2 = 132,98$)		
Препарати, що підвищують чутливість тканин до інсуліну	866 (24,25)	227 (15,89)	1093 (21,86)
p (χ^2)	p < 0,0001 ($\chi^2 = 41,81$)		
Ліпідознижуючі препарати	2045 (57,27)	694 (48,57)	2739 (54,78)
p (χ^2)	p < 0,0001 ($\chi^2 = 31,19$)		
Метаболічні препарати	2433 (68,13)	860 (60,18)	3293 (65,86)
p (χ^2)	p < 0,0001 ($\chi^2 = 28,68$)		
Антиоксидантні препарати	2003 (56,09)	750 (52,48)	2753 (55,06)
p (χ^2)	p < 0,021 ($\chi^2 = 5,361$)		

Частота застосування всіх фармакологічних методів лікування була значно вищою в групі пацієнтів із підтвердженим діагнозом НАЖХП (p < 0,05).

У цілому фактори ризику НАЖХП виявлено у 4650 (93,00 %) пацієнтів. Найчастіше виявлялися надмірна вага (91,90 %), гіперхолестеринемія (61,44 %), гіперліпідемія (41,23 %). Частота виявлення практично всіх досліджуваних факторів ризику (за винятком гіперхолестеринемії) вірогідно вища (p < 0,05) у групі пацієнтів з підтвердженим діагнозом НАЖХП, ніж у групі пацієнтів із непідтвердженим діагнозом НАЖХП. Результати дослідження свідчать, що за їх наявності ймовірність підтвердження діагнозу НАЖХП вища: надмірна вага збільшує вірогідність встановлення (підтвердження) діагнозу НАЖХП у 2,71 раза, діабет 2 типу — у 1,27 раза, гіперліпідемія — на 18 %.

Також наявність клінічно значущих відхилень рівня глюкози в пацієнтів досліджуваної групи збільшує ймовірність підтвердження діагнозу НАЖХП в 1,36 раза, відхилення рівня інсуліну — у 4,14 раза. Відхилення рівнів АЛТ і АСТ також мають статистично значущу прогностичну цінність для підтвердження діагнозу НАЖХП.

Нефармакологічні й фармакологічні методи лікування застосовували більшість пацієнтів (90,44 і 93,82 % відповідно). Серед нефармакологічних лікарів віддавали переваги зменшенню (стабілізації) маси тіла, нормалізації харчування й підвищенню фізичної активності. Найпоширенішими фармакологічними групами препаратів виявилися гепатопротектори, препарати, що підвищують чутливість тканин до інсуліну, ліпідознижуючі препарати, метаболічні й антиоксидантні препарати. Більшість як нефармакологічних, так і фармакологічних методів лікування вірогідно частіше застосовувались у пацієнтів із підтвердженим діагнозом НАЖХП (p < 0,05).

ВИСНОВКИ

Визначені найвагоміші фактори ризику НАЖХП. Дослідження також дозволило оцінити фармакологічні й нефармакологічні методи, що найбільш часто застосовуються в лікуванні хворих на НАЖХП в Україні.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. Perdomo CM, Frühbeck G, Escalada J. Impact of nutritional changes on nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2019 Mar 21;11(3). pii: E677. doi: 10.3390/nu11030677.
2. Iqbal U, Perumpail BJ, Akhtar D, Kim D, Ahmed A. The epidemiology, risk profiling and diagnostic challenges of nonalcoholic fatty liver disease. *Medicines (Basel)*. 2019 Mar 18;6(1). pii: E41. doi: 10.3390/medicines6010041.
3. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
4. Konerman MA, Walden P, Joseph M, Jackson EA, Lok AS, Rubenfire M. Impact of a structured lifestyle programme on patients with metabolic syndrome complicated by non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Feb;49(3):296-307. doi: 10.1111/apt.15063.
5. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: A prospective study. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):124-31. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.038.
6. Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol*. 2005 Sep;43(3):508-14. doi:10.1016/j.jhep.2005.02.042.
7. Hu X, Huang Y, Bao Z, et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai work-units. *BMC Gastroenterol*. 2012 Sep 14;12:123. doi: 10.1186/1471-230X-12-123.
8. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population

- from 2009 to 2010 in Japan: A multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol.* 2012 May;47(5):586-95. doi: 10.1007/s00535-012-0533-z.
9. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2014 Apr;59(4):1406-14. doi: 10.1002/hep.26761.
 10. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2009 Aug;51(2):371-9. doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.019.
 11. Nguyen DM, El-Serag HB. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010 Mar;39(1):1-7. doi: 10.1016/j.gtc.2009.12.014.
 12. Júnior WS, Nonino-Borges CB. Clinical predictors of different grades of nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Surg.* 2012 Feb;22(2):248-52. doi: 10.1007/s11695-011-0438-6.
 13. Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol.* 2012 May;56(5):1145-51. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.011.
 14. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Looma R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
 15. Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S, et al. Molecular evidence supporting the portal theory: A causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005 Feb;288(2):E454-61.
 16. Rocha PM, Barata JT, Minderico CS, Silva AM, Teixeira PJ, Sardinha LB. Visceral abdominal and subfascial femoral adipose tissue have opposite associations with liver fat in overweight and obese premenopausal caucasian women. *J Lipids.* 2011;2011:154672. doi: 10.1155/2011/154672.
 17. Wong RJ, Ahmed A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Disparate associations among Asian populations. *World J Hepatol.* 2014 May 27;6(5):263-73. doi: 10.4254/wjh.v6.i5.263.
 18. Lu FB, Hu ED, Xu LM, et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 May;12(5):491-502. doi: 10.1080/17474124.2018.1460202.
 19. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010 May 6;362(18):1675-85. doi: 10.1056/NEJMoa0907929.
 20. Said A, Akhter A. Meta-analysis of randomized controlled trials of pharmacologic agents in non-alcoholic steatohepatitis. *Ann Hepatol.* 2017 Jul-Aug;16(4):538-547. doi: 10.5604/01.3001.0010.0284.
 21. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):328-357. doi: 10.1002/hep.29367.
 22. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005 Jan 4;142(1):37-46.
 23. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011 Oct 12;306(14):1549-56. doi: 10.1001/jama.2011.1437.
 24. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016 Sep 6;165(5):305-15. doi: 10.7326/M15-1774.
 25. Aghamohammadzadeh N, Niafar M, Dalir Abdoahinia E, et al. The effect of pioglitazone on weight, lipid profile and liver enzymes in type 2 diabetic patients. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015 Apr;6(2):56-60. doi: 10.1177/2042018815574229.
 26. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care.* 2007 Nov;30(11):2773-8. doi: 10.2337/dc07-0717.
 27. Feng W, Gao C, Bi Y, et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes.* 2017 Aug;9(8):800-809. doi: 10.1111/1753-0407.12555.
 28. Simon TG, King LY, Zheng H, Chung RT. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2015 Jan;62(1):18-23. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.013.
 29. Kargiotis K, Athyros VG, Gioulema O, et al. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul 7;21(25):7860-8. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7860.
 30. Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, et al. Liver safety of statins in prediabetes or T2DM and nonalcoholic steatohepatitis: post hoc analysis of a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Aug 1;102(8):2950-2961. doi: 10.1210/je.2017-00867.

Отримано 03.04.2019 ■

Степанов Ю.М.
 ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», г. Дніпр, Україна

Результати обсервационного перехрестного дослідження PRELID 2 (2015–2016). Часть 2. Фактори ризику неалкогольної жирової хвороби печінки і методи лікування хвороби у пацієнтів, що звертаються до терапевтів і гастроентерологів в Україні

Резюме. *Цель:* оцінити наявність у хворих з підтвердженим і непідтвердженим діагнозом НАЖБП факторів ризику і фонових станів; переваги практикуючих лікарів відносно фармакологічних і нефармакологічних методів лікування НАЖБП в умовах реальної клінічної практики. *Матеріали і методи.* В дослідження включено 5000 пацієнтів (в середньому по 50 пацієнтів з 100 дослідницьких центрів), серед них 2450 жінок (49,00 %) і 2550 чоловіків (51,00 %), середній вік — (52,83 ± 12,33) років. Для проведення дослідження в Укра-

їні було обрано 100 гастроентерологічних відділень. В список дослідницьких центрів включалися відділення з кваліфікованим персоналом, забезпечені належними матеріалами і технічним обладнанням, з обов'язковим наявністю місцевого Комітету з питань етики. В дослідженні застосовані дані, отримані в час одного звичайного візиту пацієнта в центр, включені в дослідження. В час візиту реєструвалися основні вихідні дані пацієнта, дані інструментальних методів обстеження (ультразвукове дослідження печінки),

результаты лабораторных анализов, данные относительно применения методик лечения (фармакологических и нефармакологических). Диагноз НАЖБП устанавливался или исключался на основании результатов лабораторных и инструментальных данных, внесенных в медицинские карты.

Результаты. В целом факторы риска НАЖБП обнаружены у 4650 (93,00 %) пациентов. Чаще всего отмечались избыточный вес (91,90 %), гиперхолестеринемия (61,44 %), гиперлипидемия (41,23 %). Частота выявления практически всех исследуемых факторов риска (за исключением гиперхолестеринемии) достоверно выше ($p < 0,05$) в группе пациентов с подтвержденным диагнозом НАЖБП, чем в группе пациентов с неподтвержденным диагнозом НАЖБП. Нефармакологические и фармакологические методы лечения применяли большинство пациентов (90,44 и 93,82 % соответственно).

Большинство как нефармакологических, так и фармакологических методов лечения достоверно чаще применялись у пациентов с подтвержденным диагнозом НАЖБП ($p < 0,05$).

Выводы. По результатам исследования определены наиболее значимые факторы риска НАЖБП. Частота выявления практически всех исследуемых факторов риска (за исключением гиперхолестеринемии) достоверно выше ($p < 0,05$) в группе пациентов с подтвержденным диагнозом НАЖБП, чем в группе пациентов с неподтвержденным диагнозом НАЖБП. Исследование также позволило оценить фармакологические и нефармакологические методы, наиболее часто применяющиеся в лечении больных НАЖБП в Украине.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; факторы риска; фармакологические и нефармакологические методы лечения

Yu. M. Stepanov

State Institution "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Results of the observational cross-over PRELID 2 study (2015–2016). Part 2. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease and treatment options in patients seeking general practitioners' and gastroenterologists' help in Ukraine

Abstract. Background. The purpose was to evaluate the presence of risk factors and underlying disorders in patients with confirmed and unconfirmed diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); the benefits of practicing physicians regarding pharmacological and non-pharmacological treatments of NAFLD under conditions of real clinical practice. **Materials and methods.** The study included 5,000 patients (an average of 50 patients from 100 research centers), 2,450 women (49.00 %) and 2,550 men (51.00 %), middle age — (52.83 ± 12.33) years. To conduct research in Ukraine, 100 gastroenterological departments were selected. The list of research centers included departments with qualified staff, provided with proper materials and technical equipment, with the obligatory presence of the local Ethics Committee. The data used in the study were obtained during one regular patient's visit to the center included in the study. During the visit, the basic data of the patient, data of instrumental examination (ultrasound of the liver), results of laboratory tests, data on the application of treatment methods (pharmacological and non-pharmacological) were recorded. Diagnosis of NAFLD was established or excluded on the basis of laboratory and instrumental data entered into medical cards. **Results.** Overall, the risk factors for NAFLD were detected

in 4,650 (93.00 %) patients. Most often, overweight (91.90 %), hypercholesterolemia (61.44 %), and hyperlipidemia (41.23 %) were found. The frequency of virtually all investigated risk factors (with the exception of hypercholesterolemia) is significantly higher ($p < 0.05$) in the group of patients with a confirmed diagnosis of NAFLD than in those with an unconfirmed diagnosis of NAFLD. Non-pharmacological and pharmacological treatment methods were used in most patients (90.44 and 93.82 %, respectively). Most non-pharmacological and pharmacological treatments were significantly more frequently used in patients with a confirmed diagnosis of NAFLD ($p < 0.05$). **Conclusions.** According to the results of the study, the most important risk factors of NAFLD were identified. The frequency of virtually all investigated risk factors (with the exception of hypercholesterolemia) is significantly higher ($p < 0.05$) in the group of patients with confirmed diagnosis of NAFLD than in persons with an unconfirmed diagnosis of NAFLD. The research also allowed evaluating the pharmacological and non-pharmacological methods that are most often used in the treatment of patients with NAFLD in Ukraine.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; risk factors; pharmacological and non-pharmacological methods of treatment