

Abstract

A. A. Antoniv,
*Higher Educational Establishment
of Ukraine "Bukovinian State Med-
ical University", 10 Teatralna
Square, Chernivtsi, 58002 Ukraine*

**KIDNEY FUNCTIONAL RESERVE IN PATIENTS WITH
CHRONIC RENAL DISEASE AND NONALCOHOLIC
STEATOHEPATITIS IN THE BACKGROUND OF OBESITY,
THERAPEUTIC CORRECTION OPPORTUNITIES**

Introduction. The increase in the frequency of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) comorbid course on the background of obesity and chronic kidney disease (CKD) cases in people of working age in Ukraine and in the world necessitates conducting research on mechanisms of mutual burden and finding new factors for the progression pathogenesis of this comorbidity.

The **aim** of the study: to establish changes in the functional status of the kidneys and the functional reserve of the kidneys depending on the stage of chronic kidney disease (pyelonephritis) for comorbidity with nonalcoholic steatohepatitis and obesity.

Material and methods of research. 240 patients with CKD (chronic bilateral pyelonephritis) of I–III stage were examined, 145 of them had comorbid NASH and obesity of the 1st degree (1 group), 95 patients were diagnosed with CKD I–III stage without comorbid pathology. Depending on the stage of the CKD, the groups of patients was distributed as follows: 1st group – into 3 subgroups: CKD I stage – 51 patients, CKD II stage – 53 patients, CKD III stage – 41 patients. The 2nd group was divided into 3 subgroups: CKD I stage – 32 patients, CKD II stage – 35 patients, CKD III stage – 28 patients. The control group consisted of 30 practically healthy persons (PHPs). The average age of patients was (49.8 ± 5.8) years. The diagnosis of CKD was made according to the recommendations of the clinical guidelines of the Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (2012). The study included patients with CKD I–III stage without a nephrotic syndrome with chronic uncomplicated pyelonephritis in the phase of exacerbation. The glomerular filtration rate (GFR) was investigated by creatinine clearance, calculated using the Cockcroft-Gaulta formula, as well as by the universal automatic calculator CKD-EPI. In addition to standard research methods (blood creatinine, urea, proteinograms, ionograms, urinalysis, urine analysis by Nechyporenko, Zimnytsky, urine culture with the identification of the pathogen, its amount and sensitivity to antibiotics, etc.), the kidney function was studied after water-salt loading. For aqueous salt loading 0.5 % sodium chloride solution was used in the volume of 0.5 % of the body weight of the patient, and the urine was collected after one hour, the research was conducted as follows: at 7 am, the patient completely cleared the bladder, after which he was offered to drink 0.5 % sodium chloride solution at a rate of 0.5 % of body weight, then for an hour the patient was in a state of rest, after an hour, urine was collected, the volume measured and the creatinine concentration determined according to the standard procedure. Creatinine excretion was calculated by water-salt loading, urine output per minute, GFR by creati-

nine clearance (CC). The increase in excretion of creatinine after aqueous-salt loading relative to the excretion of creatinine at daily diuresis was the magnitude of functional renal reserve (FRR). For the determination of FRR, the presence and magnitude of growth of GFR after saline loading was determined by the Cockcroft-Gaul formula.

Research results. Features of the functional state of the kidneys for the comorbidity of chronic kidney disease (CKD): chronic pyelonephritis with obesity and nonalcoholic steatohepatitis (NASH), depending on the stage of CKD, is characterized by a higher degree of reduction of glomerular filtration rate (GFR), degree of hypoalbuminemia, proteinuria than in isolated course. Patients with CKD in I–II stages without comorbid conditions have established a significantly higher functional renal reserve (FRR) in response to water-electrolyte stimulation, which is sufficient in both categories of patients (GFR increase in the range of 28–37 % versus 19–31 % for comorbidity with NASH). Patients with CKD in stage III with nonalcoholic steatohepatitis have significantly reduced FRR, and 4.9 % of patients with comorbidity FRR is absent, which proves the syndrome of the interconnection of NASH with CKD, which is the interdependence of the decrease in GFR with increasing intensity of oxidative stress, decrease in the potential of antioxidant factors protection and hyperproduction of the components of the connective tissue: collagen, hexosamines, sialic acids, cytokeratin-18 against the background of decreased activity of collagenolysis ($p < 0.05$).

Conclusions: Non-alcoholic steatohepatitis significantly aggravates the course of CKD I–III stages with a possible decrease in nitrogen function, glomerular filtration rate, hypoalbuminemia than in the isolated course of CKD only. Patients with CKD of the I–II stages without comorbid conditions have established a significantly higher functional reserve of the kidneys in response to water-saline stimulation, which, at the same time, is sufficient in both categories of patients (GFR increase in the range of 28–37 % versus 19–31 % for comorbidity with NASH) regarding the possibility of improving the function of the kidneys by developing appropriate therapeutic and rehabilitation programs. Patients with CKD stage III with nonalcoholic steatohepatitis have significantly reduced the FRR (growth of GFR by 8.9 % versus 17.5 % in patients without NASH), and 4.9 % of patients with comorbidity had no functional renal reserve (an increase of 3,2 %), which proves the syndrome of the interaction of NASH with the CKD of stage III in the form of almost irreversible changes in the functional state of the kidneys and the need for constant monitoring and prevention of its progression. Correlation analysis of the indices obtained in patients with comorbidity of CKD I–III stage and NASH indicates significant interdependence of reduction of GFR with increasing intensity of oxidative stress, decrease in the potential of antioxidant defense factors (content of reduced glutathione), hyperproduction of connective tissue components (collagen (protein-bound oxyproline), hexosamines, sialic acids), cytokeratin-18 against the background of collagenolysis decrease ($p < 0.05$), which correlate with the intermediate and high power interactions with the index of GFR ($p < 0.05$).

Keywords: chronic kidney disease, nonalcoholic steatohepatitis, glomerular filtration rate, functional renal reserve.

Corresponding author: antonivalona@ukr.net

Резюме

А. А. Антонів,
ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний універси-
тет», вул. Театральна пл., 2,
м. Чернівці, Україна, 58002

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ РЕЗЕРВ НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК ТА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ, МОЖЛИВОСТІ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

У статті наведено теоретичне узагальнення дослідження особливостей функціонального стану нирок за коморбідності хронічної хвороби нирок (ХХН): хронічного пієлонефриту з ожирінням та неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) залежно від стадії ХХН, який характеризується вищим ступенем зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), ступенем гіпоальбумінемії, протеїнурії, ніж за ізольованого перебігу. У хворих на ХХН I–II стадій без коморбідних станів встановлено вірогідно вищий функціональний резерв нирок (ФРН) у відповідь на водно-електролітну стимуляцію, який в обох категоріях пацієнтів є достатнім (приріст ШКФ у межах 28–37 % проти 19–31 % за коморбідності з НАСГ). У хворих на ХХН III стадії з неалкогольним стеатогепатитом встановлено істотно знижений ФРН, а у 4,9 % пацієнтів з коморбідністю ФРН відсутній, що доводить синдром взаємообтяження НАСГ із ХХН, який полягає у взаємозалежності зниження ШКФ із зростанням інтенсивності оксидативного стресу, зниженням потенціалу чинників антиоксидантного захисту, гіперпродукцією компонентів сполучної тканини: колагену, гексозамінів, сіалових кислот, цитокератину-18 на тлі зниження активності колагенолізу ($p < 0,05$).

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, неалкогольний стеатогепатит, швидкість клубочкової фільтрації, функціональний резерв нирок.

Резюме

А. А. Антонив,
ВГУЗ України «Буковинський
государственный медицинский
университет», ул. Театральная
пл., 2, г. Черновцы, Украина,
58002

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

В статье приведены теоретическое обобщение исследования особенностей функционального состояния почек при коморбидности хронической болезни почек (ХБП): хронического пиелонефрита с ожирением и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в зависимости от стадии ХБП, который характеризуется высокой степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), степенью гипоальбуминемии, протеинурии, чем при изолированном течении. У больных с ХБП I–II стадий без коморбидных состояний установлен достоверно более высокий функциональный резерв почек (ФРГ) в ответ на водно-электролитную стимуляцию, которая у обеих категорий пациентов является достаточной (прирост СКФ в пределах 28–37 % против 19–31 % в коморбидности с НАСГ). У больных с ХБП III стадии с неалкогольным стеатогепатитом установлено существенно снижение ФРГ, а у 4,9 % пациентов с коморбидностью ФРГ отсутствует, что подтверждает синдром взаимного отягощения НАСГ с ХБП, который заключается во взаимозависимости снижения СКФ с ростом интенсивности оксидативного стресса, снижения потенциала факторов антиоксидантной защиты, гиперпродукции

компонентов соединительной ткани коллагена, гексоаминов, сиаловых кислот, цитокератина-18 на фоне снижения активности коллагенолиза ($p < 0,05$).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, неалкогольный стеатогепатит, скорость клубочковой фильтрации, функциональный резерв почек.

Автор, відповідальний за листування: antonivalona@ukr.net

Вступ

Актуальність дослідження проблеми поєданого перебігу хронічної хвороби нирок (ХХН) із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у хворих на ожиріння істотно зросла в останній час у зв'язку із щорічним підвищенням захворюваності на кожну патологію зокрема, частоти даного виду коморбідності (15–30%), значним переліком ускладнень внаслідок їх прогресування [9–12, 16–22]. Захворюваність на ХХН становить 6–8% дорослого населення світу, водночас, її поширеність останнім часом істотно зросла в категорії населення похилого віку (до 38%), і часто є коморбідною із ожирінням, НАСГ, метаболічним синдромом та його компонентами: цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією тощо [4–8].

З часу прийняття класифікаційних критеріїв діагнозу ХХН (KDIGO, 2012) [14] маркерами ураження нирок вважають наступні критерії: альбумінурія більше 30 мг/добу (протеїнурія більше 150 мг/добу); або альбумін/креатинін сечі більше 3 мг/ммоль або 30 мг/г; зміни осаду сечі (гематурія, еритроцитарні циліндри, зернисті циліндри, лейкоцитарні циліндри, жирові тіла); зміни вмісту електролітів у крові та інші зміни, пов'язані з порушенням функцій ниркових каналців (тубулярний ацидоз, нефрогенний нецукровий діабет, синдром Фанконі тощо); мікроструктурні зміни, виявлені при патогістологічному дослідженні тканин нирок; структурні порушення, виявлені при інструментальному обстеженні (полікістоз, дисплазія нирок, гідронефроз, гідрокалікоз, кортикальні інфаркти нирок внаслідок міхурово-сечовідних рефлюксів, стеноз ниркових артерій тощо); перенесена трансплантація нирки в анамнезі; зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) нижче 60 мл/хв/1,73 м² упродовж 3 місяців [7, 14, 15]. З метою визначення ШКФ запропоновано кілька формул. Упродовж тривалого часу для обчислення ШКФ використовують формулу D. Cockcroft та M. Gault (1976), яка передбачає об-

числення ШКФ за кліренсом креатиніну (КК) (1) [7, 14, 15]: $КК = (140 - \text{вік} (р)) \times \text{маса тіла} (кг) / 72 \times \text{креатинін сироватки крові} (мг/дл)$. (1) Для перерахунку в мкмоль/л уміст у крові креатиніну ділять на коефіцієнт 88. Величина КК (мл/хв) дорівнює ШКФ. Для зручності її наводять у відношенні до стандартної площі поверхні тіла людини – 1,73 м².

Враховуючи часте поєднання ХХН та ожиріння, а також той факт, що наведена вище формула обчислення ШКФ дає істотну похибку, А. Saracino та співавт. запропонували у хворих на ожирінням модифікувати формулу таким чином (2): $КК = КК_0 \times (1,25 - 0,012 \cdot \text{ІМТ})^2$, де $КК_0$ – КК за формулою Cockcroft–Gault. Вони показали, що модифікований КК більшою мірою корелює з ШКФ, визначеною методом вимірювання кліренсу 51Cr-ЕДТА [13]. Крім того, з огляду на вищу точність, широке розповсюдження отримала скорочена формула обчислення ШКФ, розроблена робочою групою Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (Levey AS et al., 2006) [15], в якій враховується вік, стать, раса та рівень креатиніну сироватки крові (3, 4): $ШКФ = 186 \times (\text{Креатинін сироватки})^{-1,154} \times (\text{Вік})^{-0,208} \times (0,742 \text{ для жінок}) \times (1,210 \text{ для афроамериканців})^3$, де ШКФ (мл/хв/1,73 м²), вік – у роках, креатинін сироватки – у мг/дл; або $ШКФ (мл/хв/1,73 м^2) = 175 \times (\text{Креатинін сироватки} / 88,4)^{-1,154} \times (\text{Вік})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для жінок}) \times (1,212 \text{ для афроамериканців})$, де креатинін – у мкмоль/л (4). Найбільш точним вважають спосіб підрахунку ШКФ за формулою робочої групи з вивчення ХХН: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (Levey AS et al., 2009) [14] за кліренсом креатиніну або цистатину С (5). $ШКФ = 141 \times \text{мін.} (\text{Креатинін}/к, 1)^\alpha \times \text{макс.} (\text{Креатинін}/к, 1)^{-1,209} \times 0,993 \text{ Вік} \times 1,018$ [для жінок] $\times 1,159$ [для афроамериканців], (5) де креатинін сироватки – у мг/дл, $\alpha = 0,7$ для жінок та $0,9$ для чоловіків, α – це $-0,329$ ступінь для жінок та $-0,411$ для чоловіків, мінімальне значення вмісту креатиніну/к

або 1, максимальне значення вмісту креатиніну/к або 1. Обчислення за усіма наведеними формулами передбачено розробленим ДУ «Інститут нефрології НАМН України» [7] автоматичним калькулятором ШКФ, який є дуже зручним для користування *on line*.

Зниження показника ШКФ залежить від двох груп причин: 1) зменшення кількості функціонуючих нефронів, що може відбуватися при патології нирок після їх загибелі; це тимчасове зменшення ШКФ у функціонуючих нефронах унаслідок системних або місцевих гемодинамічних змін [1–7]. Сьогодні засвідчує, що розрахункова ШКФ, необхідна для встановлення стадії ШКФ, не вказує на резервні можливості нирок у відповідь на стимули, чи може змінитися за певних обставин, умов, та за коморбідності з іншою соматичною патологією [3, 6]. Показники ШКФ, зафіксовані у стані функціонального спокою, не є достатніми, щоб дійти висновку щодо кількості функціонуючих нефронів, та функціональних можливостей діючих [1, 3–7]. З цього приводу актуальним є дослідження показника функціонального ниркового резерву (ФНР) [3, 6]. Факт підвищення ШКФ у відповідь на певний стимул свідчить про наявність резерву фільтраційної здатності нирок. Кількісною мірою резерву є різниця між максимально стимульованою ШКФ і її базальним рівнем [3, 6]. Залежно від зміни ШКФ у відповідь на стимули розрізняють: збережений ФНР, тобто здатність нирок збільшувати ШКФ більш ніж 10 %, знижений ФНР – при зростанні ШКФ у відповідь на стимул на 5–10 %; відсутність резерву фільтрації – при прирості ШКФ менше, ніж на 5 % [3]. У здорових осіб приріст ШКФ у відповідь на функціональну стимуляцію коливається у межах 10–60 %, що відображає збереження ФНР і нормальний рівень тиску в ниркових капілярах [3]. Відсутність ФНР свідчить про те, що рівень ШКФ, у режимі якого працює нирка, є гранично високим і розглядається як еквівалент станів гіперфільтрації [3].

У експериментальній та клінічній практиці використовують різні види стимуляторів. Інфузія водного розчину суміші амінокислот підвищувала ШКФ на 10–11,2 % [3]. При спільному введенні амінокислот і дофаміну підвищення ШКФ склало 12–20 %. При харчовому навантаженні білком (відвареною несолоною яловичиною 5 г/кг маси тіла або (або 1,5 г білку/кг)) у групі дітей з єдиною ниркою відзначено зростання ШКФ у 2,1 рази ($p < 0,05$). У здорових

осіб навантаження білком викликає підвищення ШКФ від 10 % до 60 % і більше [3], що пов'язують із включенням у роботу «мовчазних» нефронів, які раніше не функціонували. Відсутність підвищення ШКФ у відповідь на білкове навантаження є свідченням того, що всі наявні нефрони виконують максимальне функціональне навантаження і, отже, резерв фільтрації виснажений [3].

У клініці часто застосовують водно-сольове навантаження 0,5 % розчином хлориду натрію об'ємом 0,5 % від маси тіла хворого [3, 6]. У нефрологічно здорових осіб після сольового навантаження ШКФ збільшується за рахунок включення ФНР, що у середньому становить 50 % [3, 6, 10]. Дослідження, проведені у хворих на ХХН I та II ст. показали, що незважаючи на ознаки ушкодження нирок, ФНР не лише не зменшився, а навпаки – зріс у межах 20–30 % [3]. Тобто, на початкових стадіях ХХН відбувається ушкодження нефронів, але кількість їх не зменшується. Це є свідченням можливості патогенетичного обґрунтованого впливу на перебіг ХХН і запобігання подальшому її прогресуванню [3]. Тому, робочою гіпотезою нашого дослідження є перевірка наявності та ступеня ФНР у хворих на ХХН за коморбідності з НАСГ та ожирінням та на підставі отриманих результатів – розробка патогенетичних способів корекції встановлених порушень. Наразі особливості функціонального стану нирок з дослідженням ФНР за коморбідності ХХН із НАСГ не проводились.

Мета дослідження. Встановити зміни функціонального стану нирок та функціонального резерву нирок залежно від стадії хронічної хвороби нирок (пієлонефрит) за коморбідності з неалкогольним стеатогепатитом та ожирінням.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 240 хворих на ХХН (хронічний двобічний пієлонефрит) I–III стадії, 145 з яких мали коморбідний НАСГ та ожиріння I ст. (1 група), у 95 осіб було встановлено ХХН I–III стадії без коморбідної патології. Залежно від стадії ХХН групи хворих були розподілені наступним чином: 1 група – на 3 підгрупи: з ХХН I ст. – 51 хворий, з ХХН II ст. – 53 хворих, з III ст. – 41 хворий. 2 група розподілилася на 3 підгрупи: з ХХН I ст. – 32 хворих, з ХХН II ст. – 35 хворих, з ХХН III ст. – 28 хворих. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб (ПЗО). Середній вік пацієнтів склав ($49,8 \pm 5,8$) років. Діагностику ХХН здійснювали згідно рекомендаціями

клінічних настанов ДУ "Інститут нефрології НАМН України" (2012) [7]. У дослідження були включені хворі на ХХН I–III стадії без нефротичного синдрому із хронічним неускладненим пієлонефритом у фазі загострення. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) досліджували за кліренсом креатиніну, обчислювали за формулою Кокрофта-Гаулта, а також за допомогою універсального автоматичного калькулятора СКД-ЕРІ [7, 14, 15]. Крім стандартних методів дослідження (вміст у крові креатиніну, сечовини, протеїнограми, іонограми, загального аналізу сечі, аналізу сечі за Нечипоренко, Зимницьким, посіву сечі з визначенням збудника, його кількості та чутливості до антибіотиків тощо) вивчали функції нирок після водно-сольового навантаження [3, 6]. Для водно-сольового навантаження використовували 0,5 % розчин хлориду натрію об'ємом 0,5 % від маси тіла хворого, сечу збирали за одну год. Дослідження проводили наступним чином: о 7-й ранку пацієнт повністю звільнював сечовий міхур, після чого йому пропонували випити 0,5 % розчин натрію хлориду в розрахунку 0,5 % від маси тіла. Далі упродовж години пацієнт перебував у стані спокою. Через годину збирали сечу, заміряли її об'єм і визначали концентрацію креатиніну за стандартною методикою. Обчислювали екскрецію креатиніну при водно-сольовому навантаженні, швидкість сечовиділення за хв, ШКФ за кліренсом креатиніну (КК) [3, 6]. Приріст екскреції креатиніну після водно-сольового навантаження щодо екскреції креатиніну при добовому діурезі становив величину ФНР. Для визначення ФНР, тобто наявності та величини зростання ШКФ після сольового навантаження за формулою Кокрофта – Гаулта [7].

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагноз ожиріння встановлювали на підставі обчислення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м})$. На підставі підвищення ІМТ 30–34,9 кг/м² встановлювали I ступінь, при ІМТ 35–39,9 кг/м² – II ступінь, ІМТ вище 40 кг/м² – III ст. ожиріння.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середне (M) ± стандартне відхилення (s). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження. Аналіз показників функціонального стану нирок показав, що вміст у крові креатиніну у хворих 1 та 2 груп із ХХН I ст. статистично вірогідно відрізнявся. Так, у хворих 1 групи показник перевищив дані у ПЗО у 1,5 рази ($p < 0,05$), у 2 групи – у 1,3 рази ($p < 0,05$) (табл. 1). У пацієнтів з ХХН II ст. 1 групи вміст креатиніну перевищив показник у ПЗО у 1,7 рази проти 1,5 рази у 2 групі ($p < 0,05$). Відповідно у хворих на ХХН III ст. вміст у крові креатиніну у хворих 1 групи перевищував дані у ПЗО у 2,3 рази ($p < 0,05$), у 2 групи – у 1,9 рази ($p < 0,05$), в усіх випадках із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$) (табл. 1). Таким чином, коморбідність з НАСГ істотно впливає на функціональні показники стану нирок, зокрема, їх азотовидільну функцію. Дану позицію підтверджують отримані дані вмісту в крові сечовини у порівняльному аспекті між групами (табл. 1). Так, вміст в крові сечовини у хворих із ХХН I ст. перевищував показники у ПЗО відповідно в 1 та 2 групах – у 2,4 та 2,2 рази ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХХН II ст. 1 групи вміст сечовини перевищив показник у ПЗО у 2,5 рази проти 2,4 рази у 2 групі ($p < 0,05$). Відповідно у хворих на ХХН III ст. вміст у крові сечовини у

хворих 1 групи перевищував дані у ПЗО у 2,9 рази ($p < 0,05$), у 2 групи – у 2,5 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Аналіз вмісту в крові альбумінів також вказує на істотну різницю між групами порівняння. Зокрема, показник вмісту в крові альбумінів у хворих із ХХН І ст. був нижчим від показника у ПЗО відповідно в 1 та 2 групах – у 1,3 та 1,2 рази ($p < 0,05$), однак вірогідної різниці між групами встановлено не було ($p > 0,05$). У

пацієнтів з ХХН ІІ ст. 1 групи вміст альбумінів був нижчим від показника у ПЗО у 1,4 рази проти 1,3 рази у 2 групі ($p < 0,05$). Відповідно у хворих на ХХН ІІІ ст. вміст у крові альбумінів у хворих 1 групи був нижчим від нормативних у 1,5 рази ($p < 0,05$), у 2 групи – у 1,4 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між групами хворих із коморбідністю з НАСГ та ХХН ІІ та ХХН ІІІ та на ХХН без коморбідних захворювань ($p < 0,05$).

Таблиця 1 – Показники функціонального стану нирок у хворих на ХХН та НАСГ, ожиріння, хворих на ХХН залежно від стадії ХХН ($M \pm m$)

Показники, од. виміру	ПЗО (n = 30)	Групи обстежених хворих					
		І група (НАСГ, ХХН) (n = 145)			ІІ група (ХХН) (n = 95)		
		ХХН І ст. (n = 51)	ХХН ІІ ст., (n = 53)	ХХН ІІІ ст. (n = 41)	ХХН І ст., (n = 32)	ХХН ІІ ст., (n = 35)	ХХН ІІІ ст. (n = 28)
Креатинін, мкмоль/л	75,0 ± 2,0	113,2 ± 2,2*	125,2 ± 1,4*	169,2 ± 2,5*	101,2 ± 2,3 */**	114,2 ± 1,9*/**	143,2 ± 2,4*/**
Сечовина, ммоль/л	3,8 ± 0,1	9,0 ± 0,3*	9,5 ± 0,1*	10,9 ± 0,2*	8,5 ± 0,4*	9,0 ± 0,1*/**	9,5 ± 0,2*/**
Альбуміни, г/л	40,2 ± 1,3	32,2 ± 0,8*	27,2 ± 0,5*	26,3 ± 0,4*	33,9 ± 1,0*	29,5 ± 0,3*/**	28,0 ± 0,4*/**
Кліренс креатиніну, мл/хв	102,2 ± 2,6	90,0 ± 1,2*	62,0 ± 1,1*	45,0 ± 0,7*	95,0 ± 1,5*	76,0 ± 1,0*/**	57,0 ± 0,9*/**
ШКФ СКД-ЕРІ, мл/хв/1,72м ²	101,2 ± 1,6	68,0 ± 1,3*	54,0 ± 1,0*	37,0 ± 0,6*	77,0 ± 1,2*/**	64,0 ± 1,2*/**	46,0 ± 0,7*/**

Примітки: *– зміни вірогідні у порівнянні із показником у ПЗО ($p < 0,05$); **– зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів відповідної стадії ХХН із коморбідним перебігом НАСГ та ожиріння ($p < 0,05$).

Наслідком встановлених змін стало істотне зниження ШКФ за кліренсом креатиніну за формулою Кокрофта-Гаулта та розрахункове за СКД-ЕРІ (табл.1). Так, показник кліренсу креатиніну за формулою Кокрофта-Гаулта у хворих із ХХН І ст. був нижчим від показника у ПЗО лише у пацієнтів 1 групи (на 11,8 %) ($p < 0,05$), у пацієнтів 2 групи зміни були не вірогідні та вірогідної різниці між групами встановлено не було ($p > 0,05$). У пацієнтів з ХХН ІІ ст. 1 групи показник кліренсу креатиніну був нижчим від показника у ПЗО на 39,2 % проти зниження на 25,5 % у 2 групі ($p < 0,05$) з підтвердженням статистично вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Водночас, у хворих на ХХН ІІІ ст. показ-

ник кліренсу креатиніну у хворих 1 групи був нижчим від нормативних на 55,9 % ($p < 0,05$), у 2 групи – на 44,1 % ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між хворими із поєднаним перебігом НАСГ і ХХН у порівнянні з хворими на ХХН без коморбідних захворювань ($p < 0,05$). Обчислення ШКФ за СКД-ЕРІ вказує на вищу точність оцінки ШКФ, оскільки показник істотно відрізнявся між групами порівняння, вказуючи на вірогідність нашої робочої гіпотези. Так, показник ШКФ у хворих із ХХН І ст. був нижчим від показника у ПЗО у пацієнтів 1 групи у 1,5 рази ($p < 0,05$), у пацієнтів 2 групи – у 1,3 рази ($p < 0,05$) з підтвердженням статистично вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). У па-

цієнтів з ХХН II ст. 1 групи ШКФ була нижчою від показника у ПЗО у 1,9 рази проти зниження у 1,6 рази у 2 групі ($p < 0,05$) з підтвердженням статистично вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Водночас, у хворих на ХХН III ст. показник ШКФ у хворих 1 групи був нижчим від нормативних у 2,7 рази ($p < 0,05$), у 2 групи – у 2,2 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між хворими із коморбідним перебігом НАСГ та ХХН II та ХХН III у порівнянні з хворими на ізольовану ХХН відповідної стадії ($p < 0,05$). Таким чином, функціональний стан нирок у хворих на ХХН за коморбідності з НАСГ щодо показників екскреції азотистих шлаків, втрати альбумінів та інтегрального показника – ШКФ був вірогідно знижений у порівнянні з показниками у хворих на ХХН без коморбідності.

Аналіз показників, що свідчать про функціональний резерв нирок після водно-сольового навантаження, вказує на істотні відмінності показників між групами порівняння (табл. 2). Креатинін плазми крові після навантаження у хворих на ХХН I ст. 1 та 2 груп знизився, однак перевищував показник у ПЗО відповідно у 1,5 та 1,3 рази ($p < 0,05$). Розрахункова ШКФ і клубочкова фільтрація за кліренсом креатиніну при спонтанному діурезі практично не відрізнялись (табл. 1). ШКФ за КК після сольового навантаження перевищила показник у ПЗО у 1,3 та 1,2 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Обчислення ФНР після індукованого сольового діурезу показало зростання ШКФ у хворих обох груп: відповідно, але більш істотно у пацієнтів без коморбідності з НАСГ – на 36,6 % проти 31,1 % у 1 групі ($p < 0,05$), що свідчить про наявність достатнього функціонального ниркового резерву у хворих на ХХН I ст. і нижчі резервні можливості за коморбідності з патологією печінки (табл. 2). Швидкість сечовиділення при сольовому навантаженні у порівнянні зі спонтанним діурезом вірогідно зросла у хворих обох груп ($p < 0,05$). Цікаву закономірність показали результати дослідження функціонального стану нирок за вмістом креатиніну у сечі, який зріс в обох групах хворих на ХХН I, відповідно у 1,8 та 1,6 рази ($p < 0,05$), у результаті чого під впливом водно-сольового навантаження зросла екскреція креа-

тиніну: більш інтенсивно у 2 групі: у 2,2 рази проти 1,5 у хворих 1 групи ($p < 0,05$). Дійсно, застосування водно-сольової стимуляції і визначення ФРН дає можливість не лише оцінити функціональний стан сечовидільної системи, але і випрацювати тактику щодо можливостей його корекції шляхом застосування поліелектролітних сумішей, а також препаратів амінокислотного походження [10]. Подібні тенденції виявили результати дослідження ФНР у хворих на ХХН II ст, зокрема, ШКФ зросла відповідно у 1 та 2 групах на 19,3 % та 28,9 % ($p < 0,05$) із наявністю істотної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) залишаючись нижчою від нормативних показників відповідно у 2,0 та 1,5 рази ($p < 0,05$). Креатинін сечі після стимуляції також зріс і перевищив дані у ПЗО у 2,2 та 1,9 рази ($p < 0,05$). На тлі фонового зростання діурезу у більшій мірі у хворих 2 групи показник екскреції креатиніну теж зріс більш інтенсивно в хворих 2 групи і перевищив дані у ПЗО у 2,1 рази проти 1,4 рази у 1 групі ($p < 0,05$). Зростання діурезу і швидкості сечовиділення при водно-сольовому навантаженні відбувається за рахунок збільшення фільтрації на тлі постійної реабсорбції. ФНР при водно-сольовому навантаженні у хворих на ХХН I-II ст. обох груп був позитивним і достатнім, тобто перебував у межах зростання на 19–37 % ($p < 0,05$) при його обчисленні шляхом виявлення приросту фільтрації, як за формулою ШКФ, так і клубочкової фільтрації за кліренсом креатиніну ($p < 0,05$) (табл. 2), що вказує на потенційні резервні можливості нирок і можливу зворотність дисфункції під впливом лікувальних програм.

У хворих на ХХН III ст. 1 групи після водно-сольового навантаження показник ШКФ зріс лише на 8,9 % ($p < 0,05$), у той час, як у хворих 2 групи – на 17,5 % ($p < 0,05$). Це може бути зумовлено наявністю коморбідної патології печінки (НАСГ) і розцінюється як знижений ФНР – тобто зростання ШКФ у відповідь на стимул у межах 5–10 %. У двох пацієнтів 1 групи (4,9 %) приріст показника ШКФ склав 3,2 %, тобто ФНР був відсутній, що вказує на істотніше ушкодження нирок під впливом дисфункції печінки та зменшення функціонуєчої паренхіми нирок, зокрема, внаслідок їх фіброзування.

Таблиця 2 – Показники функціонального резерву нирок у хворих на ХХН із НАСГ, ожиріння та ХХН без коморбідності залежно від стадії ХХН після водно-сольового навантаження

Показники, од. вимір	ПЗО (n = 30)	Групи обстежених хворих					
		I група (ХХН, НАСГ) (n = 145)			II група (ХХН) (n = 95)		
		ХХН I ст. (n = 51)	ХХН II ст., (n = 53)	ХХН III ст. (n = 41)	ХХН I ст., (n = 32)	ХХН II ст., (n = 35)	ХХН III ст. (n = 28)
ШКФ за КК, мл/хв	151,2 ± 2,6	118,0 ± 2,2*	74,0 ± 1,3*	49,0 ± 1,7*	129,0 ± 1,5**/**	98,0 ± 1,8**/**	67,0 ± 1,9**/**
ФНР, %	48,2	31,1*	19,3*	8,9*	36,6 **/**	28,9 **/**	17,5 **/**
Діурез, л/60 хв	0,221 ± 0,011	0,335 ± 0,012*	0,317 ± 0,005*	0,289 ± 0,009 *	0,474 ± 0,005 **/**	0,459 ± 0,013 **/**	0,337 ± 0,012 **/**
Креатинін сечі (КС), мкмоль/л	2981 ± 186,1	5552,8 ± 121,2*	6539,3 ± 175,3*	7398,2 ± 138,2*	4912,2 ± 143,3 **/**	5853,8 ± 168,2 **/**	6797,4 ± 184,6 *
Креатинін пл. (КП), мкмоль/л	70,0 ± 2,0	105,8 ± 2,1*	115,1 ± 2,4*	151,7 ± 2,5*	90,2 ± 2,3 **/**	102,5 ± 2,5 **/**	120,8 ± 1,8 **/**
КС/КП	44,3 ± 1,2	52,9 ± 1,5*	56,9 ± 1,3*	48,9 ± 1,1*	54,6 ± 1,4*	57,4 ± 1,8*	56,6 ± 1,2**/**
Екскреція креатиніну, ммоль/хв	0,012 ± 0,0001	0,018 ± 0,0002	0,017 ± 0,0001*	0,014 ± 0,0001*	0,026 ± 0,0001 **/**	0,025 ± 0,0002 **/**	0,019 ± 0,0001 **/**

Примітки: 1.*– зміни вірогідні у порівнянні із показником у ПЗО (p < 0,05); 2.**– зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів відповідної стадії ХХН із коморбідним перебігом НАСГ та ожиріння (p < 0,05).

Проведений кореляційний аналіз вказує на наявність середньої сили та сильного кореляційного взаємозв'язку між показниками ШКФ та інтенсивністю ліпопероксидації (зростання вмісту в крові МА) та окиснювальної модифікації білків (зростання вмісту в крові АКДФГ ОХ) (табл. 3), дефіцитом чинників антиоксидантного

захисту (зниження вмісту глутатіону відновленого), зростанням вмісту в крові маркерів анаболізму колагену, гексозамінів, сіалових кислот, цитокератину-18, гальмуванням колагенлізу (КЛА, p < 0,05), що свідчить про участь цих чинників у зниженні ШКФ за коморбідності з НАСГ і прогресуванні ХХН.

Таблиця 3 – Матриця кореляційних зв'язків між ШКФ (СКД-ЕРІ) та показниками оксидативного стресу, вмістом компонентів сполучної тканини у крові хворих на ХХН із ожирінням та неалкогольним стеатогепатитом (r, p)

Показник	МА	АКДФГ ОХ	ГВ	Цитокератин-18	БЗОП	КЛА	СК	ГА
ШКФ	-0,68*	-0,63*	0,70*	-0,81*	-0,78*	0,67*	-0,41*	-0,43*

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

Отримані дані доповнюють концепцію патогенезу взаємообтяження ХХН та НАСГ, ожиріння [10], мотивують до пошуку нових, невідомих раніше механізмів їх прогресування.

ріння [10], мотивують до пошуку нових, невідомих раніше механізмів їх прогресування.

Висновки

1. Неалкогольний стеатогепатит істотно обтяжує перебіг ХХН I–III стадій з вірогідним зниженням азотовидільної функції, швидкості клубочкової фільтрації, гіпоальбумінемії ніж за ізольованого перебігу ХХН.

2. У хворих на ХХН I–II стадій без коморбідних станів встановлено вірогідно вищий функціональний резерв нирок у відповідь на водно-електролітну стимуляцію, який, водночас, в обох категорій пацієнтів є достатнім (приріст ШКФ у межах 28–37 % проти 19–31 % за коморбідності з НАСГ) щодо можливостей підвищення функціональної здатності нирок шляхом розробки відповідних лікувально-реабілітаційних програм.

3. У хворих на ХХН III стадії з неалкогольним стеатогепатитом встановлено істотно знижений ФРН (зростання ШКФ на 8,9 % проти 17,5 % у хворих без НАСГ), а у 4,9 % пацієнтів з

коморбідністю функціональний нирковий резерв був відсутній (приріст склав 3,2 %), що доводить синдром взаємообтяження НАСГ із ХХН III стадії у вигляді майже незворотних змін функціонального стану нирок і потребу в постійному моніторингуванні і попередженні його прогресування.

4. Кореляційний аналіз показників, отриманих у хворих із коморбідністю ХХН I–III ст та НАСГ, вказує на істотну взаємозалежність зниження ШКФ із зростанням інтенсивності оксидативного стресу, зниженням потенціалу чинників антиоксидантного захисту (вміст відновленого глутатіону), гіперпродукцією компонентів сполучної тканини (колагену (БЗОП), гексозамінів, сіалових кислот), цитокератину-18 на тлі зниження колагенолізу ($p < 0,05$), які у взаємозалежності середньої та високої сили корелюють із показником ШКФ ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень

Перспектива подальших досліджень в зазначеному напрямку полягає в дослідженні показ-

ників ШКФ та функціонального резерву нирок у динаміці лікування хворих із коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту та ХХН: хронічного пієлонефриту.

References (список літератури)

1. Athyros V, Tziomalos K, Katsiki N et al. [Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease; an update.]. *World J. Gastroenterol.* 2015. 21: 6820–6834
2. Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. [Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men.]. *Metabolism.* 2008. 57: 569–576.
3. Ix JH, Sharma K. [Mechanisms Linking Obesity, Chronic Kidney Disease, and Fatty Liver Disease: The Roles of Fetuin-A, Adiponectin, and AMPK.]. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Mar; 21(3): 406–412.
4. Franchini S, Savino A, Marcovecchio ML. et al. [The effect of obesity and type 1 diabetes on renal function in children and adolescents.]. *Pediatr. Diabetes.* 2015, 16: 427–433.
5. KDIGO 2012 [Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.]. *Kidney International Supplement* 2013;3:1–150.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. [A new equation to estimate glomerular filtration rate.]. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12.
7. Machado MV, Gonçalves S, Carepa F, et al. [Impaired renal function in morbid obese patients with nonalcoholic fatty liver disease.]. *Liver Int.* 2012. Feb; 32(2): 241–248.
8. Marcuccilli M, Choncho M. [NAFLD and Chronic Kidney Disease]. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Apr; 17(4): 562.
9. Musso G, Cassader M, Cohnen S, et al. [Fatty Liver and Chronic Kidney Disease: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities.]. *Diabetes Care.* 2016. Oct; 39(10): 1830–1845.
10. Papademetriou M, Athyros VG, Geladari E, et al. [The Co-Existence of NASH and Chronic Kidney Disease Boosts Cardiovascular Risk: Are there any Common Therapeutic Options?]. *Current Vascular Pharmacology*, 2017;15:1–15.
11. Pacifico L, Bonci E, Andreoli GM, et al. [The Impact of Nonalcoholic Fatty Liver

- Disease on Renal Function in Children with Overweight/Obesity]. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17:1218.
12. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, et al. [Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes.] *Diabetes Care.* 2014; 37: 1729–1736.
 13. Yasui K, Sumida Y, Mori Y, et al. [Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease]. *Metabolism.* 2011 May; 60(5): 735–739.

(received 12.09.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 12.09.2018, опубліковано 25.12.2018)