

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова робота
на правах рукопису

Башкірова Анна Дмитрівна

УДК: [616.36-003.826:616.12-008.331.1-056.257]-078:57.083.185.152.3

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ЛІПАЗИ У ХВОРИХ НА
НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ
ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА.

Спеціальність 222 «Медицина»
спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.Д. Башкірова

Науковий керівник: Бабак Олег Якович, доктор медичних наук, професор

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Башикірова А.Д. Клінічне значення ендотеліальної ліпази у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової маси тіла. - Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2020.

Захист відбудеться у Харківському національному медичн університет МОЗ України у 2020 році.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) в даний час є найбільш поширеною причиною хронічних захворювань печінки в розвинених країнах. Зростання захворюваності НАЖХП пов'язане з глобальною епідемією ожиріння і проявом метаболічних ускладнень, включаючи гіпертонічну хворобу, діабет і дисліпідемію. За рекомендаціями американської асоціації вивчення хвороб печінки (AASLD) та рекомендаціями EASL–EASD–EASO з діагностики та лікування НАЖХП, у діагностиці НАЖХП перевага надається неінвазійним методам, а спосіб лікування визначається індивідуально в залежності від виразності стеатозу і супутніх метаболічних порушень. У той же час невідомо, яку клінічну роль відіграє ендотеліальна ліпаза (ЕЛ) у хворих на НАЖХП на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ) та надлишкової маси тіла й подальше визначення лікувальної тактики.

Обстежено 80 осіб (середній вік склав $52,12 \pm 5,24$ років), з яких 32 чоловіки (53.33%) та 28 жінок (46.66%), які склали основну групу. До 1 групи увійшли 44 пацієнти з НАЖХП на тлі ГХ на надлишкової маси тіла. Групу 2 склали 16 осіб з ГХ I-II стадії без наявності НАЖХП. Розподіл основної групи на підгрупи проводився згідно з наявністю стеатозу печінки. Контрольну групу 0 склали 20 практично здорових осіб. Статистично значущих відмінностей у віці, гендерному представництві та зрості між групами не було.

Усім обстеженим було зібрано скарги, анамнезу захворювання та життя, об'єктивне дослідження, визначення антропометричних параметрів (ІМТ, ОТ, ОТ/зріст), вимірювання АТ, ЕКГ, біохімічний аналіз крові з визначенням маркерів порушення функції печінки (АсАТ, АлАТ, загальний білірубін, ЛФ), дослідження порушень обміну вуглеводів (глюкоза крові, інсулін крові, НОМА-ІР, глікований гемоглобін) та ліпідного профілю (холестерин крові загальний, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцериди), визначення рівня ЕЛ в плазмі крові імуноферментним методом. З метою виявлення стеатозу проводилася УЗД-діагностика печінки та індекс NAFLD liver fat score що містить такі показники, як наявність метаболічного синдрому й цукрового діабету 2 типу (ЦД2), рівень сироваткового інсуліну, АСТ і співвідношення АСТ / АЛТ. Оцінка виразності стеатозу проводилася за допомогою індексу Fib-4, який містить такі показники, як АСТ, АЛТ, рівень тромбоцитів. Усі хворі з метою виключення алкогольного генезу НАЖХП проходили анкетування визначення алкогольних юнітів за UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines 2016 – тест, який має міжнародну стандартизацію та дозволяє виявити зловживання алкоголем.

Діагноз НАЖХП установлювали згідно з наказом №826 МОЗ України від 06.11.2014 на підставі критеріїв Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, 2018) та Європейських рекомендацій з діагностики й лікування НАЖХП (2016) [1].

Діагноз ГХ встановлювали згідно з наказом №384 МОЗ України від 24.05.2012 р., визначення стадії та ступеня ГХ згідно з клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії (2018) Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) [2].

Усі пацієнти отримали рекомендації з модифікації дієти та фізичних навантажень. Пацієнти з НАЖХП із виразним стеатозом отримували есенціальні фосфоліпіди в дозі 2 капсули 3 рази на добу впродовж 6 місяців. Через 6 місяців пацієнтам було проведено контроль клініко-біохімічних

показників та ендотеліальної ліпази. Хворі на ГХ отримували терапію згідно з клінічним протоколом № 384 МОЗ України.

Дослідження було схвалено комісією ХНМУ з біоетики (протокол №7 від 06.11.2019р.). Статистична обробка даних проводилася за допомогою стандартних методів.

Доведена достовірна різниця в групах за індексом жиру печінки NAFLD liver fat score ($p = 0,002$), у якому враховується чутливість до інсуліну. Індекс фіброзу печінки Fib-4 має діагностичні значення при виразному стеатозі (F1-F2 фіброзу за шкалою METAVIR). Збільшення індексу в пацієнтів з ГХ без стеатозу не було значущим, але з підвищеним ІМТ відносно контрольної групи доводить прогностичну роль показника щодо патогенетично можливого виникнення стеатозу в цього контингенту досліджуваних.

Установлено, що виразність стеатозу печінки пов'язана з абдомінальним жировідкладенням. При цьому при збільшенні ІМТ та абдомінального жировідкладення достовірно ($p < 0,05$) збільшується концентрація тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та зменшується ЛПВЩ. Доведено, що в пацієнтів із різним ступенем стеатозу глікемія натще є підвищеною разом із гіперінсулінізмом, підвищенням індексу інсулінорезистентності НОМА-IR та рівня глікованого гемоглобіну, що в сукупності поглиблює ліпідні порушення. Створено прогностичну модель виразності стеатозу печінки ($F=271,76$; $p < 0,001$). Незалежними показниками, що впливають на прогресування стеатозу в якої, є ЕЛ, інсулін, глікований гемоглобін, НОМА-IR, АЛТ, ЛФ, ЛПДНЩ, ТГ, ІМТ.

Установлена достовірно вища концентрація ЕЛ ($p=0,01$) у групах з помірним та виразним стеатозом печінки відносно контрольної групи та групи без стеатозу печінки. Причому підвищення рівня ЕЛ асоціюється з наявністю метаболічних порушень.

Доведено, що в осіб із НАЖХП на тлі ГХ за наявності ЦД2 підвищений рівень ЕЛ доцільно враховувати як додатковий фактор ризику в зв'язку з

позитивною кореляцією ($R = 0,386$, $p < 0,05$) між рівнями ЕЛ та глікованого гемоглобіну.

Установлено, що концентрація ЛПВЩ залежить від наявної інсулінорезистентності та асоціюється із споживанням алкоголю та виразністю стеатозу печінки. Виявлена залежність рівня ЕЛ від ЛПНЩ та загального холестерину ($F(5,44)=2,56$; $P < 0,05$), що доводить її додаткову роль у метаболізмі ЛПНЩ в умовах стеатозу печінки на тлі інсулінорезистентності.

Виразністю факторного навантаження ЕЛ є $0,381$, що доводить значну залежність показника від співвідношення таких компонентів, як загальний холестерин, тригліцериди, ЛПНЩ, ІМТ, глікований гемоглобін, АТ, інсулін, ЛПДНЩ та індекс жиру печінки NAFLD liver fat score. Найбільш значне факторне навантаження на виразність стеатозу печінки відтворюють концентрація інсуліну, тригліцеридів, ЛПВЩ (негативний внесок).

Доведено позитивний вплив лікування есенціальними фосфоліпідами на показники рівнів інсуліну, печінкових трансаміназ, загального холестерину, тригліцеридів та ЛПВЩ. Установлено достовірне ($p < 0,001$) зниження рівня ЕЛ та виразності стеатозу печінки. Доведено, що після корекції відновлюється кореляційний зв'язок між концентраціями ЕЛ та ЛПВЩ.

Наукова новизна дослідження підтверджена деклараційним патентом України на винахід (Патент u 2018 10962 Україна, МПК А61Л 36/00 G01N 33/50. Корисна модель / Бабак О.Я., Башкірова А.Д.; заявник та власник патенту Харківський національний медичний університет. —No 4973/3У/19; заявл. 06.11.18; опубл. 25.02.19.).

Результати дослідження впроваджено в клінічну роботу КЗОЗ «Валківської ЦРЛ», КНП «Міської клінічної лікарні №13», КНП «Чутівської ЦРЛ», КНП «Тернопільської університетської лікарні Тернопільської обласної ради», КЗ «Чернівецької обласної клінічної лікарні».

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, надлишкова маса тіла, ендотеліальна ліпаза, гіпертонічна хвороба.

SUMMARY

Bashkirova A.D. Clinical significance of endothelial lipase in patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension and excess body weight. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine", specialization "Internal diseases". - Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

Viva will take place in KhNMU in 2020.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most common cause of chronic liver diseases in developed countries. An increase in NAFLD incidence is associated with a global obesity epidemic and metabolic complications, including hypertension, diabetes, and dyslipidemia. According to the recommendations of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and EASL-EASD-EASO guidelines for the diagnosis and treatment of NAFLD, the diagnosis of NAFLD prefers non-invasive methods, and the treatment is determined individually depending on the severity of steatosis and concomitant metabolic disorders. At the same time, clinical role of endothelial lipase (EL) in patients with NAFLD on the background of hypertension and excess body weight and further determination of therapeutic tactics is unknown.

Survey data from 94 people have been analyzed. 80 people were surveyed (average age was 52.12 ± 5.24 years), of which 32 men (53.33%) and 28 women (46.66%) made up the main group. Group 1 included 44 patients with NAFLD on the background of GC and overweight. Group 2 consisted of 16 individuals with I-II stage GC without NAFLD. The main group has been divided into subgroups according to the presence of liver steatosis. There were no statistically significant differences in age, gender representation and height between groups.

All of them were subjected to collection of complaints, medical history of disease and life, objective study, determination of anthropometric parameters (BMI, RT, RT / height), measurement of blood pressure, ECG, biochemical analysis of

blood with determination of liver dysfunction markers (ASAT, ALAT, general bilirubin, LF), studies of carbohydrate metabolism disorders (blood glucose, blood insulin, NOMA-IR, glycated hemoglobin) and lipid profile (total blood cholesterol, HDL, LDL, VLDL, triglycerides), determination of EL in blood plasma by immune enzyme method. Liver ultrasound and NAFLD liver fat score have been performed to detect steatosis, including metabolic syndrome and type 2 diabetes (DM2), serum insulin levels, AST, and AST / ALT ratios. The severity of steatosis was assessed using the Fib-4 index, which included such indicators as AST, ALT, and platelet levels. All patients for the exclusion of NAFLD alcohol genesis were interviewed for alcohol units according to UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines 2016 - a test that has international standardization and identifies alcohol abuse.

The diagnosis of NAFLD was established in accordance with Order No. 826 of the Ministry of Health of Ukraine dated 06.11.2014 on the basis of criteria of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2012 and European guidelines for NAFLD [1] the diagnosis and treatment.

The diagnosis of GC was established in accordance with Order # 384 of the Ministry of Health of Ukraine dated 24.05.2012, the stage and degree of GC were determined according to the clinical guidelines for hypertension (2017) of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiologists (ESC) [2].

All patients received recommendations for diet modification and exercise. Patients with NAFLD with pronounced steatosis were prescribed Essentiale forte H (RP No. UA / 8682/01/01) at a dose of 2 capsules 2 times a day for 6 months. 6 months later, patients were monitored for clinical and biochemical parameters and endothelial lipase. GC patients were treated according to clinical protocol No. 384 of the Ministry of Health of Ukraine.

The study was approved by the KhNMU Commission on Bioethics (protocol No. 7 dated 06.11.2019). Statistical data processing was performed using standard methods.

A significant difference in the NAFLD liver fat score ($p = 0.002$) groups in which insulin sensitivity was considered has been demonstrated. The liver fibrosis index Fib-4 has diagnostic values for marked steatosis (F1-F2 fibrosis on the METAVIR scale). Index increase in patients with GC without steatosis was not significant, but with an increased BMI relative to the control group proves the prognostic role of the indicator regarding the pathogenetically possible steatosis occurrence in this contingent of subjects.

The severity of liver steatosis has been found to be associated with abdominal fat deposition. Moreover with BMI and abdominal fat deposition increase, the concentration of triglycerides, LDL, VLDL increase credibly ($p < 0.05$) but HDL significantly decrease. In patients with varying degrees of steatosis, fasting glycemia has been shown to be increased along with hyperinsulinism, an increase in insulin resistance HOMA-IR, and glycated hemoglobin level, which in the aggregate aggravate lipid disorders. The reliable prognostic model ($MR = 0.997$; $F = 271.76$; $SE = 1.115$; $p < 0.001$) in terms of the severity of steatosis has such parameters as levels of EL, insulin, glycated hemoglobin, NOMA-IR, ALT, LF, VLDL, TG as well as being associated with excess weight.

Significantly higher EL concentration ($p = 0.01$) was established in the groups with moderate and distinct liver steatosis relative to the control group and the group without liver steatosis. In this case, the increase EL level is associated with the presence of metabolic disorders.

It has been shown that in patients with NAFLD on the background of hypertension in the presence of DM2, an increased level of EL is appropriate to be considered as an additional risk factor due to the positive correlation (Spearman $R = 0.386$, $p < 0.05$) between EL levels and glycated hemoglobin.

It has been established that HDL concentration depends on the available insulin resistance and is associated with alcohol consumption and severity of liver steatosis. Dependence of EL level on LDL and total cholesterol has been revealed, which proves its additional role in LDL metabolism providing liver steatosis on the background of insulin resistance.

The expressiveness of EL factor load is 0.381, which proves a significant dependence of the indicator on the ratio of components such as total cholesterol, triglycerides, LDL, BMI, hiked hemoglobin, AT, insulin, VLDL and liver fat index NAFLD liver fat score. The most significant factor load on the severity of liver steatosis is reproduced by the concentration of insulin, triglycerides, HDL (negative contribution).

Positive effect of treatment with essential phospholipids on the levels of insulin, liver transaminases, total cholesterol, triglycerides and HDL has been proved. Significant ($p < 0.001$) decrease in EL level and severity of liver steatosis has been established. It is proved that the correlation between EL and HDL concentrations is restored after correction.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, excess body weight, endothelial lipase, hypertension.

Список публікацій здобувача

1. Bashkirova, A. D., Babak, O. Ya. (2017). Modern trends in the diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in overweight subjects (review). *Inter Collegas*, 4(4), 173-182.

2. Bashkirova, A. D. (2018). Endothelial lipase as new diagnostic marker of non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive subjects (review). *Inter Collegas*, 5(2), 57-63.

3. Bashkirova, A., Babak, O. (2018). Parameters of lipid metabolism and severity of liver steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension depending on the status of carbohydrate metabolism. *Innovative Solutions In Modern Science*, 8(27), 53–71.

4. Башкирова, А.Д., Бабак, О.Я. (2018). Антропометрические характеристики и параметры липидно-углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни

в зависимости от степени стеатоза печени. *Georgian medical news*, 11(284), 59–65.

5. Bashkirova, A., Babak, O. (2019). Results of correction of the hepatic steatosis on the background of hypertension and overweight with help of essential phospholipid complex. *Georgian medical news*, 3(288), 86–91.

6. Башкирова, А. Д., Бабак, О. Я. (2019). Параметры углеводного метаболизма и выраженность стеатоза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни в зависимости от показателей липидного профиля. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 4(20), 64-71.

7. Bashkirova, A. (2019). Analysis of pathogenetic relations between clinical and metabolic parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease on the background of hypertension. *East European Scientific Journal*, 9(49), 42-47.

8. Bashkirova, A., Babak, O. (2019). Cluster analysis of the pathogenetic relationships of metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension. *World Science*, 10(50), 30–36.

9. Bashkirova, A. (2019). Endothelial Lipase as a New Diagnostic Marker in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *International Conference on Fatty Liver (ICFL), Berlin, Germany, June 27–29 2019: Abstract book*, 24–25.

10. Bashkirova, A., Babak, O. (2019). The role endothelial lipase in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension depending on the performance of the lipid profile. *NAFLD summit 2019, Sevilla, Spain, 26–28 September 2019: Abstract book*, 21.

11. Bashkirova, A., Babak, O. (2018). The role of endothelial lipase in the diagnosis of cardiovascular risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease in hypertension and insulin resistance subjects. *NAFLD summit 2018, Geneva, Switzerland, 20–22 September 2018: Abstract book*, 39.

12. Башкирова, А. Д., Лапшина, Е. А. (2019). Эндотелиальная липаза и углеводные параметры у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни. *Medical review*, 6, 123.

13. Башкирова, А. Д., Голенко, Т. Н. (2018). Диагностическая роль эндотелиальной липазы у больных с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни. *Медицина XXI століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 95-літньому ювілею Харківської медичної академії післядипломної освіти, Харків, 23 листопада 2018 р. / ХМАПО*, 22–23.

14. Башкирова, А.Д. (2017). Распространенность гипертонической болезни у больных неалкогольной жировой болезнью печени с ожирением. *ХИСТ всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*, 197, 64.

15. Башкірова, А.Д. Ендотеліальна ліпаза як новий маркер кардіоваскулярного ризику при неалкогольній жировій хворобі печінки. *International research and practice conference "Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine. 20-21 October 2017*, 11.

16. Bashkirova, A., Babak, O. (2019). Endothelial lipase and carbohydrate parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. *TURK J GASTROENTEROL*, 30(3), 439.

17. Bashkirova, A.D. (2019). Analysis of the lipid profile and endothelial lipase level in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої 15-16 жовтня 2019 р.*, 17-18.

18. Патент у 2018 10962 Україна, МПК А61Л 36/00 G01N 33/50. Корисна модель / Бабак О.Я., Башкірова А.Д.; заявник та власник патенту Харківський національний медичний університет. —No 4973/ЗУ/19; заявл. 06.11.18; опубл. 25.02.19.

ЗМІСТ

	Анотація	2
	Зміст	12
	Перелік умовних позначень	14
	ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1	ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	24
1.1.	Неалкогольна жирова хвороба печінки та її зв'язок із надлишковою масою тіла	24
1.2.	Метаболічні порушення при гіпертонічній хворобі, що асоціюються з обміном ліпідів	35
1.3	Клінічне значення ендотеліальної ліпази в патогенезі кардіометаболічного ризику	41
1.4	Принципи лікування НАЖХП	43
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	50
2.1	Характеристика обстеженого контингенту хворих	50
2.2	Методи обстеження хворих	63
2.3	Статистична обробка результатів дослідження	68
РОЗДІЛ 3	ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	71
3.1	Антропометричні характеристики й параметри ліпідно-вуглеводного метаболізму у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від ступеню стеатозу печінки	71
3.2	Параметри ліпідного метаболізму та виразність стеатозу печінки у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від стану вуглеводного обміну	81
3.3	Антропометричні показники, параметри вуглеводного метаболізму та виразність стеатозу печінки у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від показників ліпідного профілю.	90

3.4	Аналіз патогенетичних співвідношень між клінічними та метаболічними показниками в осіб із гіпертонічною хворобою та стеатозом печінки	99
3.5	Результати корекції стеатозу печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової маси тіла за допомогою комплексу есенційних фосфоліпідів	110
РОЗДІЛ 4	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	118
	ВИСНОВКИ	124
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	126
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	128
	ДОДАТКИ	15

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АО – абдомінальне ожиріння

Апо А1 - аполіпопротеїн А1

АСТ - аспартатамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

ВЖК – вільні жирні кислоти

ГГТП - гамма-глутамілтранспептидаза

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕЛ– ендотеліальна ліпаза

ЕФЛ – есенціальні фосфоліпіди

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

МС – метаболічний синдром

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

НАСГ- неалкогольний стеатогепатит

ОТ – обвід талії

САТ – систолічний артеріальний тиск

РААС - ренін-ангіотензин-альдостеронова система

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТГ – тригліцериди

УДХК – урсодезоксихолева кислота

УЗД – ультразвукове дослідження

ХС - холестерин

ЦД – цукровий діабет

ВСТУП

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) охоплює широкий спектр уражень печінки (75-80%), від більш поширеної непрогресуючої форми до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [3]. НАЖХП на цей час є найбільш поширеною причиною хронічних захворювань печінки в розвинених країнах і є основним показником для трансплантації печінки в США. Глобальна поширеність НАЖХП, за оцінками, становить 25%, з найнижчою поширеністю в Африці (13,5%) і найвищою на Близькому Сході (31,8%) і в Південній Америці (30,4%) [4]. Зростання захворюваності НАЖХП пов'язане з глобальною епідемією ожиріння та проявом метаболічних ускладнень, включаючи гіпертонію, діабет і дисліпідемію [3]

Дослідження ремоделювання, проведене Estes et al, показало, що поширеність НАЖХП і НАСГ зростає на 21% і 63%, відповідно, з кореляційним збільшенням на 178% смертності, пов'язаної з печінкою, до оціночної кількості 78 300 смертей до 2030 року. Через це існує критична потреба у виявленні та лікуванні потенційно змінюваних факторів ризику з метою зменшення захворюваності та смертності, пов'язаної з цим важким захворюванням [5]

На гіпертонічну хворобу (ГХ) страждає 30-35% дорослого населення світу [2] та третина населення України [6]. Останнім часом багато уваги приділяється вивченню поєднанню НАЖХП та ГХ, адже розвиток зазначеної патології підвищує ризик ускладнень кардіоваскулярних захворювань і смертності пацієнтів [7].

Патогенез НАЖХП включає в себе велику кількість патогенетичних механізмів, асоційованих з надлишковою масою тіла та інсулінорезистентністю (ІР): оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, хронічне запалення, зміна секреції адипоцитокінів [8].

Гістологічний спектр НАЖХП охоплює стеатоз, НАСГ, фіброз та цироз печінки. Простий стеатоз частіше має доброякісний клінічний прогноз, але НАСГ характеризується більш прогресивним протіканням, що в 10-15% випадків

призводить до цирозу печінки [9]. «Золотим стандартом» для встановлення діагнозу НАСГ є біопсія печінки. Але означена процедура має цілий ряд недоліків: інвазивність, коштовність, можливість виникнення ускладнень і помилок. Наразі існує значна кількість клінічних, біохімічних, ехоскопічних маркерів, що дозволяють із різним ступенем вірогідності та специфічності встановити діагноз НАСГ, при чому саме за неінвазивними методами визначають майбутнє діагностичної гепатології [10].

Одним із несприятливих факторів, що сприяють формуванню кардіоваскулярного ризику при НАЖХП на тлі ГХ, є низький рівень холестерину ЛПВЩ, у метаболізмі якого відіграє провідну роль активність ЕЛ, що відбувається під контролем мікро-РНК [11]. ЕЛ ідентифікована як новий член сімейства тригліцеридів та дуже схожа з ліпопротеїнліпазою і печінковою ліпазою, але є більш чутливим маркером гідролізу фосфоліпідів. ЕЛ є єдиною ліпазою, яка синтезується ендотеліальними клітинами. Дані лабораторних досліджень показали, що ЕЛ може відігравати ключову роль у модуляції метаболізму ліпопротеїнів високої щільності та сприяє метаболізму атерогенних апо-В-містких ліпопротеїнів [12]. Збільшення плазмової концентрації ЕЛ пов'язують із підвищенням тригліцеридів і концентрації аполіпопротеїну В у плазмі крові. Ці факти свідчать, що ЕЛ є одним із декількох ключових регуляторних ферментів ліпідного обміну [13].

Печінка відіграє важливу роль у формуванні дисліпідемії і є мішенню для порушень ліпідного обміну, що є однією з патогенетичних стадій формування НАЖХП, що диктує пошук шляхів медикаментозної підтримки гепатоцитів. Тому можна рекомендувати препарати, які містять ефірні поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) [14]. Зниження рівня холестерину в крові та посилення його виведення з жовчу пов'язано з здатністю есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ) конкурувати з абсорбцією холестерину в кишечнику, знизити рівень холестерину в мембранах і підвищити його розчинність в жовчі в поєднанні з жовчними кислотами [15]. Ефективність поліненасиченого фосфатидилхоліну у хворих з НАЖХП різного генезу обумовлена його здатністю індукувати гепатоцити ліпази тригліцеридів,

сприяючи вивільненню жирних кислот у кров, а специфічна природа ЕФЛ дозволяє замінювати фосфоліпіди ліпопротеїнів крові або хіломікронів (змінюється до 80%), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (до 15%), але переважно впливає на ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) (80%) і, таким чином, вони транспортуються з кровотоком і лімфою [16].

Швидко зростаючий медичний та економічний тягар НАЖХП вимагає прийняття профілактичних і лікувальних заходів у групах високого ризику (пацієнтів з ГХ, інсулінурезистентністю та метаболічними порушеннями) з метою зниження захворюваності та смертності, пов'язаних з НАЖХП. Ознайомлення зі станом проблеми показало, що обстеження людей у цьому напрямку є нечисленними, а такі, що відображають клінічне значення ЕЛ у хворих на НАЖХП на тлі ГХ та надлишкової маси тіла, взагалі відсутні. Отже, вельми актуальним і доцільним є вивчення різноманітних аспектів використання ЕЛ для діагностики НАЖХП із подальшим визначенням лікувальної тактики у хворих на НАЖХП та ГХ на тлі надлишкової маси тіла.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих НАЖХП з урахуванням коморбідності (державний реєстраційний номер - 0118U000937). Здобувач провела патентно-інформаційний пошук щодо сучасного стану проблеми, проводила комплексний аналіз клінічного значення ЕЛ у пацієнтів з НАЖХП на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової маси тіла, розробляла опитувальники щодо стилю харчування пацієнтів та брала участь в аналізі отриманих результатів опитування й підготовці їх до друку в наукових виданнях.

Мета дослідження

Підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби та

надлишкової маси тіла на підставі вивчення рівня в плазмі крові маркера ендотеліальної ліпази.

Завдання дослідження:

1. Вивчити основні клініко-біохімічні параметри та стан паренхіми печінки ехоскопічним методом у хворих на НАЖХП з надлишковою масою тіла на тлі ГХ 1 й 2 стадії та встановити відмінності залежно від виразності стеатозу за допомогою індексу жиру печінки.

2. Визначити взаємозв'язки між рівнем у плазмі крові ЕЛ, виразністю стеатозу печінки, показниками артеріального тиску (АТ), ліпідного профілю та інсулінорезистентністю в пацієнтів з НАЖХП з надлишковою масою тіла та ГХ.

3. Встановити взаємозв'язки між рівнем у плазмі крові ЕЛ та метаболічними маркерами у хворих на НАЖХП на тлі ГХ та надлишкової маси тіла

4. Оцінити значення рівня в плазмі крові ЕЛ у пацієнтів з НАЖХП з надлишковою масою тіла на тлі ГХ.

5. Вивчити ефективність комплексу ЕФЛ в терапії хворих на НАЖХП та ГХ з надлишковою масою тіла.

Об'єкт дослідження:

Неалкогольна жирова хвороба печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової маси тіла.

Предмет дослідження: клініка, біохімічні показники крові, рівень у плазмі крові ЕЛ, функціонального стану печінки, інсулінорезистентність, виразність стеатозу печінки за метаболічними маркерами та індексу жиру печінки, сонографічні зміни печінки, електрокардіографія, результати лікування з використанням ЕФЛ щодо клінічних, біохімічних, сонографічних показників.

Методи дослідження: анамнестичні, клінічні, інструментальні, біохімічні, клініко-аналітичні, статистичні, анкетування.

Наукова новизна одержаних результатів.

Установлено, що виразність стеатозу печінки безпосередньо пов'язана з надлишком ваги, абдомінальним жировідкладенням, але не відокремлює відмінностей за систолічним та діастолічним АТ.

Доведено, що при більш виразному стеатозі печінки має місце виразна систолічна артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність та дисліпідемія проатерогенного типу з високими рівнями тригліцеридів та низькими концентраціями протективних ЛПВЩ.

Доведено, що всім пацієнтам з ГХ незалежно від наявності стеатозу притаманна підвищена проти групи контролю концентрація ЕЛ, рівень якої збільшується з наявністю стеатозу та асоціюється зі ступенем компенсації вуглеводного обміну.

Установлено, що вживання комплексу ЕФЛ призводить до зниження виразності стеатозу печінки, зменшення ІР, зниження ЕЛ, яка визначена як маркер відновлення нормальних патогенетичних функціональних зв'язків між показниками ліпідограми.

Наукова новизна дослідження підтверджена деклараційним патентом України на винахід (Патент u 2018 10962 Україна, МПК А61Л 36/00 G01N 33/50. Корисна модель / Бабак О.Я., Башкірова А.Д.; заявник та власник патенту Харківський національний медичний університет. —No 4973/ЗУ/19; заявл. 06.11.18; опубл. 25.02.19.).

Практичне значення одержаних результатів

Установлено, що виразність стеатозу печінки безпосередньо пов'язана з надлишком ваги, а мірою збільшення стеатозу печінки поглиблюється виразність ліпідних порушень, що асоціюється зі зростанням ІР.

Доведено, що рівень ЕЛ у пацієнтів зі стеатозом на тлі ГХ достовірно вищий ніж у пацієнтів з ГХ без стеатозу та значно перевищує значення в контрольній групі. До того ж підвищення рівня ЕЛ асоціюється з САТ та метаболічними маркерами кардіоваскулярного ризику.

Установлена додаткова асоціація між рівнем ЕЛ та глікованого гемоглобіну й залежність ЕЛ від ЛПНЩ та загального холестерину, що відокремлює її додаткову роль у метаболізмі ЛПНЩ в умовах стеатозу печінки на тлі ІР.

Доповнені рекомендації щодо лікування пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ та надлишкової маси тіла з урахуванням ліпідного профілю, ІР, метаболічних порушень, рівнем ЕЛ та стеатозу печінки, що дозволяє лікарю-гастроентерологу, лікарю-терапевту, сімейному лікарю суттєво підвищити ефективність лікування пацієнтів з коморбідним станом. Рекомендовано додатково до дієтичного харчування включення препаратів ЕФЛ.

Особистий внесок здобувача.

Здобувачем розроблено дизайн дослідження та дібрані методи для досягнення мети дослідження. Здобувачем проводилося обстеження та клінічне ведення пацієнтів усіх груп дослідження в умовах Національного інституту терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України з аналізом анамнестичних даних, результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Аналітико-статистичний аналіз, підготовка результатів до друку та їх оприлюднення на наукових форумах різного рівня проводились здобувачем самостійно.

Апробація результатів дисертації:

1. 4й міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих вчених "Інновації та перспективи сучасної медицини". 5-7 квітня 2017р. м.Чернівці, Україна, 2017. – стендова доповідь і публікація тез.
2. International research and practice conference “Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine. 20-21 October 2017. Lublin, Poland, 2017. – публікація тез.
3. NAFLD Summit 2018. 20-22 September 2018. Geneva, Switzerland, 2018. – публікація тез.

4. 2018 Salzburg Duke University Seminar in Family Medicine, March 11-17, 2018. Salzburg, Austria, 2018. – усна доповідь.
5. 5th Gastro Update Europe. June 15-16, 2018. Prague, 2018. – стендова доповідь.
6. 8 ежегодная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины». 10-12 апреля 2019. Баку, Азербайджан, 2019. – публікація тез.
7. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю "Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я та благополуччя, присвяченої дню науки. 23 травня 2019р. Харків, 2019. – публікація тез
8. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 95-літньому ювілею Харківської медичної академії післядипломної освіти. 23 листопада 2018 року. Харків, 2018. – публікація тез.
9. 2nd International Conference on Fatty Liver. 27-29 June 2019. Berlin, Germany, 2019. – стендова доповідь та публікація тез.
10. NAFLD Summit 2019. 26-28 September 2019. Sevilla, Spain, 2019. – публікація тез та стендова доповідь.
11. World Congress of Gastroenterology. 21-24 September 2019. Istanbul, Turkey. - публікація тез та стендова доповідь.

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 8 статей, з них 2 – одноосібно (3 міжнародних, 2 з яких у виданнях ЄС, 2 у наукометричних виданнях SCOPUS, 3 у наукових фахових виданнях України). Також опубліковано 9 тез доповідей, 6 з яких у міжнародних виданнях.

Структура та обсяг дисертації.

Загальний об'єм дисертації викладений на 154 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, висвітлення матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу

та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури вміщує 184 джерела, що складає 24 сторінки. Робота проілюстрована 6 рисунками, 42 таблицями.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджено в клінічну роботу КЗОЗ «Валківської ЦРЛ», КНП «Міської клінічної лікарні №13», КНП «Чутівської ЦРЛ», КНП «Тернопільської університетської лікарні Тернопільської обласної ради», КЗ «Чернівецької обласної клінічної лікарні».

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасні уявлення і стан проблеми на тлі надлишкової маси тіла

На думку однієї з провідних організацій із питань гастроентерології та гепатології – World Gastroenterology Organisation (WGO) під НАЖХП прийнято розуміти поширене хронічне захворювання печінки, основною ознакою якого є накопичення тригліцеридів у гепатоцитах, яке сприяє розвитку субклінічного запалення, не пов'язане зі зловживанням алкоголем. НАЖХП є комплексом патологічних змін від стеатозу до прогресуючого запалення - НАСГ, з можливим формуванням у результаті цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми [17]. Морфологічними критеріями стеатозу є макровезикулярне накопичення жиру більше ніж у 5% гепатоцитів [18].

Згідно з підвищенням кількості хворих із надлишковою масою тіла встановлено неухильне зростання захворюваності на НАЖХП [19, 20]. Через це НАЖХП розглядається як одне з найпоширеніших захворювань у гепатології, що призводить до погіршення рівня життя, інвалідизації та смертності [21].

НАЖХП виявляється у 20-30% населення західноєвропейських країн і США і в 15% населення Азії [22]. Поширеність НАСГ, як однієї з форм НАЖХП, нижча і становить 2-3% в загальній популяції і 16-37% при надлишковій масі тіла. [23]. НАЖХП збільшує загальну смертність у хворих в порівнянні з загальною популяцією того ж віку і статі [24]. Основні чинники смертності пацієнтів з НАЖХП - кардіоваскулярні захворювання (25%) [25, 26]. За даними Yousef Fazelet al. (2016), 67% пацієнтів з НАЖХП страждає на надлишкову масу тіла; 57% мають порушення толерантності до глюкози, 47% - гіпертригліцеридемію, 27% - низький рівень альфа-холестерину, 17% - гіпертонічну хворобу [27].

Прояви НАЖХП досить мізерні. Звичайними причинами звернення до лікаря є артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ішемічна хвороба серця (ІХС), холелітіаз. Серед пацієнтів переважають жінки (65-85%), середній вік яких становить 50 років. Так само в більшості випадків індекс маси тіла (ІМТ) перевищує 25 кг/м². Клінічні симптоми відсутні у 50-100%, а найчастішими є астеничний синдром, абдомінальний дискомфорт, важкість у правому підребер'ї [28].

Узагальнюючою моделлю патогенезу НАЖХП раніше була визнана «теорія двох поштовхів», згідно з якою «першим поштовхом» є збільшення надходження вільних жирних кислот в печінку (ВЖК). Накопичення жиру в гепатоцитах є наслідком підвищеного надходження ВЖК з жирової тканини, зниження швидкості їх окислення в мітохондріях і надлишкового синтезу ВЖК з ацетилкоензиму А. Збільшення припливу ВЖК і зниження швидкості їхнього окислення, призводить до естерифікації ВЖК з надмірним утворенням тригліцеридів в гепатоцитах і секреції підвищеної кількості холестерину ЛПДНЩ, що сприяють посиленню вільнорадикального окислення ліпідів і накопичення продуктів їхнього перекисного окислення («другий поштовх») [29, 30]. Тобто печінка виступає як орган-мішень у цьому випадку, причому гепатомегалія у хворих з надлишковою масою тіла або абдомінальним ожирінням обумовлена акумуляцією жиру за рахунок його експансії з природних джерел, а також тим, що швидкість апоптоза гепатоцитів поступається швидкості їхньої проліферації. [31].

Фіброз є результатом трансформації стеатогепатиту через злиття жирових депозитів при розриві гепатоцитів з утворенням кіст, надходження великого об'єму ліпідів з гепатоцитів в інтестиціальний простір з виникненням запальної реакції та фібротичних змін, механічного та запального пошкодження печінкових вен і формування перивенулярного фіброзу. Виникнення цирозу печінки обумовлено обструкцією печінкових вен, ішемічними некрозами і колабуванням печінкових долей з формуванням сполучнотканинних септ. Відомо, що печінка виконує ряд функцій для

підтримки нормальної життєдіяльності організму людини – екскреторну, травну, енергетичну, обмінну, кровотворну, синтетичну, дезінтоксикаційну, захисну, гомеостатичну, ендокринну, метаболічну. Метаболічна роль полягає в обміні ліпідів, білків, вуглеводів, пігменту та ферментів, біологічно активних речовин та мікроелементів [32]. Порушення метаболічної функції печінки розділяють на первинні, обумовлені ендогенними факторами з наявністю генних мутацій, та вторинні, які виникають через дію екзо- та ендогенних ксенобіотиків. Так, первинні та вторинні метаболічні розлади печінки впливають на функції гепатоциту, порушуючи обмін білірубіну, жовчних кислот, білка, амінокислот, гліко- та ліпопротеїдів, порфірину, міді, заліза, мукополісахаридів, вуглеводів та ліпідів. Таким чином, НАЖХП може бути як самостійним захворюванням, так і поєднуватися з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) та дисліпідемією [33].

У процесі вивчення обміну ліпідів встановлено, що деякі їхні види, у зокрема ВЖК, проявляють самостійну токсичну дію на клітини печінки. Це поклало початок ученню «ліпотоксичності» й дозволило більш чітко обґрунтувати зв'язок між надлишковим надходженням ВЖК з їжею, інсулінорезистентністю й послідовністю подій, які призводять до пошкодження гепатоцитів. Стеатоз припинив розглядатися як обов'язкова передумова пошкодження. Надлишкове накопичення тригліцеридів (ТГ) у клітинах відображає пристосувальну реакцію нейтралізації надлишку ВЖК [34].

Надлишкове накопичення ВЖК в гепатоцитах відіграє важливу роль у патогенезі НАЖХП. Причинами «перевантаження» жирними кислотами можуть бути:

- надлишкове надходження ВЖК після їжі (внаслідок гідролізу «харчових» тригліцеридів) та поза її прийомом (унаслідок активного ліполізу в жировій тканині при інсулінорезистентності)
- зниження активності бета-окислення жирних кислот в гепатоцитах при ІР

- порушення експорту ЛПДНЩ з гепатоцитів при порушенні синтезу апротеїнів С,Е та В [35].

Ненасичені ВЖК швидше зв'язуються й переважають у складі ТГ та фосфоліпідів. Дисфункція мітохондрій при НАЖХП означає структурно-функціональні зміни, які супроводжуються пошкодженням мембрани, порушенням роботи іонних каналів і трансмембранного потенціалу, зниженням синтезу АТФ, виникненням пор в мембрані, у результаті чого виникає витік компонентів матриксу в цитоплазму. Дисфункція мітохондрій може запускати внутрішній шлях апоптозу та розвивається на тлі окислювального стресу. Загибель клітини, ініційована ВЖК, носить назву «ліпоапоптозу», якому сприяє окислювальний стрес [36].

Окислювальний стрес викликає перекисне окислення ліпідів, пошкодження мітохондрій та збільшення секреції цитокінів – ФНО- α , ІЛ-6 та ІЛ-8, в результаті якого виникає запалення, апоптоз і некроз гепатоцитів, що веде в подальшому до фіброзу та цирозу печінки [37].

НАЖХП на тлі надлишкової маси тіла або ожиріння передбачає порушення секреції жировою тканиною гормонів адипокінів, при якій знижується чутливість тканин до інсуліну за рахунок зниження рівня адипонектину та зростання рівня вісфатину та резистину, а також зростання рівня хемокінів, які активують макрофаги і сприяють їхньому накопиченню в жировій тканині. Активовані макрофаги продукують цитокіни, які негативно впливають на чутливість до інсуліну [38].

За даними І.Р. Попової розповсюдженість жирового гепатозу та НАСГ зростає зі збільшенням ІМТ. При ожирінні стеатоз печінки зустрічається в 2,7 разів частіше, ніж у пацієнтів з нормальним ІМТ, а НАСГ – у 8 разів частіше [39].

Класифікація ожиріння за ІМТ (ВООЗ, 1997)

Типи маси тіла	ІМТ, кг/м ²	Ризик захворювань
Дефіцит маси тіла	< 18,5	Підвищений
Нормальна маса тіла	18,5-24,9	Звичайний
Надлишкова маса тіла	25-29,9	Підвищений
Ожиріння I ступеня	30-34,9	Високий
Ожиріння II ступеня	35-39,9	дуже високий
Ожиріння III ступеня	>40	надзвичайно високий

Для характеристики тілобудови при ожирінні було введено поняття абдомінального ожиріння (АО), яке в редакції NCEP АТР III визначалося при обводі талії (ОТ) більше 102 см у чоловіків і 88 см у жінок. АО сприяє швидкому прогресуванню захворювань серцево-судинної системи, їх більш важкому перебігу й високій частоті розвитку ускладнень. За даними дослідження INTERHEART, абдомінальне ожиріння є незалежним чинником ризику виникнення інфаркту міокарда [40].

Абдомінальний тип жирівідкладення є незалежним чинником ризику розвитку НАЖХП. Прогресивний добір маси тіла сприяє швидшому розвитку НАЖХП. Так ризик її розвитку зростає на 45% при швидкості добору ваги в 2 кг/рік. А кожні 2.5 см талії підвищують артеріальний тиск на 10% та збільшують рівень загального холестерину на 8%, тригліцеридів на 18%, знижують ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) на 15% [41, 42].

Багато років «золотим стандартом» діагностики НАЖХП є біопсія печінки. Цей метод дозволяє оцінити наявність патогномічних морфологічних ознак, визначити зміни структури органа та ступінь розвитку сполучної тканини [43]. Але цей метод має ряд недоліків, першим із яких є інвазивність. Проведення біопсії пов'язане з ризиком розвитку ускладнень, найчастіше з яких є абдомінальний біль (приблизно в 25% випадків). На частку ускладнень, що вимагають госпіталізації пацієнтів або продовження терміну

стаціонарного спостереження, припадає від 1 до 3% випадків. Згідно з аналізом структури й етіології ускладнень, асоційованих із проведенням біопсії, частота розвитку ускладнень зростає при збільшенні обсягу біоптату й кількості процедур, а також під час проведення біопсії пацієнтам із наявністю відносних протипоказань до її виконання [44]. До інших обмежень слід віднести існування так званої помилки вибіркового дослідження. Це означає, що за відсутності ознак патологічного процесу в біоптаті не можна з достовірністю виключити існування того чи іншого захворювання печінки в пацієнта. Можливість такої помилки пояснюється, з одного боку, тим фактом, що морфолог оцінює характер і вираженість змін у печінці на підставі фрагменту печінкової тканини, який повинен містити не менше 3-4 порталних трактів. З іншого боку, помилка вибіркового дослідження може бути обумовлена неоднорідністю й різним ступенем вираженості змін у печінці. Це, у свою чергу, є причиною низької репрезентативності даних, отриманих при біопсії [45]. Помилки такого роду спостерігаються як при захворюваннях печінки, що характеризуються відносною рівномірністю та однорідністю поразки, наприклад, при вірусних гепатитах, так і, з більшою ймовірністю, при захворюваннях з високою часткою варіабільності гістологічних змін і ступеня розвитку фіброзу, наприклад, при первинному біліарному цирозі [46]. Крім того, інтерпретація результатів морфологічного дослідження біоптату багато в чому визначається досвідом лікаря-морфолога, а отже, не можна виключити наявність суб'єктивного фактора. Таким чином, при дослідженні біоптатів печінки може мати місце як не досить повна оцінка наявних змін, так і гіпердіагностика певних захворювань печінки та ступеня розвитку фіброзу [47].

Серед інших обмежень слід зазначити високу вартість процедури, а також неможливість проведення частих повторних біопсій, у зв'язку з чим цей метод не може бути використаний для оцінки прогресування хронічних захворювань печінки та ефективності терапії. Крім того, існує ряд

протипоказань до виконання біопсії, у тому числі коагулопатія, гемангіома або ехінококоз печінки [45].

За даними клінічних рекомендацій EASL-EASD-EASO 2016 року з діагностики та лікування НАЖХП діагноз НАЖХП передбачає наявність 4 критеріїв [1]:

1. Стеатоз печінки за даними візуальних методів: частіше використовують у клінічній практиці УЗД або МРТ, а також інші методи, такі, як еластографія й т.п.

2. Відсутність зловживання алкоголем в анамнезі. За результатами збору анамнезу за допомогою опитувальників вживання алкоголю і виключення зловживання ним, а саме більше 21 алкогольної одиниці на тиждень для чоловіків і понад 14 для жінок.

3. Відсутності конкуруючих етіологічних захворювань, таких, як гепатит С.

4. Відсутність інших супутніх хронічних захворювань печінки, таких як вірусні гепатити В і С, аутоімунні гепатити, α 1-антитрипсинова недостатність, хвороба Вільсона-Коновалова, злоякісні ураження печінки, патологія біліарного тракту, лікарські ушкодження.

Найбільш доступним із неінвазивних методів діагностики стеатозу печінки служить ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. УЗД - кращий метод першої лінії діагностики НАЖХП, оскільки воно забезпечує додаткову діагностичну інформацію. Рівень доказовості А1 [1]. Основними критеріями постановки діагнозу є збільшення розмірів печінки, підвищення її ехогенності, згладження судинного малюнка [48]. За даними літератури, чутливість і специфічність цього методу складає 60-94 і 88-95% відповідно [49].

На думку авторів рекомендацій, EASL-EASD-EASO 2016 року з діагностики та лікування НАЖХП найбільш перевіреними шкалами для оцінки стеатозу є індекс ожиріння печінки (fatty liver index; FLI), SteatoTest і шкала вмісту жиру при НАЖХП (NAFLD liver fat score). Їхня зовнішня

валідність підтверджена в загальній популяції в осіб з ожирінням, вони дозволяють із різним ступенем точності прогнозувати результати й смертність, пов'язані з метаболічними, печінковими і серцево-судинними проявами. Також ці показники пов'язані з ІР і дозволяють надійно прогнозувати наявність стеатозу [50].

Індекс співвідношення АсТ/АлТ дозволяє визначити в пацієнта НАЖХП, якщо його значення більше 1. За даними дослідження Younossi et al., прогностична цінність негативного результату тесту АсТ/АлТ становить 93%, з чого можна зробити висновок, що цей індекс із високим ступенем вірогідності може виключити наявність важкого фіброзу в пацієнтів з НАЖХП [51].

Крім того, чимало авторів запропонували низку інших розрахункових індексів визначення ризику НАЖХП і фіброзу:

1. Індекс НАІR, який враховує АГ, АлАТ > 40 од/л і ІР. Він має 80% чутливості та 89% специфічності [52].

2. Індекс ВААТ, що враховує ІМТ > 28 кг/м², вік > 50 років, АлТ і рівень підвищення ТГ [53].

3. Індекс Forns, розраховувати за допомогою показників віку, кількості тромбоцитів, ГГТП, холестерину [54].

4. Індекс Bonacini - кількість тромбоцитів, співвідношення АлТ/АсТ/МНО [54].

5. Індекс FIB-4 (АлТ, АсТ, кількість тромбоцитів, вік) [55].

6. Індекс APRI (співвідношення АсТ та кількості тромбоцитів) [56].

Суттєвої популярності для оцінки ступеню фіброзу печінки набула система МТАVIR. Система балів Метавір була спеціально розроблена для пацієнтів з гепатитом С [57], згодом була визнана для оцінки фіброзу при інших хронічних захворюваннях печінки, зокрема при НАЖХП [58]. Ця система передбачає використання стадирування та градації. Ступенем характеризують активність інфекції або рівень запалення, а стадія (фаза) дає уявлення про кількість фіброзної тканини або рубцювання. Кожному ступеню

присвоюється бал на основі тяжкості запалення, зазвичай від 0 до 4 балів ("0" означає відсутність запалення, а "3" або "4" вказують на важке запалення) [59]. Також ця шкала допомагає інтерпретувати результати оцінки фіброзу за індексом Fib-4 з високою відтворюваністю й надійністю [60].

Шкала Метавір [57]:

- F0 - Відсутність фіброзу.
- F1 - Фіброз без утворення септ.
- F2 - Фіброз з одиничними септами.
- F3 - Фіброз з множинними септами без цирозу.
- F4 - Фіброз з множинними септами з цирозом.

За сучасними рекомендаціями EASL-EASD-EASO аналіз метаболічних показників повинен включати ретельну оцінку всіх компонентів МС. Також при ожирінні ЦД2 або випадково виявленому підвищенні печінкових ферментів у пацієнтів з метаболічними факторами ризику слід проводити неінвазивний скринінг для виявлення стеатозу, НАСГ і фіброзу. У кожного пацієнта з НАЖХП важливо оцінити сурогатні маркери фіброзу (NFS, FIB-4, ELF або FibroTest), щоб виключити виражений фіброз. Зовнішня валідність шкали фіброзу при НАЖБП (NAFLD fibrosis score; NFS) та індексу фіброзу-4 (fibrosis 4 calculator; FIB-4) достовірно підтверджена в різних етнічних популяціях НАЖХП [1, 61].

Так само в практичних рекомендаціях з діагностики та лікування НАЖБП AASLD рекомендовано використовувати FIB-4 для своєчасного виявлення фіброзу [10].

За рекомендаціями EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines індекси FIB-4 і BARD score мають значення AUROC 0.85 і 0.81 відповідно [62]. А в рекомендаціях із ведення пацієнтів з відхиленнями печінкових ферментів, FIB-4 є тестом першої лінії [63].

Показник FIB-4 є одним із найбільш корисних неінвазивних тестів для діагностики прогресуючого фіброзу при НАЖХП. Для фіброзу 3-4 стадії оцінка <1,3 має 90% NPV, а оцінка > 2,67 - 80% PPV, при цьому 72% пацієнтів

набирають бали нижче 1,3 або вище 2,67 [64]. Інші дослідження підтвердили, що оцінка FIB-4 краща, ніж інші неінвазивні тести в діагностиці прогресуючого фіброзу при НАЖБП, у тому числі в суб'єктів з нормальним рівнем АЛТ [65.]. Так само ефективність використання FIB-4 підтверджена в 541 пацієнта з підтвердженою біопсією НАЖХП з AUROC 0,80 для стадії F3-F4 фіброзу [64].

Недавнє дослідження, у якому порівнювалися різні показники ризику із результатами еластографії та гістології печінки, показало, що FIB-4 був кращим, ніж інші індекси, такі, як BARD, APRI та AST/ALT, і що він виявився так само ефективний, як і магнітно-резонансне дослідження для прогнозування прогресуючого фіброзу в пацієнтів із підтвердженою біопсією НАЖХП [65]. У великому ретроспективному аналізі дослідження NIDDK NASH Clinical Research Network було виявлено, що використання шкали FIB-4 може виявляти прогресуючий фіброз і прогресування фіброзу у пацієнтів з НАЖБП (C-statistic 0.81 (95% CI, 0.73-0.81)) [66].

Цікаво, що FIB-4 також показав хороші результати в прогнозуванні легкого й помірного фіброзу при НАЖХП. Порівнюючи кілька неінвазивних моделей для прогнозування фіброзу печінки, у FIB-4 1,43 був кращий AUROC (0,821; 95% ДІ: 0,75-0,891) для виявлення фіброзу 1-ої стадії або вище [67].

За сучасними літературними даними, практично всі пацієнти з НАЖХП і надмірною масою тіла мають ознаки ІР, яка оцінюється з визначенням індексу інсулінорезистентності НОМА-ІР [68]. Під час дослідження в якості неінвазивного діагностичного маркера ранніх стадій печінкового стеатозу, вимірювання синтезу адипонектину, НОМА-ІР і колагену-4 показали сукупну чутливість та специфічність на рівні 94% і 74% відповідно [69].

Під час спроби побудови оптимальної прогностичної моделі з використанням клінічних та лабораторних показників для диференціювання жирового гепатозу від НАСГ, була запропонована складна тест-система - NashTest, яка включає в себе 13 показників: вік, стать, зріст, вага, рівень ТГ, холестерин, α 2-макроглобулін, аполіпопротеїн А1, гептоглобін, ГГТ, АЛТ,

АСТ і білірубін. Ця модель показала 33% чутливості та 66% специфічності [70].

В іншому дослідженні складовими елементами моделі діагностики стадії НАЖХП у пацієнтів з ожирінням використовувалися показники АГ, ЦД, АСТ, АЛТ, синдром нічного апное й відсутність приналежності до негроїдної раси [71].

Miele L зі співавторами запропонував математичну модель, засновану на результатах аналізу віку, концентрації гіалуронової кислоти і тканинного інгібітора металопротеїнази 1. Чутливість і специфічність цього методу для діагностики НАСГ склали 86% і 90% відповідно, однак це вимагає підтвердження в значно більших незалежних дослідженнях [72].

Для діагностики тяжкості й прогресування НАЖХП стало актуальним питання про діагностику наявності та ступеня фіброзу. ФіброТест було створено з метою діагностики фіброзу печінки в пацієнтів із вірусним хронічним гепатитом С. Він містить такі біохімічні параметри: α 2-глобулін, аполіпропротеїн А1, гаптоглобін, загальний білірубін і ГГТ. Під час вивчення цієї методики у хворих з НАЖХП було встановлено, що середнє значення ФіброТест неухильно зростає зі збільшенням стадії фіброзу. Так, при результаті в 0,3 бала ФіброТест показав 77% чутливості і 90% негативну прогностичну цінність у діагностиці фіброзу в стадії F1 і F2 [73, 74]. Однак, аналогічні значення 0,7 бала становили 98% і 76% відповідно [75], що вказує на кращі результати під час діагностики фіброзу F3 і F4.

Іншим відносно новим методом для діагностики фіброзу є еластографія FibroScan, заснована на визначенні еластичності тканин печінки шляхом вимірювання швидкості поширення ультразвукової хвилі через паренхіму печінки. Еластичність паренхіми, що виражається в кілопаскалях, показує значущу кореляцію зі ступенем фіброзу печінки [76]. Однак, за даними P. Nasr et al., наявність у пацієнтів підвищеного ІМТ без вираженого фіброзу печінки поєднується з підвищенням її щільності, що означає неінформативність цієї методики в пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням [77].

1.2 Метаболічні порушення при гіпертонічній хворобі, що асоціюються з обміном ліпідів за наявності НАЖХП

На думку більшості дослідників, клінічна важливість НАЖХП пов'язана з генезою атеросклерозу [78], що дозволяє розглядати НАЖХП як незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань [79].

Як пускові чинники, асоційовані з розвитком НАЖХП і метаболічних порушень, виступають окислювальний стрес, запалення, дисліпідемія, ІР, абдомінальне ожиріння, низький рівень адипонектину, дисфункція ендотелію й постпрандіальна дисліпідемія [80].

Взаємозв'язок між НАЖХП і ССЗ вперше було встановлено в пацієнтів з ЦД 2 типу [81]. Значний доказовий матеріал має робота, у якій пацієнти з гістологічно підтвердженою НАЖХП спостерігались протягом 21 року, після чого було проведено аналіз причин смертності учасників і було встановлено, що перше місце посіли ССЗ і злоякісні новоутворення [82]. Також є дані про те, що гістологічна тяжкість НАЖХП і виразність запалення печінкової тканини значною мірою пов'язані з підвищенням ризику розвитку ССЗ і атерогенних змін ліпідного профілю [83].

Підвищення сироваткового рівня ферментів печінки є незалежним чинником розвитку ГХ і ЦД, ці асоціації можуть бути частково пов'язані з НАЖХП і резистентністю до інсуліну. У декількох перехресних дослідженнях був виявлений зв'язок між підвищенням рівня АЛТ і гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і метаболічним синдромом, ЦД і НАЖХП з іншого боку. Асоціація ГГТ з наявністю атеросклеротичних бляшок має особливе значення в осіб із НАЖХП [84]. Наявні дані про те, що НАЖХП асоціюється з підвищеним ризиком атеросклерозу сонних артерій [85].

ГХ за наявності метаболічних порушень є тлом для розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) і, внаслідок цього, хронічної серцевої недостатності (ХСН), захворювань периферичних артерій, інсультів. Так, цільовий АТ при НАЖХП не повинен перевищувати 130/80 мм

рт.ст., у той час як показники цільового АТ для інших категорій пацієнтів 140/90 мм рт.ст. [2, 86].

У більшості хворих на ГХ виявляють метаболічні порушення: ожиріння у 74%, порушення вуглеводного обміну у 26%, гіпертригліцеридемію у 21%, гіперхолестеринемію у 18%. Ці статистичні дані підтверджують складні патофізіологічні зв'язки між ІР, ГХ, НАЖХП і ожирінням [87].

Доведено, що ГХ при метаболічних порушеннях розвивається при гіперактивації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Через головний медіатор РААС - ангіотензин II (АТ II) - опосередковуються основні несприятливі впливи РААС: вазоконстрикція, секреція альдостерону, вазопресину, норадреналіну, затримка рідини, проліферація гладком'язових клітин і кардіоміоцитів, активація симпатoadреналової системи, гломерулосклероз. РААС бере участь у розвитку та прогресуванні атеросклерозу за рахунок розвитку ендотеліальної дисфункції й запалення в стінці судин. Розвиток ГХ при метаболічних порушеннях можна пояснити такими механізмами [88]:

- Затримка іонів натрію в ниркових каналцях;
- Висока концентрація іонів кальцію в стінках судин;
- Збільшення чутливості судинної стінки до пресорних впливів через блокаду трансмембранних іонообмінних механізмів (Na, K, Ca АТФази)
- Проліферація гладком'язових клітин і підвищення загального периферичного опору;
- Розвиток атеросклерозу завдяки викиду прозапальних цитокінів та дисліпідемії;
- Порушення процесів регуляції оксиду азоту;
- Вплив інсуліну на судинні рецептори до ангіотензину I, що збільшує вазоконструкцію;
- Вплив інсуліну на піддатливість стінки великих судин і зниження здатності аорти регенерувати на пульсові хвилі.

Доведено, що ІР і ендотеліальна дисфункція є ланками одного процесу і відіграють важливу роль у формуванні метаболічних порушень і, як наслідок, ССЗ. Саме ендотеліальна дисфункція призводить до формування атеросклерозу й зумовлює розвиток атеротромбозу [89].

Ендотеліальні клітини вистилають судини зсередини і є кордоном між кров'ю та тканинами, що робить ендотелій вразливим для впливу різних чинників, таких, як гіперхолестеринемія, гіперглікемія, вільні радикали, високий гідростатичний тиск, куріння й т.п [90]. Пошкодження ендотелію веде до зменшення вивільнення ендотелій-релаксуючих факторів, а також збільшується утворення судинозвужувальних чинників, що формує ендотеліальну дисфункцію [91].

Останні епідеміологічні дослідження показали, що збільшення АЛТ також асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинних захворювань припускаючи, що НАЖХП асоціюється з ІХС незалежно від інших особливостей і проявів МС [76]. Було встановлено, що у пацієнтів з ознаками НАЖХП, сироватковий рівень АЛТ позитивно корелює з підвищеним ризиком атеросклерозу сонних артерій [92]. В одному з досліджень вивчався взаємозв'язок між підвищеною активністю АЛТ в сироватці та 10-річним ризиком ІХС, що оцінюється за шкалою ризику Framingham. Було встановлено, що середній рівень АЛТ у групі чоловіків з високим ризиком ІХС склав > 43 МО/л, при цьому в жінок з високим ризиком > 30 МО/л [93].

Наведені дані й результати дослідження FIBAR дозволили зробити висновок, що збільшення ГГТ або АЛТ є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань. Крім цього, підвищення рівня ГГТ вище нормального діапазону або ж на верхній межі нормальних значень, є незалежним предиктором вперше виявленого ЦД 2 типу [94].

У проспективному дослідженні Lopez-Suarez A. зі співавторами встановлено, що відсоток випадків АГ у людей з НАЖХП на 21,2% більше, ніж у пацієнтів без клінічних, лабораторних та інструментальних ознак НАЖХП (95% ДІ, 11.8-30.6, $P < 0,0005$). Таким чином, НАЖХП є незалежним

чинником, що асоціюється з поширеністю АГ, кориговані значення відношення шансів становлять 1,71 (95% ДІ, 1.10-2.65, P = 0,017). На тлі цього встановлено, що серед пацієнтів без критичних рівнів артеріального тиску (> 140/90 мм.рт.ст.), НАЖХП також незалежно асоціюється з високим нормальним систолічним АТ (скориговане відношення шансів 2,13, 95% ДІ, 1.08-4.20, P = 0,029), але не з високим нормальним діастолічним АТ. Автори дійшли висновку, що виявлення НАЖХП, навіть із нормальним рівнем АЛТ, повинно бути приводом, для комплексного обстеження з виявлення змін рівня метаболічних параметрів, виключення АГ і активізації зусиль щодо зміни способу життя [95]. Точні механізми, за допомогою яких НАЖХП сприяє розвитку серцево-судинних захворювань все ще залишаються предметом досліджень. У цьому аспекті, цікавими видаються дані, що вік дебюту серцево-судинних подій у пацієнтів з НАЖХП коливається в діапазоні від 45 до 65 років [96]. DeFilippis із співавторами показали, що діагноз НАЖХП асоціюється з атерогенною дисліпідемією, причому зв'язок зберігається навіть після корекції метаболічних порушень і НОМА-IR, що свідчить про можливу незалежну патофізіологічну асоціацію між НАЖХП та дисліпідемією [97].

Дослідження Feitosa із співавторами демонструє, що рівень АЛТ ≥ 40 МО/л можна розглядати як предиктор погресування ішемічної хвороби серця в чоловіків, у той час як питома вага жиру в печінці, за даними комп'ютерної томографії, не була значною [96]. Akın L. зі співавторами показав, що навіть діти й підлітки з ожирінням в асоціації з НАЖХП мають ризик ранніх атеросклеротичних змін, що вимагає додаткового проведення ультразвукового дослідження печінки у цій категорії пацієнтів, оскільки проведення лише печінкових проб може бути недостатнім для оцінки наявності НАЖХП [98]. У дослідженні Catena S. встановлено, що в пацієнтів з АГ без додаткових факторів ризику серцево-судинних захворювань, НАЖХП пов'язана з ІР, але не асоціюється з підвищенням жорсткості артерій [99].

Установлено зв'язок між НАЖХП і збільшенням товщини комплексу «інтима-медіа». Fracanzani A. L. Et al. (2016) дійшли висновку, що наявність

жирової дистрофії печінки є незалежним фактором, що пророкує збільшення товщини інтиму-медіа з відношенням шансів 1,8, а також збільшенням систолічного артеріального тиску, з відношенням шансів - 2,3 [100].

Серед можливих механізмів, що пов'язують НАЖХП з кардіоваскулярною патологією, розглядається окислювальний стрес і запалення [101]. Ці дані свідчать про те, що деякі компоненти окислювального стресу, викликаного, можливо, прямим пошкодженням гепатоцитів при НАЖХП, можуть бути залучені в патогенез серцево-судинних захворювань, крім цього, окислювальний стрес відіграє важливу роль в прогресуванні жирового гепатозу в стеатогепатит [102].

Зв'язок між окислювальним стресом і НАЖХП у людини був продемонстрований за допомогою імуногістохімічного виявлення продуктів перекисного окислення ліпідів і 8-гідрокси-дезоксигуанозина в плазмі та біопсії печінки в пацієнтів з НАЖХП [103]. За сучасними уявленнями, саме запалення має вирішальне значення в патогенезі НАЖХП, оскільки жирова тканина вважається метаболічно активним ендокринним органом, який здатний синтезувати масу протизапальних цитокінів, у тому числі TNF- α , IL-6, С-реактивний білок (CRP) і IL-8. Існують дослідження, які свідчать про активацію інших запальних шляхів і окисного стресу, а збільшення рівня CRP більш 1,48 мг / л розглядається як незалежний фактор ризику НАЖХП [104].

При ожирінні гіпертрофовані й гіперплазовані адипоцити продукують TNF- α [105]. TNF- α активує білок, що стимулює захисні запальні реакції - інгібітор каппа-кінази-бета (ІКК β) в адипоцитах і гепатоцитах, що веде до порушення зв'язування інсуліну з рецептором. Вплив TNF- α на інсуліновий рецептор типу 1 (IRS-1) проявляється в його фосфорилуванні, в результаті чого зменшується його спорідненість до інсуліну, знижується кількість спеціального транспортного білка GLUT-4, що забезпечує вхід глюкози в клітину, що виражається у вигляді зниження захоплення й утилізації глюкози клітинами, наростання гіперглікемії, яка призводить до пошкодження ендотелію судин і формування ЦД2 [106].

Кількість жирової тканини в організмі людини з НАЖХП також може визначати ризик ССЗ, так як вісцеральна жирова тканина є метаболічно активним ендокринним органом, який може виділяти протизапальні цитокіни, адипокіни і гормони, які опосередковують запалення і ІР, яка, у свою чергу, впливає на профіль ФР ССЗ [107].

Однак механізми, що зв'язують вісцеральний жир або АТ з серцево-судинними захворюваннями, тісно пов'язані з ІР, яка сама по собі пов'язана з ризиком ССЗ і атеросклерозом [108]. На сьогодні немає однозначної думки з питань про те, чи дійсно вісцеральна жирова тканина формує високий кардіоваскулярний ризик через секретування факторів, або цей процес реалізується через ІР [109]. Дисліпідемія, також асоціюється з НАЖХП, викликає активацію фактора транскрипції SREBP-1C (sterol regulatory element binding), який синергічно з інсуліном стимулює гени, що беруть участь у ліпогенезі de-novo. SREBP-1c також викликає гальмування окислення СЖК, що призводить до збільшення вмісту ліпідів у печінці. Щоб компенсувати збільшений вміст ТГ в гепатоцитах, печінку формує атерогенний ліпідний профіль, що складається з високих рівнів ТГ, низького рівня ЛПВЩ, збільшеного вмісту ЛПНЩ, дуже низької щільності (ЛПДНЩ), рівня холестерину й підвищеною концентрацією аполіпопротеїну В. Усі дані зміни тісно асоційовані з несприятливими серцево-судинними подіями [110].

За деякими даними, НАЖХП може сприяти прискореному атерогенезу, шляхом зміни метаболізму ліпопротеїнів в постпрандіальний період [111], у свою чергу, постпрандіальна гіперліпідемія є фактором ризику як для НАЖХП, так і для ССЗ [112].

Результати недавніх досліджень свідчать, що такі адипокіни, як лептин і адипонектин беруть активну участь у розвитку кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ожирінням і МС [113]. У великих концентраціях лептин збільшує вивільнення оксиду азоту з ендотеліальних клітин, стимулює ангиогенез, натрійурез і діурез. Виходячи з цього, можна припустити, що, крім ІР та гіперінсулінемії, гіперлептинемія є одним із факторів розвитку АГ, крім цього

лептин викликає ендотеліальну дисфункцію, посилюючи ефекти ангіотензину II [114].

Грунтуючись на перерахованих вище доказах, можна з упевненістю констатувати факт, що пацієнти з НАЖХП мають більш високу частоту атеросклеротичних змін, дисліпідемії та ішемічної хвороби серця, що вимагає своєчасної діагностики НАЖХП і стандартизації використання різних методів лікування [115]. Відповіді на питання про значення НАЖХП в розвитку серцево-судинних ускладнень становлять безсумнівний інтерес у плані розробки нових терапевтичних стратегій і є завданням майбутніх досліджень. Проте наявні на сьогоднішній день дані означають, що виявлення НАЖХП на стадії ультразвукових змін підвищує ризик ССЗ, вимагає скринінг і ретельний моніторинг оцінки ризику ССЗ у всіх пацієнтів з НАЖХП. Такі пацієнти є кандидатами не тільки для раннього лікування захворювання печінки, а й пов'язаних із ним серцево-судинних факторів ризику [116].

1.3 Клінічне значення ендотеліальної ліпази у патогенезі кардіометаболічного ризику

Одним із несприятливих факторів, що асоціюються з формуванням кардіоваскулярного ризику при НАЖХП на тлі ГХ, є низький рівень холестерину ЛПВЩ, в метаболізмі якого відіграє провідну роль активність ендотеліальної ліпази [117], що відбувається під контролем мікро-РНК [11].

Ендотеліальна ліпаза (ЕЛ) ідентифікована як новий член сімейства тригліцеридів та дуже схожа з ліпопротеїнліпазою й печінковою ліпазою, але є більш чутливим маркером гідролізу фосфоліпідів. ЕЛ є єдиною ліпазою, яка синтезується ендотеліальними клітинами. Дані лабораторних досліджень показали, що ЕЛ може відігравати ключову роль у модуляції метаболізму ЛПВЩ і сприяє метаболізму атерогенних апо-В-містких ліпопротеїнів. Збільшення плазмової концентрації ЕЛ пов'язують із підвищенням тригліцеридів і концентрації аполіпротеїну В у плазмі крові. Ці факти

свідчать, що ЕЛ є одним із декількох ключових регуляторних ферментів ліпідного обміну [118].

Дослідження Karen O. Badellino et al. доводить, що в людей плазмові запальні маркери безпосередньо корелюють з концентраціями плазми ЕЛ, а експериментальна ендотоксемія значно збільшує концентрації ЕЛ в плазмі, доводячи, що ЕЛ відновлюється запаленням у людей. Цей механізм може частково пояснити низькі рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності при ожирінні та метаболічному синдромі. Серед вибірки з 800 пацієнтів із SIRCA, у когорті безсимптомних осіб, у яких принаймні один член сім'ї має ранній початок захворювання коронарної артерії, підвищена концентрація ЕЛ негативно пов'язана з концентраціями ЛПВЩ в плазмі [119]. В іншій вибірці з 80 осіб із надлишковою масою тіла, ті, у кого були високі концентрації ЕЛ в плазмі, знизили HDL2-C, HDL-фосфоліпід і HDL2-фосфоліпіди в порівнянні з пацієнтами з більш низькою концентрацією ЕЛ [120].

Численні лінійні регресійні аналізи в іспаномовних випробовуваних виявили несподіваний зв'язок між геном T111I і підвищенням ЛПВЩ і загального холестерину. Була досліджена активність ліпази обраних місенс-мутантів і виявлені різні варіанти впливу на функцію ЕЛ, починаючи від нормальної до повної втрати активності. Результати цього мультидисциплінарного підходу визначили вплив ЕЛ та її варіантів на ЛПВЩ. Більше того, результати показали, що ЕЛ має здатність моделювати судинне здоров'я завдяки відіграванню важливої ролі в сигнальних шляхах жирних кислот [121].

Пригнічення або втрата функції ЕЛ у мишей призводить до збільшення холестерину ліпопротеїнів високої щільності, що робить її потенційною терапевтичною мішенню [122].

Таким чином, можна зазначити, що ЕЛ - новий маркер кардіоваскулярного ризику, який щільно пов'язаний із дисліпідемією та інсулінорезистентністю, а також практично не вивчений при наявності НАЖХП. [123, 124].

1.4 Принципи лікування НАЖХП

Пандемія ожиріння і ЦД 2 типу поряд з поліпшенням контролю хронічного вірусного гепатиту привели до того, що НАЖХП стала головною причиною хронічної хвороби печінки й основною проблемою охорони здоров'я в силу зростання печінкової та позапечінкової летальності [125]. Такий зсув в епідеміології хронічної хвороби печінки на тлі великого числа неоднозначних рекомендацій із діагностики та лікування цього захворювання ставить безліч питань перед практичними лікарями, оскільки до ведення таких хворих необхідно застосовувати мультидисциплінарний підхід з метою максимального впливу на всі фактори, що модифікуються [126].

Слід враховувати, що конкретні клінічні рекомендації з лікування пацієнтів із НАЖХП не розроблені до теперішнього часу. У 2012 році Американською асоціацією з вивчення хвороб печінки (AASLD), Американським коледжем гастроентерології (ACG) та Американської гастроентерологічної асоціацією (AGA) було опубліковано практичне керівництво «Діагностика і ведення неалкогольної жирової хвороби печінки», у якому зазначено, що зниження маси тіла, досягнуте завдяки тільки гіпокалорійної дієти або комбінації дієти зі збільшенням фізичної активності, призводить до зменшення вираженості стеатозу печінки. При цьому прописано, що зниження маси тіла на 3-5% необхідно для зменшення вираженості стеатозу, але для ослаблення інтенсивності некрозу й запалення необхідно зниження маси тіла не менше, ніж на 10%. Збільшення фізичного навантаження у вигляді монотерапії НАЖХП може зменшити вираженість стеатозу, але поки залишається невідомим, чи покращуються при цьому інші гістологічні показники печінки [10, 127].

Рекомендації Всесвітнього гастроентерологічного об'єднання (ВГО) в низці питань не узгоджуються з рекомендаціями AASLD. У рекомендаціях ВГО 2012 р. сказано, що цілями терапії НАСГ є поліпшення гістологічної картини, зниження ІР й окисного стресу, нормалізація рівня трансаміназ.

Підкреслюється, що на сьогодні не існує лікарської терапії НАЖХП / НАСГ, заснованої на принципах доказової медицини. Рекомендуються зміна способу життя (зниження маси тіла на 5-10%, збільшення фізичного навантаження), корекція діабету, гіперліпідемії, серцево-судинних ризиків [17, 128]. Морфологічними критеріями стеатозу є макровезикулярне накопичення жиру більше, ніж у 5% гепатоцитів [129].

Сучасні підходи до терапії НАЖХП асоційованої з метаболічними порушеннями також базуються на принципах, що включають зниження маси тіла, корекцію гіперглікемії та гіперліпідемії з обов'язковим скасуванням потенційно гепатотоксичних препаратів. Первинними повинні бути заходи, спрямовані на зниження маси тіла: зміна способу життя, зменшення калорійності харчування, збільшення рухової активності [130].

Таким чином, основу лікування пацієнтів із ожирінням і НАЖХП складають немедикаментозні методи: збалансоване антиатерогенне харчування з обмеженням жирів до 25-30% від добової калорійності, гіпокалорійне (з помірним дефіцитом калорійності добового раціону в 500-600 ккал) на етапі зниження ваги й еукалорійне на етапі його підтримки [131].

Одне з центральних місць у лікуванні пацієнтів із ранніми порушеннями вуглеводного обміну посідає метформін. Так, у дослідженні DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) було переконливо показано, що в пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози терапія метформіном на 31% знижує ризик розвитку ЦД 2, особливо у хворих з ІМТ > 25 кг / м² [132]. Багаторічні дані привели до того, що Американська асоціація діабету рекомендує призначати метформін усім пацієнтам із предіабетом, особливо з ІМТ ≥ 25 кг/м², у віці молодше 60 років і жінкам з попереднім гестаційним діабетом [133].

У дослідженнях деяких авторів показано, що на тлі терапії метформіном у поєднанні з гіпокалорійним харчуванням протягом 6 місяців у пацієнтів з МС і НАЖХП відзначено значне зниження ІР, печінкових трансаміназ і поліпшення метаболічних показників [134]. Однак у цілому ряді досліджень

терапія метформіном при НАСГ не супроводжувалася гістологічним поліпшенням, що призвело до корекції його місця в клінічних рекомендаціях [10, 135].

Експерти Американської асоціації з вивчення захворювань печінки застосовують статини та вітамін Е в лікуванні НАЖХП. Ефективність антиоксидантів і цитопротекторів за наявності НАСГ є сумнівною [136]. Утім, результати дослідження PIVENS, за ефективності вітаміну Е, підтверджують гістологічні зрушення в бік зниження запальних процесів у гепатоцитах при НАСГ [137]. Показано, що у хворих без ЦД з гістологічно верифікованим НАСГ тривала терапія вітаміном Е в дозі 800 мг/добу має виражену антиоксидантну дію і призводить як до гістологічного, так і клініко-лабораторного поліпшення. Вітамін Е не рекомендований для лікування НАСГ у пацієнтів з ЦД, підтвердженою біопсією НАЖХП, стеатогепатитом з виходом в цироз печінки і криптогенним цирозом [10].

У пацієнтів із НАЖХП, що приймали статини, демонстрували більш виражене зниження виразності стеатозу печінки, підтверджене гістологічно, у порівнянні з пацієнтами з НАЖХП, які не отримували статини [138]. За даними Tziomalos К (2015), статини впливають на рівень експресії генів, відповідальних за прогресування фіброзу і швидкість репаративних процесів [139].

Механізмом сприятливої дії статинів на перебіг НАСГ служить зниження концентрації TNF- α , IL-6, СРБ. Вважається, що статини здатні впливати на ангіогенез, ріст пухлинних клітин, апоптоз, метастатичну активність, що може запобігати розвитку гепатоцелюлярної карциноми [140].

За даними В.Т. Івашкіна, при призначенні статинів незалежно від наявності ожиріння й НАЖХП, підвищення активності печінкових трансаміназ відзначається в 0,5-2% випадків, залежить від дози препаратів і є в минулому [141], а в осіб з попередньо підвищеними рівнями трансаміназ (АСТ > 40 од / л, АЛТ > 35 од / л) прийом статинів не викликав їх збільшення.

Згідно з рекомендаціями AGC і AGA, ці препарати не можуть бути використані цілеспрямовано для лікування НАСГ [142].

Певним потенціалом для уповільнення прогресування НАЖХП в цироз мають лікарські засоби із групи інкретинів, проте переконливих даних щодо їхньої ефективності в пацієнтів з НАЖХП до теперішнього часу немає, хоча доклінічні дослідження показують їхню здатність знижувати прогресування стеатозу печінки [143].

Антицитокінові препарати (моноклональні інгібітори TNF- α) при НАЖХП були вивчені в деяких невеликих дослідженнях. Доведено, що їхнє використання сприяє зниженню вираженості стеатозу, запалення й вираженості оксидативного стресу в гепатоцитах [144].

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) є природною гідрофільною жовчною кислотою з імуномодулюючими та антиапоптотичними властивостями, що уповільнюють розвиток НАЖХП [145]. Найбільш ефективним, доступним і патогенетично обґрунтованим методом лікування НАЖХП (особливо при холестатичних формах) є застосування препарату УДХК. Лікувальний ефект УДХК обумовлений, перш за все, мембраностабілізуючою, антиоксидантною, холестатичною, імуномодулюючою дією з підвищенням чутливості рецепторів до інсуліну, активацією фарнезоїдного X-рецептора, що відіграє ключову роль у патогенезі НАЖХП та ліпідному метаболізмі. УДХК має протизапальну дію, обумовлену зниженням протизапальних цитокінів [146]. Однак унаслідок відсутності доказів ефективності Американська гастроентерологічна асоціація не рекомендує пацієнтам з НАЖХП і НАСГ призначати препарати урсодезоксихолевої кислоти [142].

Печінка відіграє важливу роль у формуванні дисліпідемії та є мішенню для порушень ліпідного обміну, що представляють один із патогенетичних етапів формування НАЖХП, що диктує пошук шляхів медикаментозної «підтримки» гепатоцитів. Тому можуть бути рекомендовані препарати, що містять есенціальні поліненасичені жирні кислоти. Застосування препаратів

ЕФЛ як джерел структурних елементів клітинних мембран є патогенетично обґрунтованим і підтвердженим численними дослідженнями. Головною активною речовиною є 1,2-дигліцерофосфатидилхолін, синтез якого людським організмом неможливий. Наявність двох есенціальних жирних кислот обумовлює перевагу цієї спеціальної форми фосфоліпідів у порівнянні з ендогенними [147].

Мембраностабілізуюча й гепатопротективна дія ЕФЛ досягається шляхом безпосереднього вбудовування їхніх молекул у фосфоліпідну структуру пошкоджених печінкових клітин, заповненням дефектів і відновленням бар'єрної функції ліпідного шару. НЖК фосфоліпідів сприяють підвищенню активності та плинності мембран, активації фосфоліпідзалежних ферментів і транспортних білків, зменшують щільність фосфоліпідних структур, нормалізують проникність мембран, що, у свою чергу, сприяє поліпшенню детоксикаційного й екскреторного потенціалу печінки [148]. За молекулярною структурою фосфоліпіди близькі до тригліцериду. Різниця полягає в тому, що одна з трьох жирних кислот заміщена складним ефіром фосфорної кислоти. Фосфоліпіди розрізняють залежно від природи замітника, пов'язаного з фосфорнокислою групою. Основний терапевтичний ефект фосфоліпідів залежить від вмісту в препараті фосфатидилхоліну, молекула якого має неполярну (дві жирнокислотні групи) і полярну (фосфорилхолін) частини. Саме така будова обумовлює поверхнево-активні властивості фосфатидилхоліну. Крім того, як хороший емульгатор, фосфатидилхолін збільшує біодоступність поживних речовин, з якими він вводиться, знижує депонування холестерину в печінці, сприяючи інгібіції фосфоліпідами холестеринацилтрансфери. ЕФЛ мають антиоксидантну дію, здатні сповільнювати синтез колагену за рахунок підвищення активності колагенази [149]. Зниження рівня холестерину в крові та збільшення його екскреції з жовчю пов'язують зі здатністю ЕФЛ конкурентно впливати на абсорбцію холестерину в кишківнику, зменшувати вміст холестерину в мембранах і, в комплексі з жовчними кислотами, покращувати його розчинність у жовчі.

Ефективність поліненасиченого фосфатидилхоліну в пацієнтів з жировою хворобою печінки різного генезу, пояснюється його здатністю індукувати тригліцеридліпази гепатоцитів, сприяючи вивільненню жирних кислот у кровообіг. Специфічна природа ЕФЛ дозволяє їм заміщувати фосфоліпиди ліпопротеїнів крові - хіломікронів (варіює до 80%), ліпопротеїдів дуже низької й низької (до 15%), але головним чином ліпопротеїнів високої щільності (80%) і, таким чином, транспортуватися з потоком крові та лімфи [147, 150].

Дози та тривалість лікування ЕФЛ індивідуальні й залежать від клініко-лабораторних та інструментальних показників. А з огляду на збільшення активності ліпопротеїнліпази, що підвищує внутрішньосудинне розщеплення хіломікронів і ЛПДНЩ, поліпшення функції інсулінових рецепторів, а також збільшення активності лецитин-холестеринацилтрансферази, беруть участь в естерифікації ХСув складі ЛПВЩ, патогенетично обґрунтовано застосування ЕФЛ при НАЖХП, особливо в поєднанні з метаболічними порушеннями [151].

Таким чином, розвиток НАЖХП нерозривно пов'язаний із надмірною масою тіла, ІР, ГХ, які, з одного боку, призводять до прогресування патологічного процесу в печінці, а, з іншого, - сприяють формуванню кардіоваскулярного ризику. Отже, з урахуванням того, що НАЖХП є предиктором кардіоваскулярного ризику, своєчасна рання діагностика і адекватне патогенетичне лікування здатне поліпшити якість життя пацієнта й запобігти фатальним ускладненням.

Цей розділ викладено в публікаціях:

- Bashkirova, A. D., Babak, O. Ya. (2017). Modern trends in the diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in overweight subjects (review). *Inter Collegas*, 4(4), 173-182.
- Bashkirova, A. D. (2018). Endothelial lipase as new diagnostic marker of non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive subjects (review). *Inter Collegas*, 5(2), 57-63.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1 Характеристика обстеженого контингенту хворих

Роботу виконано на базі Національного інституту терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України в рамках науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих НАЖХП з урахуванням коморбідності» (державний реєстраційний номер - 0118U000937, 2017-2019 рр.).

Дослідження схвалено етичною комісією Харківського національного медичного університету (Протокол засідання № 7 від 13.09.2016 р.) та проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Усі пацієнти підписали інформовану згоду щодо участі в дослідженні.

Було обстежено 80 осіб: 16 пацієнтів - це пацієнти з ГХ I-II стадії без наявності НАЖХП, 44 пацієнти з НАЖХП та ГХ I-II стадії й надлишковою масою тіла. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Вік хворих варіював від 44 до 60 років, середній вік склав $52,12 \pm 5,24$ роки, жінок серед яких було 28 (46.66%), а чоловіків 32 (53.33%), що демонструє збалансованість групи дослідження за гендерною ознакою ($p > 0,05$).

Критеріями виключення були: гострі та хронічні запальні процеси в періоді загострення будь-якої локалізації; вік старіше 60 років та молодше 45; ожиріння II-III ступеню й вище; дифузні захворювання сполучної тканини; онкологічні захворювання; симптоматичні гіпертензії; вірусні (HBV-, HCV-, HDV), токсичні та медикаментозні гепатити; зловживання алкоголем (більше ніж 14 алкогольних юнітів на тиждень); цукровий діабет I типу; ГХ III стадії та вище; дані анамнезу за хворобу Вільсона-Коновалова, ідіопатичний гемохроматоз та вроджену недостатність $\alpha 1$ -антитрипсину; ІХС з постінфарктним кардіосклерозом; серцева недостатність III стадії; будь які

порушення щитоподібної залози; відмова пацієнта на будь-якому етапі дослідження.

Діагноз НАЖХП установлювали згідно з наказом № 826 МОЗ України від 06.11.2014 на підставі критеріїв Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, 2017) [10] та Європейських рекомендацій із діагностики й лікування НАЖХП [1]. А саме, за наявності ультразвукових критеріїв стеатозу печінки та виразності метаболічних порушень.

Розподіл на групи за виразністю печінкового стеатозу проводили згідно з доступними клінічними та інструментальними методами дослідження. Так, пацієнти, у яких окрім ГХ були наявні ознаки стеатозу під час проведення ультразвукового дослідження за нормального рівня трансаміназ (АЛТ, АСТ), склали групу із помірним стеатозом печінки (ПСП, n=20). Пацієнти з ГХ, у яких додатково до ехоскопічних ознак печінкового стеатозу було визначено підвищення рівня трансаміназ, були зараховані в групу з виразним стеатозом печінки (група ВСП, n=24). 16 пацієнтів із підвищенням АТ без найменованих змін склали окрему групу (ГХ). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб.

Майже всі пацієнти надходили на обстеження зі скаргами, що свідчать на користь астеновегетативних розладів (98,3%), а саме: підвищувальну втомлюваність, слабкість, головний біль, серцебиття. Дискомфорт у правому підребер'ї мали 33 пацієнти (55%), гіркоту в роті - 30 (50%), диспептичні прояви, такі, як нудота, нестійке випорожнення, метеоризм, збільшення апетиту – 41 (68,3%). При розподілі на основні групи дослідження виявилось, що диспепсія достовірно частіше реєструвалася в пацієнтів з НАЖХП (табл.2.1).

Таблиця 2.1.

Скарги пацієнтів основних груп дослідження з гендерним розподілом

Параметри	Група 1 (n=44)						Група 2 (n=16)						Усього (n=60)		P
	Жінки (n=15)		Чоловіки (n=29)		Усього		Жінки (n=13)		Чоловіки (n=3)		Усього				
	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	
Дискомфорт у правому підбер'ї	10	66,6	23	79,3	33	75	-	-	-	-	-	-	33	55	>0.05
Гіркота в роті	8	53,3	22	75,9	30	68,2	-	-	-	-	-	-	30	50	>0.05
Диспепсія	15	100	26	89,7	41	93,2	-	-	-	-	-	-	41	68,3	0.013
Астеновегетативний синдром	15	100	28	96,5	43	97,7	13	100	3	100	16	100	59	98,3	>0.05

Усі пацієнти основної групи страждали на гіпертонічну хворобу. Проаналізувавши стадії гіпертонічної хвороби за класифікацією 2018 ESC/ESH Hypertension Guidelines встановлено, що більшість обстежених мали гіпертонічну хворобу 2 стадії (71,7%) без достовірної різниці в групах за НАЖХП та за гендерною ознакою. Так, гіпертонічну хворобу 1 стадії мали лише 7 жінок (25%) та 10 чоловіків (31,3%). Отже, групи є збалансованими за виразністю артеріальної гіпертензії без достовірної гендерної різниці, що дає підставу вважати, що єдиною відмінністю є наявність у пацієнтів 1 групи НАЖХП (табл 2.2).

За даними анамнезу переважна кількість обстежених страждали на НАЖХП менш ніж 10 років з однаковою кількістю осіб із тривалістю захворювання до 5 років та від 5 до 10 років без достовірної гендерної різниці в підгрупах ($p > 0,01$). Утім, привернув увагу той факт, що тривалість захворювання більше 10 років була лише в жінок (табл. 2.3).

Не зважаючи на те, що критерієм зловживання алкоголем вважається 14 алкоюнітів [UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines 2016], ми порівняли рутинне споживання алкоголю пацієнтами обох груп з метою встановлення впливу фактора на показники. Так, достовірної різниці в представництві осіб різних груп споживання алкоголю в пацієнтів з НАЖХП та без неї не було. Утім, кількість тих, хто споживає незначну кількість алкоголю достовірно менша за таких з помірним та високим рівнем споживання ($P = 0.0017$), що не є критерієм, який відрізняє основні групи дослідження (табл 2.4).

Таблиця 2.2.

Розподіл стадій ГХ у пацієнтів основних груп з гендерним розподілом

Параметри	Група 1 (n=44)						Група 2 (n=16)						Усього (n=60)		Достовірність, P
	Жінки (n=15)		Чоловіки (n=29)		Усього		Жінки (n=13)		Чоловіки (n=3)		Усього				
	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	
ГХ 1 ст	3	20	8	27,6	11	25	4	30,8	2	66,7	6	37,5	17	28,3	> 0.05
ГХ 2 ст	12	80	21	72,4	33	75	9	69,2	1	33,3	10	62,5	43	71,7	> 0.05

Таблиця 2.3

Тривалість захворюваності НАЖХП у пацієнтів у групі 1 за гендерним розподілом

Параметри	Жінки, n=15		Чоловіки, n=29		Усього, n=44		Достовірність, P
	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	
НАЖХП < 5 років	6	40	16	55,2	22	50	> 0,05
НАЖХП 5-10 років	6	40	13	44,8	19	43,2	> 0,05
НАЖХП> 10 років	3	20	-	-	3	6,8	> 0,05

Таблиця 2.4.

Споживання алкоголю пацієнтами основних груп дослідження

Споживання алкоголю за тиждень, алкоюнїти	Група 1, n=44		Група 2, n=16		Усього, n=60		Достовір- ність, P
	Кіль- кість	%	Кіль- кість	%	Кіль- кість	%	
Незначне 0-3 – жінки 0-4 - чоловіки	9	20.45	4	25	11	18.3	> 0.05
Помірне 3-5 – жінки 4-8 - чоловіки	20	45.45	8	50	27	45	> 0.05
Високе 5-7 – жінки 8-12 - чоловіки	15	34.09	4	25	19	31.6	> 0.05

За даними об'єктивного обстеження основної групи всі пацієнти мали ясну свідомість, активний стан, чисту шкіру та видимі слизові, нормальний розмір регіональних лімфовузлів. Не було зареєстровано будь-яких змін з боку щитівки при пальпації. Під час обстеження легенів спостерігався ясний легеневий звук та везикулярне дихання. Результати обстеження серцево-судинної системи показали, що без достовірної різниці поміж групами у п'ятій частини спостерігалось розширення меж серця, у 15% - акцент 2 тону над аортою, та близько 10% - систолічний шум на верхівці, що є патогномонічними симптомами артеріальної гіпертензії.

Також у обстежених спостерігалася відсутність патологічних симптомів (Блюмберга, Ортнера, Мюсі, Сітковського, Патернацького), достатній діурез та нормальний характер випорожнень. Утім збільшення печінки було виявлено лише в осіб із НАЖХП. Виявлені при об'єктивному обстеженні зміни, представлені в табл. 2.5.

Аналіз антропометричних параметрів показав відсутність достовірної різниці в представництві тих, хто мав нормальну (23.33%), надлишкову (46.66%) вагу та ожиріння 1 ступеню (30%). У групі НАЖХП кількість осіб із надлишковою вагою та ожирінням була достовірно більшою, ніж в осіб із гіпертензією без стеатозу печінки.

Збільшений індекс ОТ/зріст спостерігався в 75% пацієнтів основної групи. Втім у групі з НАЖХП підвищення показника мали 90.9% обстежених проти 31.25% у групі без НАЖХП, що достовірно більше .

Отже, результати антропометричного обстеження певною мірою підтверджують роль абдомінального ожиріння та поєднаних із ним станів як чинника стеатозу печінки.

Таблиця 2.5.

Показники об'єктивних даних у пацієнтів основної групи з гендерним розподілом

Параметри	Група 1 (n=44)						Група 2 (n=16)						Усього (n=60)		Достовірність, P
	Жінки (n=15)		Чоловіки (n=29)		Усього		Жінки (n=13)		Чоловіки (n=3)		Усього		кількість	%	
	кількість	%	Кількість	%	кількість	%	кількість	%	Кількість	%	кількість	%			
Розширення меж серця	5	33,3	4	13,8	9	20,5	3	23	1	33,3	4	25	13	21,7	> 0.05
Акцент 2 тону над аортою	5	33,3	2	6,9	7	15,9	2	15,4	-	-	2	12,5	9	15	> 0.05
Систолічний шум на верхівці	2	13,3	3	10,3	5	11,4	-	-	1	33,3	1	6,3	6	10	> 0.05
Збільшення печінки за Курловим	5	33,3	5	17,2	10	22,7	-	-	-	-	-	-	10	16,7	< 0.01

Таблиця 2.6.

Антропометричні показники в пацієнтів основних груп дослідження

Антропометричні показники	Група 1, n=44		Група 2, n=16		Усього, n=60		Достовірність, P
	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%	
ІМТ, норма	6	13.63	8	50	14	23.33	0.003
ІМТ, надлишкова вага	21	47.72	7	43.75	28	46.66	>0,05
ІМТ, ожиріння 1ст.	17	38.63	1	6.25	18	30	0,016
ОТ/зріст (більше 0,49 у жінок; 0,53 у чоловіків)	40	90.9	5	31.25	45	75	<0,001

Оцінка основної групи за параметрами клінічного аналізу крові та клінічного аналізу сечі, які проводилися за стандартами дослідження, показала повну відсутність відхилень від норми, що свідчить на користь виключення будь-яких гострих процесів.

Під час дослідження функціональних проб печінки зміни діагностувалися лише в пацієнтів зі стеатозом та НАЖХП. Порівняння за гендерною ознакою рівня трансаміназ у групі достовірних розбіжностей не показало (таблю 2.7). Отже, група є збалансованою та нормування за гендерною ознакою не потребує.

Таблиця 2.7.

Показники трансаміназ у пацієнтів з НАЖХП та гіпертензією групи за гендерним розподілом

Параметри	Жінки, n=15		Чоловіки, n=29		Усього, n=44		Достовірність, Р
	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%	
АСТ > 31 у жінок та 35 у чоловіків, Од/л	8	53,3	15	51,7	23	52,3	>0.05
АЛТ > 34 у жінок та 45 у чоловіків, Од/л	4	26,7	9	31	13	29,5	>0.05

Проведена ехокардіоскопія показала, що в 63,5% обстежених наявна гіпертрофія лівого шлуночка, у 66,7% - атеросклеротичні зміни аорти та в 15% реєструвалася діастолічна дисфункція міокарду. За жодним із показників не виявлено достовірної різниці ані в основних групах, ані в порівнянні за гендерною ознакою в середині групи та поміж основними групами ($p > 0,05$). Отже, в обох групах у пацієнтів з артеріальною гіпертензією наявні типові зміни незалежно від того, чи співіснує ГХ у них із НАЖХП (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

Показники УЗД серця пацієнтів основної групи з гендерним розподілом

Параметри	Група 1 (n=44)						Група 2 (n=16)						Усього (n=60)		Достовірність, P
	Жінки (n=15)		Чоловіки (n=29)		Усього		Жінки (n=13)		Чоловіки (n=3)		Усього		Усього (n=60)		
	кількість	%	Кількість	%	кількість	%	кількість	%	кількість	%	кількість	%	кількість	%	
Гіпертрофія лівого шлуночка	11	73,3	18	62	29	65,9	8	61,5	1	33,3	9	56,3	38	63,5	> 0.05
Атеросклеротичні зміни аорти	11	73,3	20	69	31	70,5	8	61,5	1	33,3	9	56,3	40	66,7	> 0,05
Діастолічна дисфункція міокарду лівого шлуночка	2	13,3	7	24,1	9	20,5	-	-	-	-	-	-	9	15	> 0,05

Ехоскопічне дослідження печінки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без стеатоза значущих змін не виявило. Втім, у пацієнтів із НАЖХП мало місце збільшення обох долей печінки, підвищення ехогенності паренхіми та збіднення судинного малюнку без достовірної різниці за гендерною ознакою. Встановлені характеристики є типовими для стеатозу печінки (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

Зміни ехоскопічних характеристик печінки в пацієнтів із НАЖХП з урахуванням гендерної ознаки

Параметри	Жінки, n=15		Чоловіки, n=29		Усього, n=44		Достовірність, P
	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%	
Ліва доля печінки > 8 см	14	93,3	27	93,1	41	93,2	>0.05
Права доля печінки > 13 см	15	100	27	93,1	42	95,5	>0.05
Підвищена ехогенність	15	100	29	100	44	100	>0.05
Збіднення судинного малюнка	15	100	29	100	44	100	>0.05

У пацієнтів із ГХ без НАЖХП порушення вуглеводного обміну не реєструвалися. 18 пацієнтів із НАЖХП страждають на цукровий діабет 2 типу (ЦД2), що складає 40,9% пацієнтів 1 групи. Серед них переважають чоловіки (66,6% чоловіків проти 33,4% жінок, $p = 0,04$). Утім частота ЦД2 серед чоловіків і жінок з НАЖХП не відрізняється (табл. 2.10).

Таблиця 2.10

Порушення вуглеводного обміну в пацієнтів 1 групи з гендерним розподілом

Параметри	Жінки, n=15		Чоловіки, n=29		Усього, n=44		Достовірність, Р
	К-ть	%	К-ть	%	К-ть	%	
Порушення глюкози натще	5	33,3	5	17,2	10	22,7	>0,05
ЦД2	6	40	12	41,4	18	40,9	>0,05

До того ж 22,7% пацієнтів із НАЖХП мали порушену глікемію натще, що є також преддіабетичним станом. Слід зауважити, що кількість жінок із стеатозом, які мають порушену глікемію натще та цукровий діабет, дорівнює ($p>0.05$). У той же час чоловіки із НАЖХП більшою мірою страждали на ЦД2 ($p=0.04$).

Слід також зауважити, що 100% пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну мали абдомінальний жиророзподіл (17 осіб – ожиріння 1 ступеню та 1 – надлишкову вагу).

Отже, виявлені порушення вуглеводного обміну в пацієнтів із стеатозом печінки певним чином підтверджують патогенетичний зв'язок між інсулінорезистентністю в пацієнтів з абдомінальним ожирінням та формуванням НАЖХП.

Таким чином, пацієнти з основної групи обстеження приходили зі скаргами астеновегетативного характеру, а пацієнти з НАЖХП додатково з диспепсичними скаргами. Усім пацієнтам основної групи була діагностована артеріальна гіпертензія переважно 2 ступеню, що супроводжувалася гіпертрофією міокарду та атеросклеротичними змінами аорти незалежно від групи. Уживання алкоголю в групах не відрізнялося й дорівнювало помірній кількості за алкогольними юнітами на тиждень.

На НАЖХП пацієнти страждали до 10 років і мали збільшення печінки

як за даними фізикального обстеження, так і за ехоскопією, що супроводжувалося ущільненням ехогенності паренхіми органу та підвищенням трансаміназу майже в половини обстежених. Усі без винятку пацієнти мали надлишок ваги (переважно ожиріння) з абдомінальним жиророзподілом. До того ж у 63.6 % виявлено лабораторні ознаки порушень вуглеводного обміну, причому 40,9% пацієнтів із НАЖХП діагностовано цукровий діабет 2 типу.

Отже, враховуючи результати клінічно-лабораторного та інструментального обстеження дійшли висновку щодо необхідності ретельного вивчення антропометричних характеристик і параметрів ліпідно-вуглеводного метаболізму у пацієнтів з основної групи дослідження з метою підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на НАЖХП на тлі ГХ.

2.2 Методи обстеження хворих

Для уточнення наявного стеатозу та підтвердження його виразності, нами розраховано та досліджено сурогатні коефіцієнти, рекомендовані EASL-EASD-EASO для розрахунку в цього контингенту пацієнтів. Так, для ідентифікації стеатозу печінки та його виразності було використано індекс жиру печінки (NAFLD liver fat score), що включає в себе такі показники, як наявність метаболічного синдрому й ЦД 2 типу, рівень сироваткового інсуліну, АСТ і співвідношення АСТ / АЛТ за формулою [152]:

$$\text{NAFLD liver fat score} = - 2,89 + 1,18 \times \text{метаболічний синдром (так = 1 / ні = 0)} + 0,45 \times \text{ЦД2 (так = 2 / ні = 0)} + 0,15 \times \text{інсулін (mU / L)} + 0,04 \times \text{АСТ (U / L)} - 0,94 \times \text{АСТ / АЛТ.}$$

Формула 1

Для ідентифікації фіброзу печінки було використано індекс FIB-4, який включає в себе такі показники, як АСТ, АЛТ, рівень тромбоцитів та розраховується за формулою [153]:

$$\text{FIB4} = \text{Age (years)} \times \text{AST (IU/L)} / \text{platelet count} (\times 10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}$$

Формула 2

Оцінку результатів розрахунку проводили згідно з останніми рекомендаціями [154, 155, 156], а саме враховували вік пацієнтів від 34 до 64 років, наявність ЦД2, МС і / або ожиріння. Так, значення індексу FIB-4 <1.3 свідчили на користь відсутності фіброзу (F0 за шкалою METAVIR); значення 1.3-2.67 відповідали фіброзу F1-F2 за шкалою METAVIR; значення > 2.67 відповідали виразному фіброзу (F3 - F4 за шкалою METAVIR)

Діагноз ГХ встановлювали згідно з наказом № 384 МОЗ України від 24.05.2012 р., визначення стадії та ступеня ГХ згідно з клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії (2018) Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) [2].

Усі пацієнти отримали рекомендації з модифікації дієти та фізичних навантажень. Пацієнти з НАЖХП отримували есенціале форте Н (Р.П. № UA/8682/01/01) у дозі 2 капсули 2 рази на добу впродовж 6 місяців. Через 6 місяців пацієнтам було проведено контроль клініко-біохімічних показників та ЕЛ. Хворі на ГХ отримували терапію згідно з клінічним протоколом № 384 МОЗ України.

У всіх пацієнтів з'ясовували скарги, анамнез життя та хвороби, здійснювали фізикальне та лабораторно-інструментальне дослідження до та після лікування.

На всіх хворих заповнювали індивідуальні карти, у яких відображалися паспортні дані, встановлений діагноз, основні анамнестичні дані, скарги, результати анкетування, клінічні дані, антропометричні дані, результати лабораторних, інструментальних методів дослідження та медикаментозне лікування.

Усі хворі з метою виключення алкогольної генези НАЖХП проходили анкетування визначення алкогольних юнітів – тест, який має міжнародну стандартизацію та дозволяє виявити зловживання алкоголем UK Chief Medical

Officers' Low Risk Drinking Guidelines 2016 [157]. Один юніт алкоголю дорівнює 10 г чистого етанолу. Рекомендується розрахувати алкогольні юніти в залежності від кількості та видів вживаних напоїв за формулою:

$$\text{кількість одиниць алкоголю} = \text{кількість (літра)} \times \text{міцність (\%)} \times 0,789$$

Формула 3

Зловживання алкоголем виключалося за показниками меншими, ніж 14 юнітів за тиждень незалежно від статі [157].

За рекомендаціями UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines 2016 ризик захворювань на рак та виникнення кардіоваскулярних епізодів збільшується не тільки залежно від кількості алкоголю, але й залежно від регулярності вживання та наявності й кількості днів без напоїв за тиждень. Тому додатково було введено оригінальний розподіл обстежених за алкогольними юнітами на тиждень на 3 групи. Перша група включала осіб, які вживали алкоголь незначною мірою або не вживали зовсім (0-3 юніти жінки, 0-4 юніти чоловіки); друга група з «середньою» кількістю вживання алкоголю (3-5 юніти жінки, 4-8 юніти чоловіки); третю групу склали обстежені з регулярним уживанням алкоголю, але не переважаючи референтного значення в 14 юнітів (5-7 юнітів жінки, 8-12 юнітів чоловіки) [157].

З метою контролю виконання дієтичних рекомендацій було використано анкетування за розробленим оригінальним опитувальником, у якому пацієнтів було опитано щодо вживання 15 основних продуктів харчування, що не є рекомендованими при надлишковій вазі, порушеннях вуглеводного обміну та стеатозі печінки. А саме: газовані напої, фаст-фуд, картопля, випічка, у тому числі хліб, смажене м'ясо, цукор, «жовті» фрукти, мед, спеції, консерви, напівфабрикати, крупи (манна, пшоно, кукурудзяна, білий рис, мюслі), шоколад та шоколадні цукерки, молочні вироби більше 2,5% жирності, копченості.

Запропоновані відповіді мали варіанти частоти вживання продуктів – кожен день; кілька разів на тиждень; кілька разів на місяць; кілька разів на рік; ніколи – та мали градацію балів від 4 до 0 відповідно. Сума балів оцінювалася як:

- 0-15 балів – коефіцієнт 0: дієтичні рекомендації дотримувалися майже без зривів;
- 15-30 – коефіцієнт 1: дієтичні рекомендації дотримувалися з невеликими порушеннями;
- 30-45 – коефіцієнт 2: дієтичні рекомендації дотримувалися з частими зривами;
- 45-60 – коефіцієнт 3: дієтичні рекомендації практично не дотримувалися.

Антропометричні методи дослідження. Визначення антропометричних показників включало вимірювання зросту в метрах (м) за допомогою ростоміра №12, визначення маси тіла в кілограмах (кг) за допомогою ваг медичних РП-150МГ (№ 7730).

Для діагностики надмірної маси тіла та ожиріння використовували ІМТ, який визначали за формулою Кетле шляхом розділення маси тіла (в кг) на зріст (в метрах), приведений у квадрат, результати трактували згідно з рекомендаціями ВООЗ. Для діагностики фенотипу ожиріння проводили візуальну оцінку локалізації жирових відкладень – у верхній, у нижній частині тулуба, шляхом вимірювання визначали ОТ (в см), співвідношення ОТ/ОС.

Вимірювання артеріального тиску (АТ) виконувалося за стандартним аускультативним методом Н.С. Короткова (офісне вимірювання), використовуючи сфігмоманометр №31304500 (Erka, Chemnitz, Німеччина).

Лабораторні методи діагностики. Проводили контроль загального аналізу крові, сечі та біохімічних показників крові. Для проведення біохімічних досліджень у хворих брали кров уранці з ліктьової вени натще після 12-годинного голодування. У сироватці крові визначали вміст загального білірубину та його фракцій, білкові фракції, активність трансаміназ –

аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартат-амінотрансферази (АсАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), тимолову пробу. Концентрацію загального холестерину та його фракцій у сироватці крові визначали ферментативним методом на біохімічному аналізаторі “Humalyzer 2000” (зав. № 18300 - 5397, Німеччина) з використанням набору реактивів фірми “Human” та “Cormay” (Німеччина).

Концентрацію глюкози у зразках венозної крові визначали фотометричним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатору – фотометру загального призначення „Humalyzer 2000”, зав. № 18300 - 5397, Німеччина). Для оцінки довгострокової компенсації вуглеводного обміну визначали концентрацію глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) з використанням набору “Реагент” (Україна) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою.

Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом за допомогою імуноферментного аналізатора Лаблайн 90 із використанням набору реактивів DRG (Німеччина).

Для кількісної оцінки ступеня виразності інсулінорезистентності використовували математичну модель НОМА-IR [158]:

$$\text{НОМА-IR} = (\text{інсулін натще (Од/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)})/22,5$$

Формула 4

Значення НОМА-IR $\geq 2,77$ розцінювали як наявність інсулінорезистентності.

Концентрацію ендотеліальної ліпази (ЕЛ) сироватки крові визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів Aviscera Bioscience INC (США) за допомогою імуноферментного аналізатора Лаблайн 90.

Інструментальні методи дослідження. УЗД органів черевної порожнини проводили за допомогою ультразвукових діагностичних систем

із доплером LOGIQ 5 (№ 1822SU6, 2003 р.) та Vivid 3 (зав. № 6009, 2004 р.). Визначали краніо-каудальні розміри правої та лівої частин печінки, однорідність ехоструктури, зміну ехогенності, наявність вогнищ ехощільності, діаметр ворітної вени та жовчовивідної протоки, довжину та ширину жовчного міхура, довжину та ширину селезінки, розміри та структуру підшлункової залози.

ЕКГ виконували з використанням трьохканального електрокардіографа зі спіроприставкою BTL-08 (зав. № 1330, 2004) в 12 відведеннях (3 стандартних відведення, 3 посилені однополюсних відведення від кінцівок і 6 грудних відведень), у стані спокою, після 5-хвилинного відпочинку пацієнта.

2.3 Статистична обробка результатів дослідження

Статистична обробка результатів даних проводилася за стандартними методами математичної статистики для медично-біологічних досліджень [159, 160] із використанням пакетів прикладних програм „EXCELL FOR WINDOWS” та „STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS” (StatSoft Inc.). Для становлення нормальності поділу даних у групах розраховували критерій Шапіро-Уїлка або χ^2 Пірсона та при значенні $p > 0,05$ нульова гіпотеза не відхилялася й розподіл даних вважали за нормальний, у разі $p < 0,05$ приймали альтернативну гіпотезу про розподіл ознаки, що відрізняється від нормального. Під час подальшого дослідження в разі нормального розподілу даних використовували методи параметричної статистики, при відмінному від нормального розподілі – методи непараметричної статистики.

Для описової частини використовували міри центральної тенденції – середнє значення (Mean), міри розсіяння – стандартне відхилення (CV/SD), розмах між мінімальним (Min./Min) і максимальним (Макс./Max) значеннями, міжквартильний розмах між нижнім квартилем (LQ), що відповідає 25 перцентилію, та верхнім квартилем (UQ), що відповідає 75 перцентилію. Для характеристики міри точності результатів розраховували стандартну помилку

середнього значення (SE), 95% довірчий інтервал (ДІ/СІ) для середнього значення з рівнем значущості $p < 0,05$.

Для встановлення різниці між групами використовували метод перевірки «нульової» гіпотези про відсутність різниці між групами. При нормальному розподілі ознак у групах використовували параметричний метод з розрахунком двобічного t-критерія Ст'юдента (t), при розподілі відмінному від нормального непараметричний метод Колмогорова-Смірнова. При порівнянні двох виборок розраховували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні, двох вибірковок часток – F-критерій. У разі $p < 0,05$ «нульова» гіпотеза відхилялася й приймалася альтернативна про відмінність різниці між групами.

Для порівняння результатів у кількох групах за однією ознакою проводили однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) параметричний та непараметричний за Краскелом-Уоллісом. Для порівняння результатів у кількох групах за кількома ознаками проводили багатфакторний дисперсійний аналіз (MANOVA).

Для характеристики якісних ознак установлювали абсолютну частоту ознаки, відносну частоту ознаки, співвідношення шансів (Odds ratio, OR), відносний ризик (relative risk, RR) виникнення події, довірчий інтервал (95% інтервал надійності). Для порівняння частоти ознаки з популяційною частотою та груп за якісною ознакою використовували критерій χ^2 . Для встановлення прогностичної цінності ознаки розраховували чутливість (sensitivity, Se), специфічність (specificity, SP), площу під кривою (area under the curve, AUC).

Для аналізу зв'язку між ознаками проводили кореляційний аналіз параметричний за Пірсоном, непараметричний за Спірманом. Зв'язок вважали статистично значущим при $p < 0,05$.

З метою встановлення закономірностей групування ознак проводили кластерний та факторний аналізи. Для виявлення залежності ознак від інших

відтворювали лінійний та нелінійний (логістик-регресія) регресійний аналіз (стандартний та пошаговий) зі створенням моделі.

Усі дослідження відповідали етичним принципам медичного дослідження, що проводиться на людях. Роботу було проведено відповідно до вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин (Страсбург, 08.03.1986 р.), директиви Ради Європейського економічного товариства із захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986) закону України «Про лікарські засоби», 1996, ст. 7,8,12, настанови ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), відповідно до вимог та норм, типовим положенням із питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Усі пацієнти підписали інформовану згоду щодо участі в дослідженні. Дослідження схвалено етичною комісією Харківського національного медичного університету (Протокол засідання № 7 від 13.09.2016 р.) та проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації.

РОЗДІЛ 3

ПАРАМЕТРИ ЛІПІДНО-ВУГЛЕВОДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА

3.1 Антропометричні характеристики й параметри ліпідно-вуглеводного метаболізму у хворих на НАЖХП на тлі гіпертонічної хвороби залежно від ступеню стеатозу печінки

У зв'язку з тим, що нами був гіпотезований зв'язок між виразністю стеатозу та порушеннями ліпідного статусу в пацієнтів з надлишковою вагою та гіпертонічною хворобою, нами проведений розподіл обстежених пацієнтів на три групи за виразністю стеатозу печінки. Так першу групу склали 16 пацієнтів, хворих на гіпертонічну хворобу без лабораторних або інструментальних ознак стеатозу печінки (група ГХ). Пацієнти, у яких окрім ГХ були наявні ознаки стеатозу під час проведення ультразвукового дослідження за нормального рівня трансаміназ (АЛТ, АСТ), склали групу із помірним стеатозом печінки (ПСП, n=20). Пацієнти з ГХ, у яких додатково до ехоскопічних ознак печінкового стеатозу було визначено підвищення рівня трансаміназ, були зараховані в групу з виразним стеатозом печінки (група ВСП, n=24).

Різниця в групах за виразністю НАЖХП проявляється у вигляді прогресивного зростання співвідношення АСТ/АЛТ за рахунок збільшення переважно АЛТ, а також звертають на себе увагу високі значення лужної фосфатази, що має тенденцію до зростання від групи до групи та сягає максимального значення в пацієнтів із ВСП, що може додатково поглиблювати порушення обміну ліпідів при стеатозі.

Нами було вивчено традиційні лабораторні показники й новітні сурогатні коефіцієнти, що свідчать про виразність стеатозу (NAFLD) та фіброзу (Fib4) печінки представлені в таблиці 3.1.

Табл. 3.1

Традиційні лабораторні показники та сурогатні коефіцієнти, що свідчать про виразність стеатозу печінки

Параметр	Контроль, n=20		Група ГХ, n=16		Група ПСП, n=20		Група ВСП, n=24		Досто- вірніс- ть різни- ці, p
	0		1		2		3		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
АСТ/АЛТ	0,73	0,34	0,95	0,26	1,19	0,38	1,75	0,77	12, 23, 13 p< 0,001
АЛТ, Од/л	18,15	7,26	22,44	6,29	24,65	7,19	62,54	40,78	23, 13 p< 0,001
АСТ, Од/л	11,45	3,78	24,56	7,84	22,90	10,18	38,71	20,70	23, 13 p< 0,001
ЛФ, ммоль/л	1334,9 0	1464,1 1	1422,5 0	302,4 6	1457,1 3	384,2 9	1834,0 6	690,1 3	13, 23 p< 0,001
NAFLD liver fat score	-1,93	0,65	-0,308	1,14	2,308	2,43	4,48	3,21	Для всіх груп < 0,001
Fib-4	0,43	0,16	1,07	0,36	1,14	0,72	1,36	0,63	3 контро- лем – всі групи < 0.0001 13, 23

За рекомендаціями EASL-EASD-EASO 2016, у пацієнтів з метаболічним синдромом, ожирінням та в разі випадково виявленого підвищення печінкових ферментів слід проводити неінвазивний скринінг для виявлення стеатозу й фіброзу печінки шляхом оцінки сурогатних маркерів фіброзу (NFS, FIB-4, ELF або FibroTest) [1]. Оскільки валідність шкали фіброзу при НАЖБП (NAFLD fibrosis score; NFS) та індексу фіброзу-4 (FIB-4) достовірно підтверджена в різних етнічних популяціях НАЖХП і базується на лабораторному визначенні параметрів, які не є цінними та доступні на будь-

якому рівні надання медичної допомоги. Ми провели дослідження саме цих параметрів.

Так, нами встановлена достовірна різниця в групах за сурогатним коефіцієнтом печінкового стеатозу (NAFLD), що також враховує чутливість до інсуліну, який достовірно (SS effect 27,39; MS effect 13,69; $F = 6,73$; $p = 0,002$) збільшується від групи до групи (рис. 3.1).

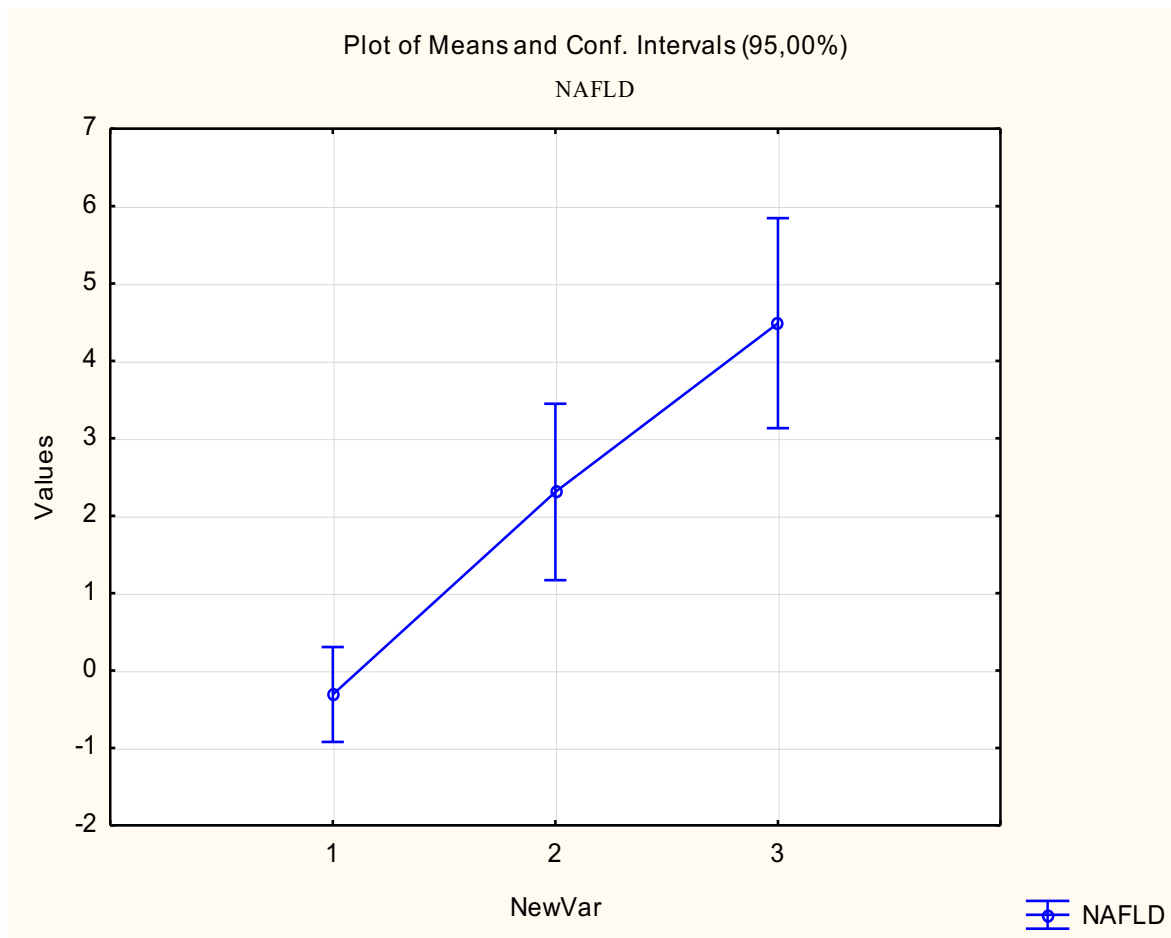


Рис. 3.1. Значення індексу NAFLD в групах, розподілених за співвідношенням печінкових трансаміназ

Найбільш чутливий і специфічний до визначення печінкового фіброзу сурогатний коефіцієнт FIB-4 достовірно зростає від групи до групи. Утім, діагностично значущого рівня сягає лише в пацієнтів із виразним стеатозом,

що свідчить на користь порушень, які відповідають F1-F2 фіброзу за шкалою METAVIR. Більш значущі порушення реєструвалися лише в поодиноких осіб. Слід зауважити, що позитивний коефіцієнт FIB-4 був у 50% обстежених основної групи та в жодного з контрольної. До того ж, жоден пацієнт основної групи з артеріальною гіпертензією при нормальній масі тіла не демонстрував підвищення показника, що пояснює певним чином патогенетичні співвідношення і свідчить на користь валідності розподілу на групи за виразністю стеатозу печінки.

Ураховуючи значущість патогенетичного внеску надлишку ваги у формування печінкового стеатозу, нами проведено антропометричний аналіз. Встановлено, що антропометрично групи не відрізняються за зростом як між собою, так і з контролем. Індекс маси тіла збільшується від нормального значення в групі порівняння до надлишкової ваги при гіпертензії та ожиріння при стеатозі печінки. Важливим виявляється той факт, що, незважаючи на відсутність достовірної різниці за ІМТ у пацієнтів із ПСП та ВСП, у останніх обвід талії та відношення обводу талії до зросту є достовірно більшим. Отже, у пацієнтів третьої групи виразність абдомінального жировідкладення більша, ніж у тих, хто має помірний гепатостеатоз (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Антропометричні параметри, показники артеріального тиску залежно від виразності стеатозу печінки

Параметр	Контроль, n=20		Група ГХ, n=16		Група ПСП, n=20		Група ВСП, n=24		Достовірність різниці, P
	0		1		2		3		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Зріст, см	171,15	5,64	167,94	10,02	173,40	9,48	174,63	7,92	-
ІМТ	21,44	1,57	25,91	3,42	30,00	2,79	29,04	5,44	01, 02, 03, 12 p< 0,001
ОТ, см	75,50	6,83	79,31	8,58	98,08	10,53	104,10	8,67	02, 03, 12, 13, 23 p< 0,001
от/зріст	0,44	0,03	0,47	0,04	0,57	0,05	0,60	0,04	01, 02, 03, 12, 13, 23 p< 0,001

Продовження таблиці 3.2

САТ, мм рт. ст.	116,00	4,17	161,56	17,77	163,89	17,54	169,17	22,20	01, 02, 03 p< 0,001
ДАТ, мм рт. ст.	73,50	5,16	101,56	7,47	102,78	8,26	101,46	9,94	01, 02, 03 p< 0,001

Як видно з поданих у таблиці даних, пацієнти не відрізняються за рівнем систолічного та діастолічного артеріального тиску не залежно від наявності та виразності жирової хвороби печінки, але мають достовірну гіпертензію як у порівнянні з контрольною групою (p<0,01), так і за класифікацією, що загально прийнята [2].

Оскільки параметри ліпідограми є ключовими в розумінні печінкового жировідкладення, їх ретельний аналіз показав, що рівень загального холестерину є підвищеним уже в пацієнтів із гіпертонічною хворобою без стеатозу (навіть при надмірній масі тіла, а не ожирінні), що подано в таблиці 3.3. При цьому протягом збільшення ІМТ та абдомінального жировідкладення достовірно збільшується концентрація тригліцеридів, ЛПНЩ та ЛПДНЩ.

Таблиця 3.3

Показники ліпідного обміну залежно від виразності стеатозу печінки

Параметр	Контроль, n=20		Група ГХ, n=16		Група ПСП, n=20		Група ВСП, n=24		Достовірність різниці
	0		1		2		3		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Загальний холестерин, ммоль/л	3,85	0,77	5,25	1,47	5,74	0,85	5,80	1,42	01, 02, 03 p< 0,001
ТГ, ммоль/л	0,92	0,16	1,13	0,38	1,70	0,83 0,33	1,96	0,67 0,37	12, 13, 23 p< 0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	1,77	0,28	1,47	0,42	1,42	0,30	1,20	0,27	13, 23 p< 0,001
ЛПНЩ, ммоль/л	2,36	0,46	3,45	1,41	3,34	0,85	3,75	1,25	-
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,38	0,05	0,56	0,16	0,70	0,40	0,92	0,31	13, 23 p< 0,001
Ендотелі-альна ліпаза, нг/мл	8,23	2,47	10,54	2,69	13,21	3,59	13,71	3,71	01, 02, 03, 12, 13 p< 0,001

Що стосується ЛПВЩ, то вже в пацієнтів групи ГХ, їх рівень не сягає протективного рівня і є достовірно найменшим у тих, хто має ВСП.

Концентрація ендотеліальної ліпази, що бере участь у метаболізмі ЛПВЩ, є найнижчою в пацієнтів групи контролю (не перевищує 10 ммоль/л) та прогредієнтно достовірно зростає від групи контролю до групи з гіпертонічною хворобою. Також достовірно ($p=0,01$) вища концентрація ендотеліальної ліпази при ПСП та ВСП ($p=0,03$) у порівнянні з тими, хто страждає на ГХ без стеатозу. При цьому відмінності рівня ендотеліальної ліпази залежно від виразності стеатозу не встановлено ($p=0,91$).

Аналіз факторів, що провокують стеатоз (згідно з даними літератури), а саме рівень споживання алкоголю та стиль харчування, показав, що кількість споживаних алкоюнітів є достовірно підвищеною у тих, хто має ПСП та ВСП, але не відрізняється в групах контролю та пацієнтів з ГХ без стеатозу, утім стиль харчування не дуже відрізняється в групах (табл. 3.4).

Таблиця. 3.4

Параметри, що асоціюються із виразністю стеатозу печінки

Параметр	Контроль, n=20		Група ГХ, n=16		Група ПСП, n=20		Група ВСП, n=24		Достовірність різниці
	0		1		2		3		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Харчування	2,36	0,81	2,57	0,53	2,64	1,15	2,08	0,86	-
Алкоюніти	4,26	2,27	4,29	1,82	6,39	2,99	6,62	2,98	02, 03, 12, 13 $p < 0,001$

У зв'язку з тим, що печінковому стеатозу передують інсулінорезистентність, були вивчені відповідні показники вуглеводного метаболізму. Установлено, що в пацієнтів із різним ступенем стеатозу глікемія натще є підвищеною у сполученні із гіперінсулінізмом, який зростає. При цьому в пацієнтів із ГХ без стеатозу рівень інсуліну та глюкози крові не перевищують референтних значень.

Таблиця 3.5

Параметри вуглеводного обміну залежно від виразності стеатозу печінки в осіб з надлишковою вагою на тлі АГ

Параметр	Контроль, n=20		Група ГХ, n=16		Група ПСП, n=20		Група ВСП, n=24		Достовірність різниці
	0		1		2		3		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Глюкоза натще, ммоль/л	4,36	0,72	5,01	0,60	6,32	1,75	5,73	0,91	12, 13 p< 0,001
Інсулін натще, мкМО/мл	7,91	3,71	17,77	6,86	24,51	9,49	33,28	13,82	12, 13, 23 p< 0,001
НОМА-IR	1,55	0,85	3,61	1,80	7,02	4,76	8,35	5,25	12, 13 p< 0,001
НЬА1С, %	-	-	5,40	0,63	6,64	1,76	5,79	0,49	12, 23, 13 p< 0,001

Така сама тенденція має місце для динаміки індексу інсулінорезистентності НОМА-IR та рівня глікованого гемоглобіну. Аналіз вуглеводних параметрів натще за середніми значеннями та стандартним відхиленням, свідчить про наявність у деяких хворих цукрового діабету 2 типу, що може мати відношення до патогенезу стеатозу на тлі дисліпідемії.

Отже, очевидно, що частина обстежених мали метаболічні маркери кардіоваскулярного ризику за критеріями міжнародної діабетичної федерації. Ми провели розподіл обстежених за наявністю метаболічних порушень(МП): група МС «-» – менше 3 компонентів, група МС «+» – більше 3 компонентів. Порівняння досліджуваних параметрів показало, що особи з метаболічним синдромом були вищими, мали більш високий ІМТ, абдомінальне жировідкладення, були більш інсулінорезистентними з достовірною проатерогенною дисліпідемією. Різниця в харчових уподобаннях ми не зареєстрували, але особи з наявним метаболічним синдромом достовірно більше споживають алкоголь і мають виразний стеатоз печінки. Рівень ендотеліальної ліпази при МП є достовірно вищим (табл. 3.6)

Таблиця 3.6

Досліджувані параметри залежно від наявності метаболічного синдрому

Параметр	МС “-“		МС “+”		p
	Mean n=18	SD	Mean n=42	SD	
Зріст, см	168,11	9,77	174,29	8,57	0,02
ІМТ	26,07	3,34	29,58	4,46	0,00
ОТ, см	80,00	8,32	102,12	9,50	0,00
от/зріст	0,48	0,04	0,59	0,05	0,00
Алкоюніти	4,71	2,41	6,44	2,90	0,03
Харчування	2,83	0,79	2,88	1,02	0,86
АЛТ\АСТ	0,95	0,27	1,52	0,70	0,00
АЛТ, ОД/л	22,39	6,38	46,43	36,18	0,01
АСТ, ОД/л	24,44	7,39	31,91	18,75	0,11
LAP	24,77	16,16	71,82	38,19	0,00
NAFLD liver fat score	-0,34	1,30	3,69	2,95	0,00
Холестерин загальний, ммоль/л	5,27	1,46	5,79	1,18	0,15
ТГ, ммоль/л	1,17	0,39	1,87	1,05	0,01
ЛПВЩ, ммоль/л	1,45	0,42	1,29	0,30	0,13
ЛПНЩ, ммоль/л	3,37	1,33	3,62	1,13	0,50
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,57	0,25	0,83	0,50	0,04
Ендотеліальна ліпаза, нг/мл	10,19	2,18	12,43	3,23	0,009
Глюкоза, ммоль/л	5,06	0,58	6,03	1,41	0,01
Інсулін, мкМо/л	17,62	7,58	29,91	17,61	0,01
НОМА-IR	3,64	1,92	7,93	5,04	0,00
НьА1С, %	5,41	0,61	6,21	1,44	0,03
ЛФ, ммоль/л	1439,00	298,90	1666,43	1296,18	0,55

Кореляційний аналіз, проведений за Спірманом, показав значущий позитивний зв'язок виразності стеатозу печінки за NAFLD індексом із чоловічою статтю, зростом, обводом талії, рівнем тригліцеридів, інсуліну, споживанням алкоголю та рівнем печінкових трансаміназ. Негативний – з рівнем ЛПВЩ (табл. 4.7).

Кореляційний аналіз за NAFLD індексом

Параметр	NAFLD liver fat score
САТ, мм рт. ст.	0,155587
ДАД, мм рт. ст.	-0,005854
Стать	0,561171
Зріст, см	0,399872
ІМТ	0,221919
ОТ, см	0,483268
от/рост	0,404580
Холестерин, ммоль/л	0,184713
ТГ, ммоль/л	0,434020
ЛПВЩ, ммоль/л	-0,443150
ЛПНЩ, ммоль/л	0,132483
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,315
НОМА-ІR	0,913797
НьА1С, %	0,171453
Алкоюніти	0,366313
Дієта	0,110589
Глюкоза, ммоль/л	0,194580
Інсулін, мкМо/л	0,951048
ЩФ, ммоль/л	-0,075265
АЛТАСТ	0,417813
АЛТ, Од/л	0,523767
АСТ, Од/л	0,412159
ЕЛ, нг/мл	0,278

Множинний регресійний аналіз показав, що достовірна прогностична модель ($MR=0,997$; $F=271,76$; $SE = 1,115$; $p<0,001$) щодо виразності стеатозу за NAFLD індексом містить у собі такі параметри, як подано в таблиці 3.8

Таким чином, виразність стеатозу печінки безпосередньо пов'язана з надлишком ваги, абдомінальним жировідкладенням, але не відокремлює відмінностей за систолічним та діастолічним артеріальним тиском. Усі пацієнти на тлі ГХ мають проатерогенний профіль ліпідограми та підвищену концентрацію ЕЛ незалежно від наявності та виразності стеатозу печінки.

Таблиця 3.8

Параметри множинної регресії щодо прогнозування стеатозу печінки

	b*	Std.Err. - of b*	b	Std.Err. - of b	t(20)	p
Параметр			-6,570	1,115	-5,890	0,000
Інсулін	1,227	0,120	0,240	0,023	10,245	0,000
АЛТ	0,240	0,020	0,022	0,002	11,889	0,000
ОГ	0,242	0,071	0,062	0,018	3,421	0,003
НьА1С	0,159	0,026	0,433	0,071	6,131	0,000
ИМТ	-0,050	0,032	-0,037	0,024	-1,564	0,134
ЛПДНЩ	-0,138	0,055	-1,000	0,401	-2,495	0,021
ДАТ	-0,063	0,020	-0,026	0,008	-3,199	0,005
НОМА-IR	-0,491	0,129	-0,346	0,091	-3,807	0,001
ЛФ	0,109	0,026	0,000	0,000	4,219	0,000
ТГ	0,207	0,058	0,712	0,199	3,577	0,002
Алкоюніти	-0,038	0,024	-0,054	0,033	-1,610	0,123
Глюкоза	0,087	0,044	0,278	0,141	1,966	0,063
Ендотеліальна ліпаза,	-0,042	0,023	-0,050	0,027	-2,12	0,003
от/рост	-0,079	0,079	-4,183	4,173	-1,002	0,328

Утім, виразність ліпідних порушень поглиблюється мірою збільшення стеатозу в умовах підвищення рівня лужної фосфатази та асоціюються із зростанням інсулінорезистентності. Рівень ЕЛ у пацієнтів зі стеатозом на тлі ГХ достовірно вищий, ніж у пацієнтів з ГХ без стеатозу та значимо перевищує значення в контрольній групі. До того ж підвищення ЕЛ асоціюється з наявністю метаболічних порушень, що в сукупності дає змогу зарахувати її до незалежних маркерів атеросклеротичного процесу та кардіоваскулярного ризику.

Цей розділ викладено в публікаціях:

Башкирова, А.Д., Бабак, О.Я. (2018). Антропометрические характеристики и параметры липидно-углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни в зависимости от степени стеатоза печени. *Georgian medical news*, 11(284), 59–65.

3.2 Параметри ліпідного метаболізму та виразність стеатозу печінки у хворих на тлі гіпертонічної хвороби залежно від стану вуглеводного обміну

Як показав наведений вище аналіз, параметри вуглеводного обміну щільно корелюють зі стеатозом печінки в осіб на тлі артеріальної гіпертензії.

Проаналізовані параметри вуглеводного обміну в пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ та ГХ без наявного стеатозу печінки. Виявлено 18 осіб з ознаками цукрового діабету 2 типу за показниками глікованого гемоглобіну вище 6,5 [IDF, 2017] та/або глікемією натще вище за 6,1 ммоль/л [WHO, 1995]. У всіх цих осіб було виявлено достовірно ($p < 0,001$) вищий гіперінсулінізм ($32,27 \pm 4,71$ проти $20,75 \pm 9,5$ мкМО/мл) та достовірно ($p < 0,001$) підвищені показники індексу інсулінорезистентності НОМА-IR ($9,52 \pm 4,21$ проти $4,76 \pm 2,23$ у.о., $p < 0,001$), що свідчить на користь саме 2-го типу ЦД.

Слід зауважити, що пацієнтів з ЦД2 в групі з артеріальною гіпертензією без стеатозу печінки не спостерігалось взагалі, 10 осіб з ЦД2 мають ПСП та 8 – ВСП. Із міркувань того, що наявність ЦД ймовірно відіграє патогенетичну роль у формуванні стеатозу, ми провели розподіл обстежених пацієнтів на такі групи: Група 1 - з ГХ без ознак стеатозу з нормальною вагою ($n=8$); група 2 - з ГХ без ознак стеатозу з надлишковою вагою ($n=8$); група 3 - з ПСП без ЦД2 ($n=10$); група 4 - з ПСП та з ЦД2 ($n=10$); група 5 – з ВСП без ЦД2 ($n=16$); група 6 - з ВСП та з ЦД2 ($n=8$).

Рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску в усіх групах дослідження вищий контролю та підтверджує наявність ГХ в усіх пацієнтів з основної групи (таб. 3.2.1).

Втім, достовірної різниці поміж групами дослідження не встановлено, що нівелює різницю між групами за показником гіпертензії. Звертає на себе увагу той факт, що єдина досліджувана підгрупа, що відрізняється від інших

достовірно підвищеними значеннями САТ – хворі із ВСП та цукровим діабетом. При цьому ДАТ у цій групі достовірно не відрізняється від інших.

Аналіз антропометричних параметрів показав, що надлишок маси достовірно більш виразний у всіх пацієнтів з досліджуваних груп у порівнянні з контролем. Також ІМТ достовірно нижчий за інші групи дослідження в пацієнтів з гіпертензією без надлишку ваги. У пацієнтів інших груп ІМТ достовірно не відрізняється. Отже підгрупа пацієнтів з гіпертензією та надлишком ваги має право на існування як окрема підгрупа.

Значущим є той факт, що пацієнти з 2 – 6 підгруп мають рівнозначний ступінь надлишку ваги, що за середніми значеннями відповідає 1 ступеню ожиріння.

Показник обводу талії та відношення обводу талії до зросту не відрізняється в пацієнтів контрольної групи та гіпертензії без надлишку ваги. Утім, пацієнти із ПСП та ВСП на тлі ГХ мають абдомінальний тип жиророзподілу, ступінь якого вищий ніж у тих, хто має надлишок ваги та гіпертензію. Виразність абдомінального жиророзподілу (за показником відношення обводу талії до зросту, що нівелює гендерну різницю) найбільш виразна в пацієнтів 6 групи (з цукровим діабетом, надлишком ваги та гіпертензією).

Таблиця 3.2.1

Антропометричні параметри пацієнтів із гіпертонічною хворобою відносно виразності стеатозу печінки та наявності цукрового діабету

Показник		Конт- рольна група (n=20)	ГХ без стеатозу (n=16)		ГХ та ПСП (n=20)		ГХ та ВСП (n=24)		Досто- вірність, р
			Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6	
САТ, мм.рт.ст	Mean	116	156,43	165,56	166,67	161,11	165,94	175,63	01, 02, 03, 04, 05, 06 36 56 p < 0,01
	SD	4,16	12,86	12,61	18,02	17,63	17,05	15,41	
	SE	0,93	4,64	4,21	6,01	5,87	4,26	5,75	
ДАТ, мм.рт.ст	Mean	73,5	98,57	103,88	101,11	104,44	101,56	101,25	01, 02, 03, 04, 05 p < 0,01
	SD	5,15	6,26	7,81	3,33	11,3	10,28	9,91	
	SE	1,15	2,36	2,61	1,11	3,76	2,57	3,51	
ІМТ, кг/м ²	Mean	21,43	23,12	28,07	30,43	29,57	28,1	30,91	02, 03, 04, 05, 06 12, 13, 14, 15, 16 23 p < 0,01
	SD	1,56	2,85	1,91	2,81	2,85	4,24	7,25	
	SE	0,35	1,08	0,63	0,88	0,9	1,06	2,56	
ОТ, см	Mean	75,5	74,57	83	95,2	100,95	103,53	105,25	02, 03, 04, 05 12, 13, 14, 15, 16 23, 24, 25 35, 36 p < 0,01
	SD	6,83	6,92	8,18	9,51	11,19	8,41	9,66	
	SE	1,52	2,61	2,72	3	3,54	2,1	3,41	
ОТ/зріст , у.о.	Mean	0,44	0,44	0,5	0,55	0,57	0,59	0,61	02, 03, 04, 05, 12, 13, 14, 15, 16 23, 24, 25, 26 35, 36 46 p < 0,01
	SD	0,033	0,042	0,026	0,045	0,042	0,035	0,031	
	SE	0,007	0,016	0,009	0,014	0,011	0,008	0,006	

Рівень печінкових трансаміназ та лужної фосфатази суттєво не відрізняється в пацієнтів зі стеатозом на тлі ГХ та ГХ без стеатозу, але в пацієнтів із ВСП є суттєво підвищеним. Причому звертає на себе увагу достовірне підвищення АЛТ/АСТ співвідношення у хворих на ВСП із ЦД2 (табл 3.2.2).

Стиль харчування в групах приблизно однаковий та суттєво не відрізняється від групи контролю. Привертає увагу той факт, що споживання алкоголю в пацієнтів групи контролю та групи з ГХ без стеатозу достовірно не відрізняється одне від одного. При цьому пацієнти зі стеатозом печінки та ВСП вживають алкоголю достовірно більше незалежно від наявності ЦД2.

Таблиця 3.2.2

Трансамінази, лужна фосфатаза, дієтичні та алкогольні режими залежно від виразності стеатозу печінки та наявності цукрового діабету

Показник	Конт- рольн а група (n=20)	ГХ без стеатозу (n=16)		ГХ з ПСП (n=20)		ГХ з ВСП (n=24)		Досто- вірніс- ть, p	
		Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6		
ЛФ, ммоль/ л	Mean	1215,5 5	1637,5	1279,17	1338,3 3	1536,3 3	2083,5 4	2376,6 6	24, 25, 26 45, 46 p <0,0 1
	SD	604.5 4	252,37	254,58	328,67	416,27	279,38	324,55	
	SE	135.1 8	126,18	103,93	134,18	138,75	126,95	132,49	
АЛТ, Од/л	Mean	18.15	21	23,55	25,91	23,4	64,06	59,51	15, 16, 25, 26 35, 36 45, 46 p <0,0 1
	SD	7.26	6,35	6,38	8,97	5,01	19,24	15,9	
	SE	1.62	2,4	2,12	2,83	1,58	12,31	5,62	

Продовження таблиці 3.2.2

АСТ, Од/л	Mean	11,45	23,28	25,55	23,1	22,7	44,06	28,11	15, 25 35 45 p < 0,01
	SD	3,78	4,23	9,96	6,08	13,48	13,14	7,94	
	SE	0,84	1,59	3,32	1,92	4,26	4,78	2,81	
АСТ/А ЛТ, у.о.	Mean	0,729	0,897	0,999	1,151	1,237	1,469	2,301	15, 16, 25, 26 35, 36 45, 46 p < 0,01
	SD	0,340	0,176	0,307	0,311	0,541	0,454	1	
	SE	0,076	0,066	0,102	0,098	0,171	0,113	0,354	
Дієта	Mean	2,363	2,666	2,5	2,857	2,428	2,125	2, 41	23, 25 p < 0,01
	SD	0,809	0,577	0,577	1,463	0,786	0,834	0,94	
	SE	0,243	0,333	0,288	0,553	0,297	0,295	0,447	
Алко- юніти	Mean	4,26	3,628	4,8	6,39	6,39	7,281	6,87	04, 05 14, 15 23, 24, 25, 26 p < 0,01
	SD	2,273	1,127	2,135	3,725	2,22	2,738	2,565	
	SE	0,508	0,426	0,711	1,178	0,702	0,684	0,89	

Детальний аналіз показників вуглеводного обміну пацієнтів на тлі гіпертонічної хвороби відносно виразності стеатозу печінки та наявності цукрового діабету представлено в табл. 3.2.3. Звідки видно, що рівень глюкози крові натще відповідає нормальним значенням у пацієнтів із нормальною вагою та гіпертензією, але є достовірно вищим у пацієнтів із надлишковою вагою та гіпертензією (проте не відрізняється від референтних значень).

У пацієнтів зі ПСП та ВСП без діабету глюкоза крові натще достовірно нижча, ніж в осіб із діабетом. Рівні цукру в осіб зі ПСП та ВСП не є підвищеними за середніми значеннями, але з достовірною тенденцією до підвищення при ВСП ($p < 0,01$). У той же час глікемія натще в осіб зі ПСП та ВСП з цукровим діабетом не відрізняється ($p=0,47$).

Концентрація інсуліну в осіб із ПСП вища за наявності діабету ($p=0,024$). Утім, у хворих на ВСП рівень інсуліну високий, але достовірно не різниться в групах відносно наявності цукрового діабету. Аналіз концентрації інсуліну

натще в осіб із гіпертензією без надлишку ваги та з ним демонструє достовірно ($p < 0,01$) вищі значення при надлишковій масі тіла.

Таблиця 3.2.3

Вуглеводні параметри пацієнтів на тлі гіпертонічної хвороби відносно виразності стеатозу печінки та наявності цукрового діабету

Показник		Конт- рольна група (n=20)	ГХ без стеатозу (n=16)		ГХ з ПСП (n=20)		ГХ з ВСП (n=24)		Досто- вірність, р
			Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6	
Глюкоза натще, ммоль/л	Mean	4.36	4,82	5,17	5,27	7,35	5,38	6,39	13, 14, 15, 16 24, 26, 34, 36 45 56 $p < 0,05$
	SD	0.72	0,33	0,74	0,33	1,97	0,58	1,07	
	SE	0.16	0,12	0,26	0,11	0,62	0,15	0,38	
Інсулін натще, мкМО/л	Mean	7.91	13,27	20,97	18,64	30,37	32,82	34,18	12, 24, 25, 26 34, 35, 36 $p < 0,05$
	SD	3.71	3,21	6,7	9,75	11,58	20,51	19,68	
	SE	0.83	1,66	2,53	3,08	3,61	5,12	6,96	
НОМА- IR, у.о.	Mean	1.55	2,336	4,484	4,338	9,691	7,918	9,211	12, 14, 15, 16 24, 25, 26 34, 35, 36 56 $p < 0,05$
	SD	0.85	1,604	1,477	2,337	5,143	5,652	4,577	
	SE	0.19	0,301	0,558	0,739	1,626	1,413	1,618	
HbA1C, %	Mean	-	5,211	5,54	5,336	7,947	5,235	7,893	14 24 34, 36 45, 56 $p < 0,05$
	SD	-	0,591	0,661	0,581	1,555	0,438	0,41	
	SE	-	0,223	0,22	0,183	0,492	0,109	0,144	

Відповідно індекс НОМА-IR достовірно не відрізняється в пацієнтів із гіпертензією та надлишком ваги й пацієнтів із стеатозом печінки без діабету ($p=0,87$). Утім, значення в пацієнтів зі стеатозом без діабету достовірно нижчі ніж у пацієнтів зі стеатозом і діабетом та ніж показники обох підгруп із ВСП ($p < 0,01$). Також індекс НОМА-IR знаходиться в діапазоні нормальних

значень у пацієнтів з гіпертензією без надлишку ваги та достовірно вищий у осіб з гіпертензією та надлишком ваги ($p < 0,01$).

Рівень глікованого гемоглобіну в пацієнтів із гіпертензією з надлишком ваги та без нього, а також у тих, хто має стеатоз без діабету у достовірно не відрізняється та знаходиться в діапазоні нормальних значень. У осіб із цукровим діабетом HbA1C вищий за тих, хто діабету не має незалежно від того, чи наявний ПСП або ВСП, оскільки поміж цими підгрупами достовірної різниці не встановлено ($p=0,97$).

Рівень загального холестерину є підвищеним відносно нормальних значень у пацієнтів з ГХ незалежно від ступеню надлишку маси. Також він зростає у зв'язку з виразністю стеатозу. Найбільше привертає увагу різниця між групами без ЦД2 та з таким, а саме більш високі рівні ЗХ в групах із стеатозом і ЦД2 (таблиця 3.2.4).

Концентрація тригліцеридів збільшується від групи до групи. При цьому також привертає увагу як різниця між групами ПСП та ВСП, так і залежно від наявності цукрового діабету.

Концентрація ЛПНЩ є зависокою також уже в пацієнтів з ГХ незалежно від ступеню надлишку ваги, але також є більшою у відповідних групах залежно від наявності ЦД2. Наявна тенденція до зменшення показника від групи до групи, але найменші значення притаманні пацієнтам із ВСП, що страждають на ЦД2. А рівень ЛПВЩ вже не сягає протективних значень у пацієнтів з ГХ без стеатозу незалежно від надлишку ваги.

Концентрація ЕЛ достовірно не відрізняється в групі контролю та в групі пацієнтів з ГХ без стеатозу. Її рівень достовірно більший в осіб із стеатозом незалежно від наявності цукрового діабету та ВСП без діабету в порівнянні з контролем і особами з ГХ з нормальною вагою. Достовірно найвищий рівень ЕЛ встановлено в осіб із ВСП, що страждають на цукровий діабет.

Таблиця 3.2.4

Показники ліпідного обміну залежно від виразності стеатозу печінки та наявності цукрового діабету

Показник		Конт- рольна група (n=20)	ГХ без стеатозу (n=16)		ГХ з ПСП (n=20)		ГХ з ВСП (n=24)		Досто- вірність, р
			Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Група 5	Група 6	
Загаль- ний холесте- рин, ммоль/л	Mean	3,85	5,541	5,02	5,23	6,07	5,581	6,242	23 34 46 56 p <0,05
	SD	0,77	0,81	1,845	0,909	0,677	1,265	1,692	
	SE	0,291	0,306	0,615	0,303	0,225	0,316	0,598	
Триглі- цериди, ммоль/л	Mean	0,92	1,251	1,04	1,575	1,824	1,785	2,297	16 23, 24 45 p <0,05
	SD	0,16	0,462	0,308	0,632	1,007	1,217	1,051	
	SE	0,06	0,174	0,163	0,21	0,335	0,304	0,371	
ЛПВЩ, ммоль/л	Mean	1,77	1,44	1,49	1,47	1,33	1,22	1,15	36 p <0,05
	SD	0,28	0,31	0,22	0,33	0,24	0,28	0,24	
	SE	0,11	0,13	0,17	0,11	0,11	0,07	0,11	
ЛПНЩ, ммоль/л	Mean	2,36	3,698	3,298	3,216	3,753	3,558	4,253	14 34 45 56 p <0,05
	SD	0,46	0,826	1,717	0,776	0,535	1,201	1,359	
	SE	0,18	0,369	0,607	0,258	0,218	0,3	0,555	
Ендоте- ліальна ліпаза, нг/мл	Mean	8,231	9,56	11,299	11,714	11,709	11,84	15,51	02, 03, 04, 05,06 13, 16 26, 34, 35, 36, 46, 56 p <0,05
	SD	2,474	2,157	2,925	3,22	3,22	3,801	3,09	
	SE	0,553	0,815	0,975	1,087	1,019	1,326	1,024	

Оскільки інтегральним діагностичним критерієм та маркером компенсації ЦД є глікозильований гемоглобін, ми провели кореляцію між рівнем HbA1C та ЕЛ. Цей аналіз показав достовірний прямий зв'язок між показниками (Spearman R = 0,386, p<0,05). Означений факт може свідчити на користь того, що процес глікування білків при ЦД доведено асоціюється з

формуванням мікроангіопатій [11], має відношення до активації ЕЛ, що може розглядатися як додатковий фактор пошкодження судин. Враховуючи той факт, що саме в пацієнтів із ВСП на тлі ЦД2 реєструються достовірно найвищі рівні САТ, підвищений рівень ендотеліальної ліпази доцільно враховувати як додатковий фактор ризику.

Отже, у всіх пацієнтів на тлі ГХ наявні проатерогенні зміни ліпідного статусу, які поглиблюються у пацієнтів з ожирінням та ПСП і є найбільш виразними при ВСП у сполученні із ЦД2. Причому рівень ЕЛ є підвищеним в усіх пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ і сягає найбільших значень при ВСП на тлі ЦД2.

У зв'язку з тим, що експресія ЕЛ найбільша саме в ендотелії судин [161], а надмірна експресія ЕЛ у печінці призводить до значного зниження холестерину ЛПВЩ та апоА-I [162], складається враження, що саме рівень ЕЛ у пацієнтів з ГХ у сукупності зі стеатозом печінки може бути значущим щодо атеросклеротичного ураження судин та прогностичним в якості кардіоваскулярних катастроф. Причому прогноз має погіршуватися у зв'язку з наявністю додаткових незалежних факторів ризику, таких, як наявність цукрового діабету 2 типу та підвищеного рівня вживання алкоголю, з якими прямо корелює виразність печінкового стеатозу.

Цей розділ викладено в публікаціях:

Bashkirova, A., Babak, O. (2018). Parameters of lipid metabolism and severity of liver steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension depending on the status of carbohydrate metabolism. *Innovative Solutions In Modern Science*, 8(27), 53–71.

3.3 Антропометричні показники, параметри вуглеводного метаболізму та виразність стеатозу печінки на тлі гіпертонічної хвороби залежно від показників ліпідного профілю

Як показано вище, було встановлено стабільне підвищення концентрації ендотеліальної ліпази у хворих на НАЖХП на тлі гіпертонічної хвороби, що посилюється мірою збільшення стеатозу. Оскільки ендотеліальна ліпаза має безпосереднє відношення до метаболізму ліпопротеїдів високої щільності [117], нами проведено аналіз досліджуваних показників у відповідності з рівнями холестерину ЛПВЩ. Отже, ми провели розподіл груп за значеннями ЛПВЩ:

1 група – низькі значення (<1,04 ммоль/л)

2 група – помірно знижені (1,04 – 1,54 ммоль/л)

3 група – протективні значення (> 1,55 ммоль/л)

Антропометричні показники, артеріальний тиск та дієтичні вподобання представлені в таблиці 3.3.1, звідки видно, що найвищі рівні артеріального тиску спостерігаються у осіб з найнижчими концентраціями ЛПВЩ.

Таблиця 3.3.1

Антропометрія, артеріальний тиск і харчові вподобання осіб на тлі артеріальної гіпертензії залежно від концентрації ЛПВЩ

Параметр	Група 1 HDL < 1,04 ммоль/л n=10		Група 2 HDL 1,04-1,54 ммоль/л, n=27		Група 3 HDL >1,55 ммоль/л, n=13		Достовірність різниці, P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
САТ, мм.рт.ст	181,50	23,34	165,93	16,17	161,25	17,34	12, 13 p <0,01
ДАТ, мм.рт.ст	106,50	8,18	101,85	10,01	101,67	5,37	-
Зріст, см	173,80	8,87	169,48	7,53	173,62	10,25	-
ІМТ, кг/м ²	28,58	3,92	29,18	5,26	27,70	4,39	-
ОТ, см	97,15	12,53	98,24	12,17	91,23	16,56	-
ОТ/зріст	0,56	0,06	0,58	0,06	0,52	0,07	-
Алкоюніти	7,06	1,83	5,08	2,67	5,16	2,27	12, 13 p <0,01
Дієта	2,83	0,98	2,08	0,86	2,60	1,07	-

Аналіз ліпідного профілю демонструє достовірну відмінність поміж усіма групами за рівнем ЛПВЩ. Концентрація загального холестерину достовірно не відрізняється в групах. При цьому достовірно нижчий рівень тригліцеридів та ЛПНЩ у осіб з найвищим рівнем ЛПВЩ. Цікаво, що найвищий рівень ендотеліальної ліпази також зафіксований саме в цій групі (табл 3.3.2)

Таблиця 3.3.2

Показники ліпідограми осіб на тлі артеріальної гіпертензії залежно від концентрації ЛПВЩ

Параметр	Група 1 HDL < 1,04 ммоль/л n=10		Група 2 HDL 1,04-1,54 ммоль/л, n=27		Група 3 HDL >1,55 ммоль/л, n=13		Достовірність різниці, P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Холестерин загальний, ммоль/л	5,58	1,02	5,65	1,34	5,87	1,30	-
Тригліцериди, ммоль/л	2,24	1,48	1,64	0,80	1,29	0,34	13 p <0,01
ЛПВЩ, ммоль/л	0,91	0,10	1,28	0,16	1,78	0,19	12, 23, 13 p <0,01
ЛПНЩ, ммоль/л	3,67	0,75	3,57	1,32	3,41	1,23	
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,01	0,67	0,80	0,39	0,58	0,15	13 p <0,01
Ендотеліальна ліпаза, нг/мл	11,39	2,74	11,99	4,49	12,33	4,19	-

Виразність стеатозу печінки за рівнем трансаміназ та індексу стеатозу достовірно більша в осіб з найнижчим рівнем ЛПВЩ (табл 3.3.3).

Глікемічний статус за рівнем глікованого гемоглобіну та глюкози натще не відрізняється в групах. Утім, має місце достовірний гіперінсулінізм та, відповідно, більша інсулінорезистентність за індексом НОМА-IR в осіб з низькими рівнями ЛПВЩ у порівнянні з тими, хто має протективну їхню концентрацію (табл 3.3.4).

Таблиця 3.3.3

Показники ліпідограми осіб на тлі артеріальної гіпертензії залежно від концентрації ЛПВЩ

Параметр	Група 1 HDL < 1,04 ммоль/л n=10		Група 2 HDL 1,04-1,54 ммоль/л, n=27		Група 3 HDL >1,55 ммоль/л, n=13		Достовірність різниці, P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
NAFLD liver fat score	3,41	4,29	2,96	3,19	0,43	1,47	13, 23 p <0,01
АСТ/АЛТ	1,81	0,68	1,22	0,51	1,21	0,42	12, 13 p <0,01
АЛТ, Од/л	61,10	45,53	38,37	16,80	28,00	10,26	12, 13, 23 p <0,01
АСТ, Од/л	34,20	17,24	32,04	13,51	23,77	5,45	13, 23 p <0,01
ЛФ, ммоль/с.л	1509,00	260,91	1769,94	1657,73	1358,67	300,62	-

Таблиця 3.3.4

Показники вуглеводного статусу осіб на тлі артеріальної гіпертензії залежно від концентрації ЛПВЩ

Параметр	Група 1 HDL < 1,04 ммоль/л n=10		Група 2 HDL 1,04-1,54 ммоль/л, n=27		Група 3 HDL >1,55 ммоль/л, n=13		Достовірність відмінностей, p
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Глюкоза натще, ммоль/л	6,14	0,94	5,44	0,82	5,35	0,86	12, 13 p <0,01
Інсулін натще, МО/л	30,45	22,77	28,08	16,11	17,59	6,23	13, 23 p <0,01
НОМА-IR	7,99	6,57	6,77	3,99	3,66	1,68	13, 23 p <0,01
НЬА1С, %	5,61	0,82	6,02	1,16	5,39	0,72	-

Отже, виходить, що в пацієнтів із більш виразним неалкогольним стеатозом печінки має місце інсулінорезистентність та дисліпідемія проатерогенного типу з високими рівнями тригліцеридів та низькими концентраціями протективних ліпопротеїдів високої щільності, що супроводжуються більш виразною систолічною артеріальною гіпертензією. Означені дані цілком погоджуються з результатами численних досліджень польських науковців [163], які показали що НАЖХП асоціюється з

вісцеральним жировідкладенням та низькими рівнями ЛПВЩ в осіб з ЦД2. Причому незалежно від того, чи має місце інсулінорезистентність, чи вже розвинувся ЦД2, тенденції ті самі [164]. Також НАЖБП при ЦД2 може бути навіть названо як прихована епідемія [165]. Більше того, за систематичними даними, оприлюдненими в 2017 році, ризик смертності суттєво підвищується з виразністю фіброзу при НАЖХП [166].

Зазвичай у пацієнтів із НАЖХП реєструються гіперліпідемії з підвищенням ЛПНЩ. Є дані про те, що рівень ЛПНЩ переважає над рівнем холестеролу не-ЛПВЩ у випадках нормотригліцеридемії й навпаки, рівень холестеролу не-ЛПВЩ переважає над концентрацією ЛПНЩ у гіпертригліцеридемічних пацієнтів [167].

З іншого боку, за даними великого популяційного дослідження під егідою NHANES, що включало більше 23 тисяч американців, у пацієнтів із печінковою патологією з високими рівнями трансаміназ можуть реєструватися ліпідні профілі з низьким вмістом ЛПНЩ та високими ЛПВЩ, що може бути обумовлено дефектом синтезу ліпопротеїнів або порушенням синтетичної функції печінки та маркером прихованих гепатопатій [168]. Отже, виходить, що ліпідний профіль може варіювати від індивідуума до індивідуума й повинен аналізуватися лише в контексті.

За даними мультиетнічного дослідження атеросклерозу показано, що ризики розвитку НАЖХП зберігаються високими навіть після нормування вікових, гендерних відмінностей, а також, показників інсулінорезистентності. Причому наголошується, що саме дисліпідемії відводиться провідна роль у формуванні НАЖХП [97]. За отриманими даними абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність та підвищення рівнів ЛПНЩ є суттєвими асоціантами НАЖХП, утім більш значущі відмінності поміж параметрами встановлено саме після розподілу груп за ЛПВЩ.

Найбільш серйозне дослідження в галузі атеросклерозу – Фрамінгемське дослідження, під час якого нещодавно було виявлено асоціацію між НАЖХП і маркерами ендотеліальної дисфункції та судинної жорсткості. Утім

патогенетичні зв'язки все ще залишаються незрозумілими й потребують подальшого дослідження [112].

У зв'язку з тим, що саме ЛВПЩ визнані протективними з точки зору атеросклеротичного ушкодження судин і зазвичай відхилені від нормальних концентрації в осіб з НАЖХП, саме вони можуть відігравати роль поєднувального фактора між НАЖХП, атеросклеротичним процесом і кардіоваскулярним ризиком. Отже, вивчення концентрації ендотеліальної ліпази як провідного регулятора концентрації ЛПВЩ у групах, розподілених за рівнем ЛПВЩ, є необхідним для розуміння патогенетичних співвідношень у хворих з НАЖХП та артеріальною гіпертензією.

Наразі оприлюднені дані про те, що немає відмінностей в концентрації ЕЛ у групах із низькими та високими ЛПВЩ у здорових дорослих осіб [169]. Утім за наявності метаболічних порушень виникає позитивна кореляція ЕЛ з тригліцеридами та дрібними ЛПНЩ та негативна - із крупними ЛПВЩ [170], що може пояснювати підвищені рівні ЕЛ в осіб із коронарною кальцифікацією [171].

Отже, відсутність достовірних відмінностей за рівнем ЕЛ у групах, розподілених за рівнем ЛПВЩ, може бути пояснена тим, що в досліджуваних групах були як особи з АГ без стеатозу, так і ті, хто мав стеатоз різного рівня, що супроводжувався інсулінорезистентністю. Отже, останні належать до іншого метаболічного класу, якому можуть бути притаманні власні співвідношення між ліпопротеїнами та ЕЛ.

Регресійний аналіз демонструє достовірний позитивний зв'язок рівня ендотеліальної ліпази з концентрацією загального холестерину та негативний з концентрацією ЛПНЩ ($F(5,44)=2,56$; $P < 0,05$) (табл 3.3.5).

Була побудована модель для прогнозування рівнів ЛПВЩ, що містила в собі показники ліпідограми, антропометричні показники та глікемічний статус. Утім, системою було послідовно вилучено всі показники, окрім НОМА-IR індексу, що свідчить на користь того, що інсулінорезистентність

має достовірне ($p=0,0038$) негативне відношення до концентрації ЛПВЩ, що робить модель значущою ($F=9,22$; $P < 0,01$).

Таблиця 3.3.5

Параметри множинної регресії відносно рівня ендотеліальної ліпази

	b*	Std.Err. - of b*	b	Std.Err. - of b	p
Параметр			7,13	3,47	0,04
Холестерин	1,78124	0,742	5,77	2,40	0,02
ТГ	-0,66045	0,450005	-2,85	1,94	0,14
ЛПВП	-0,44473	0,267244	-5,29	3,17	0,10
ЛПНП	-1,29632	0,692139	-4,44	2,37	0,04

Вивчення залежностей концентрації ЕЛ із показниками ліпідограми виявило лише позитивний зв'язок із рівнем загального холестерину та негативний – із рівнем ЛПНЩ, що також було показано в дослідженні [172]. Відсутність прямих асоціацій між виміряною ЕЛ та вмістом у крові ЛПВЩ може бути пов'язана з імовірним пригніченням активності ліпопротеїдліпази в обраного для дослідження контингенту та перехресною участю ЕЛ у метаболізмі ЛПНЩ.

Ми провели додатковий розподіл груп за рівнем ЛПНЩ відповідно до рекомендацій NCEP (табл 3.3.6):

Група 0 - $< 2,59$ ммоль/л - оптимальний

Група 1 – $2,59 - 3,34$ ммоль/л – субоптимальний

Група 2 – $3,36 - 4,11$ ммоль/л – гранично високий

Група 3 – $4,14 - 4,89$ ммоль/л – високий

Група 4 - $> 4,92$ ммоль/л - дуже високий

Таблиця 3.3.6

Клінічні та метаболічні параметри в залежності від рівня холестерину-ЛПНЩ

Показники	Гр.0 n=29		Гр.1 n=14		Гр.2 n=8		Гр.3 n=11		Гр.4 n=5		Достовірність різниці, P<0.05
	Mean	Std.Dev.	Mean	Std.Dev.	Mean	Std.Dev.	Mean	Std.Dev.	Mean	Std.Dev.	
Група	1,48	2,11	3,71	1,54	3,33	1,41	4,09	1,97	3,60	1,82	01,02,03,04
САД, мм рт.ст.	136,38	28,41	162,14	17,18	168,13	22,03	173,18	25,52	168,00	13,04	01,02,03,04
ДАД, мм рт.ст.	84,14	15,53	102,86	12,04	102,50	4,63	101,36	6,74	108,00	8,37	01,02,03,04
Стать	101,55	0,51	101,50	0,52	101,44	0,53	101,55	0,52	101,00	0,00	04, 14, 34
Зріст, см	172,59	7,58	172,29	9,07	169,44	8,97	169,82	6,03	166,80	8,14	-
ІМТ	23,77	3,40	29,04	4,26	29,32	2,91	29,07	8,26	28,43	3,60	01,02,03,04
ОТ, см	83,41	13,91	98,46	12,77	96,67	13,27	95,32	18,01	91,60	6,80	01,02,03
от/рост	0,48	0,06	0,57	0,07	0,57	0,06	0,56	0,10	0,55	0,02	01,02,03,04
Холестерин, ммоль/л	4,17	0,89	5,29	0,70	5,91	0,43	6,68	0,37	7,62	0,72	01,02,03,04,12,13,14,23,24,34
ТГ, ммоль/л	1,52	1,07	1,79	1,19	1,63	0,75	1,69	0,83	1,66	0,59	-
ЛПВЩ, ммоль/л	1,44	0,38	1,27	0,34	1,36	0,31	1,33	0,41	1,31	0,21	-
ЛПНЩ, ммоль/л	1,99	0,57	3,06	0,18	3,82	0,22	4,59	0,18	5,57	0,61	01,02,03,04,12,13,14,23,24,34
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,75	0,51	0,81	0,54	0,84	0,41	0,76	0,38	0,75	0,26	-
НОМА-IR	6,08	4,90	5,81	4,48	5,64	3,21	7,04	5,03	6,73	5,23	-
НbA1C, %	5,80	0,79	6,09	1,46	5,47	0,54	5,73	0,95	5,51	0,87	-
Алкоюніти	5,51	3,01	5,03	2,36	7,29	2,38	5,63	2,93	3,66	2,37	12, 24
Дієта	2,79	1,08	2,64	1,08	3,22	0,83	2,64	0,81	2,40	0,89	-
Глюкоза, ммоль/л	5,34	0,78	5,83	1,19	5,21	0,39	5,72	0,77	5,31	0,84	-
Інсулін, мкМО/мл	28,35	19,44	22,85	15,13	24,85	15,92	27,41	18,47	26,86	19,06	-
ЛФ, ммоль/л	1406,11	363,37	1343,33	221,81	2337,43	2648,83	1458,60	219,53	1580,33	384,10	-
АСТ\АЛТ	1,24	0,31	1,19	0,51	1,23	0,47	1,72	1,08	1,32	0,77	-
АЛТ, Од/л	39,64	20,26	31,86	17,29	32,33	18,73	60,82	62,30	33,80	19,50	-
АСТ, Од/л	32,55	15,05	27,36	11,24	26,44	11,68	36,09	28,02	28,00	11,92	-
ЕЛ, нг/мл	9,07	3,11	11,75	3,63	11,58	1,67	13,53	5,78	13,75	3,85	01,02,03,04
NAFLD liver fat score	2,85	3,62	1,86	2,59	1,97	2,96	3,04	4,01	2,17	3,96	-

Нормальні показники індексу маси тіла та відношення обводу талії до зросту реєструвалися лише в осіб з оптимальним рівнем ЛПНЩ, достовірної різниці за харчуванням і споживанням алкоголю в групах не було так само, як і за виразністю індексу стеатозу печінки. Утім САТ і ДАТ були достовірно більш високими в групах із високим і дуже високим рівнем ЛПНЩ.

Як видно з наведених даних, групи достовірно відрізнялися не тільки за показником ЛПНЩ, а також за рівнем загального холестерину. У той же час має місце достовірне підвищення концентрацій ендотеліальної ліпази у групах із високим і дуже високим рівнем ЛПНЩ. Таким чином, це додатково підтверджує певну участь ЕЛ у метаболізмі ЛПНЩ в осіб зі стеатозом печінки на тлі ГХ.

Таким чином, у пацієнтів із НАЖХП на тлі ГХ концентрація ЛПВЩ залежить від наявної інсулінорезистентності та асоціюється зі споживанням алкоголю. До того ж низькі рівні ЛПВЩ спостерігаються в осіб із більш високими цифрами САТ та більш виразним стеатозом печінки. Особливу увагу звернув на себе той факт, що в усіх пацієнтів із ГХ незалежно від наявності стеатозу рівень ЛПВЩ за середніми значеннями не сягає протективного рівня. Мірою зниження концентрації ЛПВЩ градуйовано зростає рівень САТ (ЛПВЩ>1.55=161.25±17.34; ЛПВЩ 1.04-1.55 = 165.93±16.17; ЛПВЩ<1.04=181.50±23.34, P<0.05), виразність інсулінорезистентності (НОМА-IR, ум.од.: ЛПВЩ>1.55=3.66±1.68; ЛПВЩ 1.04-1.55 = 6.77±3.99; ЛПВЩ<1.04=7.99±6.57, P<0.05), стеатозу (NAFLD, ум.од.: ЛПВЩ>1.55=0.43±1.47; ЛПВЩ 1.04-1.55 = 2.96±3.19; ЛПВЩ<1.04=3.41±4.96, P<0.05) та асоціюється зі споживанням алкоголю (Алкоюніти, ум.од.: ЛПВЩ>1.55=5.16±2.27; ЛПВЩ 1.04-1.55 = 5.08±2.67; ЛПВЩ<1.04=7.06±1.83, P<0.05)

Рівні ЛПНЩ у пацієнтів із НАЖХП на тлі ГХ мають пряму пропорційність із концентрацією загального холестерину, індексом маси тіла та абдомінальним жиророзподілом і асоціюються з підвищенням САТ і ДАТ.

Концентрація ЕЛ не показала прямого зв'язку з рівнем ЛПВЩ у плазмі, утім, виявлена залежність від ЛПНЩ та загального холестерину, що може відокремлювати її додаткову роль у метаболізмі ЛПНЩ в умовах стеатозу печінки на тлі інсулінорезистентності.

Цей розділ викладено в публікаціях:

Башкирова, А. Д., Бабак, О. Я. (2019). Параметри углеводного метаболизма и выраженность стеатоза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни в зависимости от показателей липидного профиля. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 4(20), 64-71.

3.4 Аналіз патогенетичних співвідношень між клінічними та метаболічними показниками в осіб зі стеатозом печінки на тлі ГХ

Було проведено факторний аналіз моделі, що містила в собі параметри, які вивчались. Аналіз варіант з ортогональним обертанням факторів, що мінімізує кількість, виділив 2 основних фактори розподілу моделі (табл. 3.4.1). Фактор 1 включив угруповання факторів з найбільш значущим факторним навантаженням таких параметрів: виразність стеатозу печінки, концентрація інсуліну, тригліцеридів, ЛПВЩ (негативний внесок), ЛПДНЩ. Значне навантаження у факторі 2 притаманне рівню холестерину, ЛПНЩ, дотриманню дієти (негативний внесок) та споживанню алкоголю (негативний внесок).

Таблиця 3.4.1

Факторне навантаження варіант під час розподілу за основними компонентами за Varimax normalized

Показник	Фактор - 1	Фактор – 2
Інсулін 1	0,73	0,01
НьА1С	0,24	0,08
ЕЛ	0,38	0,38
Холестерин	0,24	0,84
ТГ	0,79	0,14
ЛПВЩ	-0,63	-0,01
ЛПНЩ	0,15	0,81
ЛПДНЩ	0,69	0,06
САТ	0,36	-0,02
ДАТ	0,26	-0,12
ІМТ	0,19	0,07
от/зріст	-0,53	-0,19
Алкоюніти	0,38	-0,62
Харчування	0,15	-0,78
NAFLD liver fat score	0,77	0,02
Expl.Var	3,32	2,55
Prp.Totl	0,23	0,18

Використовуючи метод quartimax, що мінімізує кількість факторів, необхідних для пояснення змінної, дійшли висновку про те, що для прогнозування тяжкості НАЖХП необхідно щонайменше мати результати вимірювання інсуліну крові та тригліцеридів. Для прогнозування проатерогенної гіперліпідемії треба бути обізнаним щодо режиму харчування та алкогольного навантаження (табл. 3.4.2).

Таблиця 3.4.2

Факторне навантаження варіант при розподілі за основними компонентами за Quartimax normalized

Показник	Фактор - 1	Фактор – 2
от/зріст	0,56	0,07
Інсулін	0,72	0,01
НьА1С	0,27	-0,06
ЕЛ	0,39	-0,36
Холестерин	0,26	-0,83
ТГ	0,74	-0,14
ЛПВЩ	-0,61	-0,01
ЛПНЩ	0,18	-0,79
ЛПДНЩ	0,65	-0,06
САТ	0,35	0,03
ДАТ	0,25	0,12
ІМТ	0,33	-0,02
Алкоюніти	0,37	0,63
Харчування	0,11	0,77
NAFLD liver fat score	0,78	0,01
Expl.Var	3,57	2,53
Prp.Totl	0,24	0,17

Співвідношення факторного навантаження у фактора 1 проти фактору 2 представлено на рисунку 3.4.1, де видно, що показники артеріального тиску, ІМТ та глікований гемоглобін розташовані в середині, отже, мають найменшу варіабельність незважаючи на те, що саме вони й утворюють модель із клінічної точки зору (критерії відбору та тяжкості). Розташування

ендотеліальної ліпази також має своє місце в середині системи, хоча має певну дистанцію відносно найменованих центральних компонентів. Суттєвим також уявляється той факт, що за виразністю факторного навантаження ЕЛ в обох факторах є тим самим – 0,381, що пояснює значну залежність показника від співвідносин інших компонентів системи.

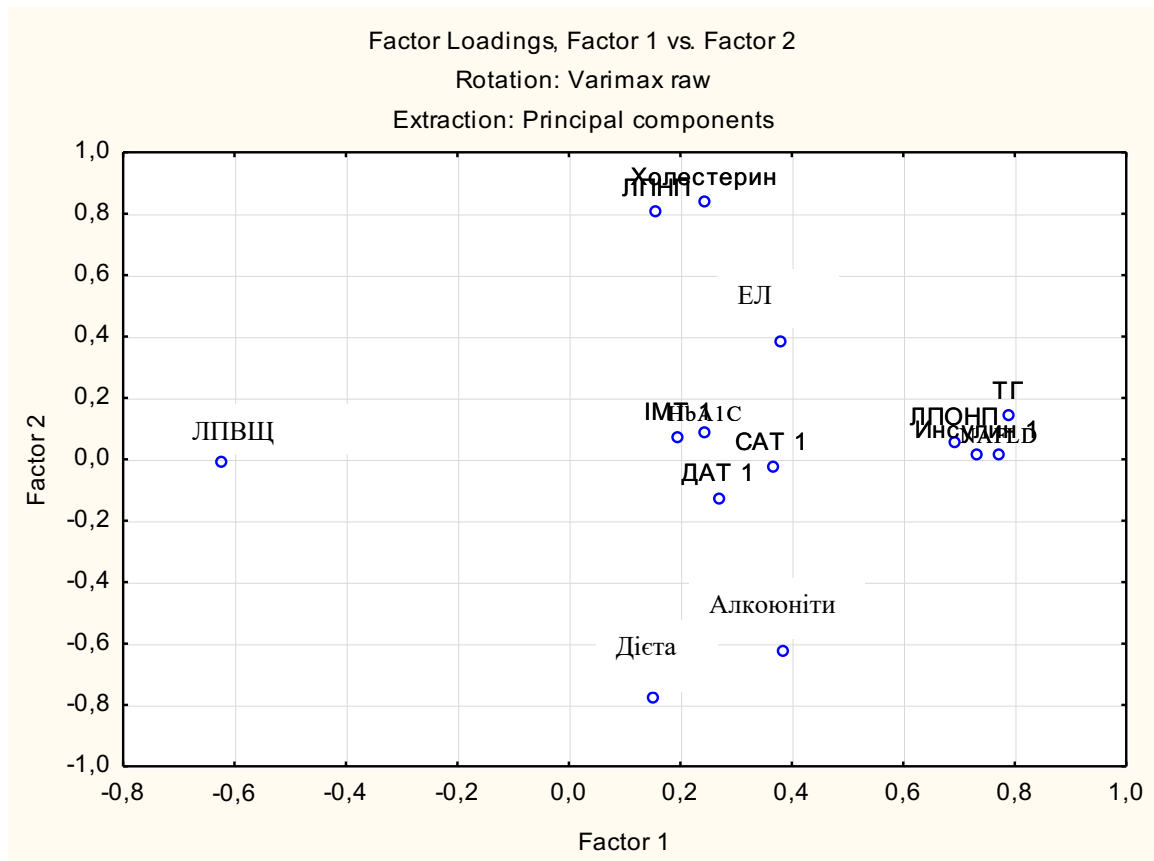


Рис.3.4.1 Співвідношення факторного навантаження компонентів моделі у факторі 1 та факторі 2

Отже, сама по собі система, що утворена клінічними параметрами, є варіабельною завдяки нестабільним ліпідно-вуглеводним співвідношенням між параметрами. Дійсно, після відбору найвагоміших коваріабельних факторів у системі залишаються: для фактора 1 – рівень холестерину (-0,98) та ЛПНЩ (-0,88), для фактора 2 – рівень інсуліну (-0,88) та виразність стеатозу (-0,94), що подано в таблиці 3.4.3. Кумулятивний відсоток варіабельності для

фактора 1 складає 20,73% (власне значення фактора 2,90), для фактора 2 – 34,96% (власне значення фактора 1,99).

Таблиця 3.4.3

Найбільш значущі фактори за факторним навантаженням

Показник	Фактор - 1	Фактор – 2
Інсулін 1	-0,281143	-0,884764
НьА1С	-0,009640	-0,208619
ЕЛ 1	-0,310367	-0,195030
Холестерин	-0,981871	0,126769
ТГ	-0,383178	-0,324554
ЛПВЩ	0,105576	0,300576
ЛПНЩ	-0,883342	0,171048
ЛПДНЩ	-0,275324	-0,248849
САТ 1	0,034232	-0,053297
ДАТ 1	0,062614	-0,037207
ІМТ 1	-0,094491	-0,145286
Алкоюніти	0,183776	-0,360396
Харчування	0,395081	-0,192957
NAFLD liver fat score	-0,309226	-0,941152
Expl.Var	2,453105	2,245520
Prp.Totl	0,175222	0,160394

Для аналізу патогенетичних співвідношень проведено кластерний аналіз. Графік поєднання параметрів методом Ward's показав, що доцільним є розподіл даних на 3-4 кластери (рис. 3.4.2).

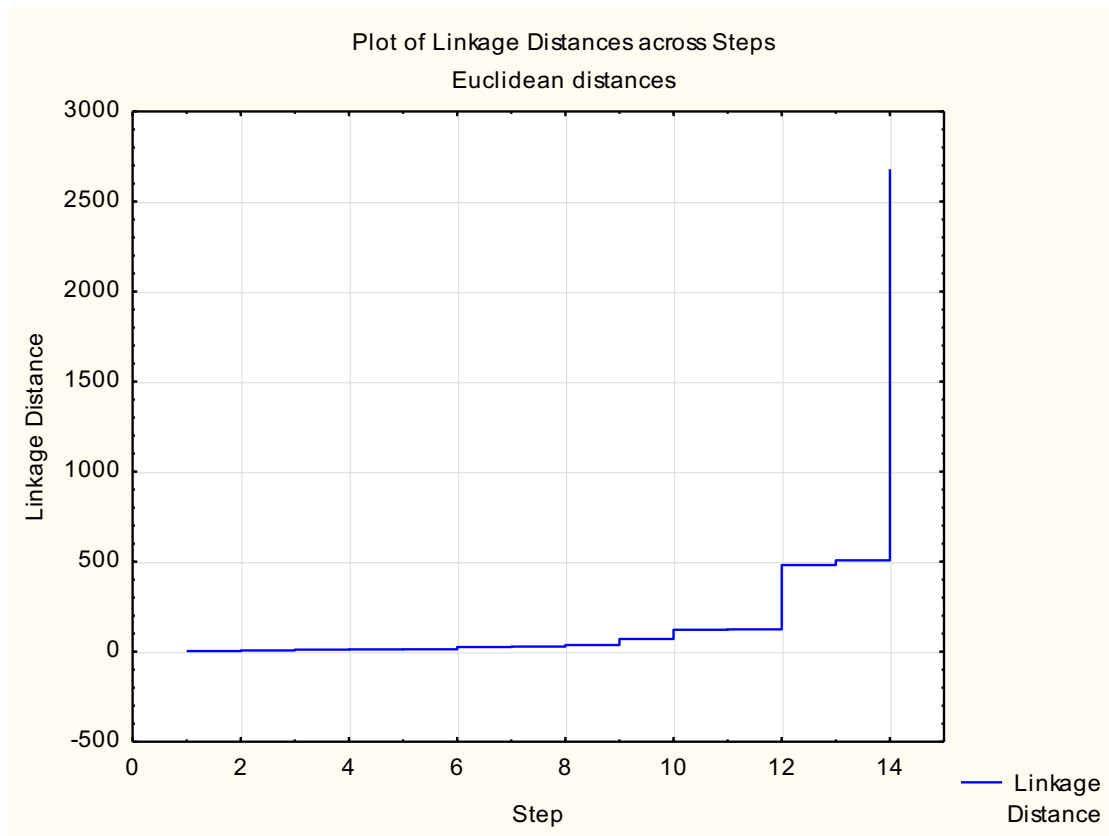


Рис 3.4.1 Розподіл даних на кластери

Це ілюструє існування артеріальної гіпертензії в автономному режимі та щільний зв'язок гіперінсулінізму з ІМТ, що, власне, підтверджує результати факторного аналізу щодо системоутворення моделі за найменованими клінічними параметрами.

Третій кластер охопив стеатоз печінки, що пов'язаний зі споживанням алкоголю, компенсацією вуглеводного обміну (за глікованим гемоглобіном) та рівнем загального холестерину та ендотеліальної ліпази.

Четвертий кластер демонструє зв'язок параметрів ліпідограми з харчовими вподобаннями пацієнта (табл 3.4.4).

Таблиця 3.4.4

Кластеризація компонентів моделі, що містять у собі параметри ліпідно-вуглеводного обміну з гіпертонічною хворобою та стеатозом печінки

Кластер 1		Кластер 2		Кластер 3		Кластер 4	
Учасник	Дистанція	Учасник	Дистанція	Учасники	Дистанція	Учасник	Дистанція
САТ	33,04	Інсулін	8,520	НьА1С	2,084	ТГ	0,840
ДАТ	33,04	ІМТ	8,520	Ліпаза	5,386	ЛПВЩ	1,231
				Холестерин	2,272	ЛПНЩ	1,864
				Алко-юніти	2,797	ЛПДРЩ	1,470
				NAFLD	2,639	Дієта	1,306
						ОТ/зріст	1,472

Угрупування результатів обстеження пацієнтів дозволило виділити 4 основні кластери. Кластер 1 – пацієнти з надлишковою вагою з абдомінальним жиророзподілом та помірною гіпертензією, помірним гіперінсулінізмом з предіабетичним рівнем глікованого гемоглобіну, підвищенням рівня загального холестерину, ЛПНЩ та граничними ЛПВЩ, помірним стеатозом (табл 3.4.5). Найменша варіабельність ознаки в цьому кластері притаманна показникам АТ, ІМТ та концентрації інсуліну, а найбільша – виразності стеатозу печінки.

Таблиця 3.4.5

Базовий статистичний аналіз клініко-лабораторних показників представників

Кластер 1

Показник	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Variance	Std.Dev.	Coef.Var.
от/зріст	13	0,5391	0,3593	0,6221	0,00544	0,073755	13,68212
Інсулін 1	13	25,0715	15,7000	46,0500	93,55990	9,672637	38,58015
НьА1С	13	6,1092	4,3300	10,3000	2,36916	1,539207	25,19477
ЕЛ 1	13	12,0465	7,0665	17,4200	9,18047	3,029928	25,15198
Холестерин	13	5,9615	4,0200	7,7900	1,40600	1,185748	19,88996

Продовження таблиці 3.4.5

ТГ	13	1,4846	0,7900	4,1600	0,73911	0,859715	57,90828
ЛПВЩ	13	1,4046	0,6900	2,0000	0,13968	0,373734	26,60755
ЛПНЩ	13	3,7492	2,2800	5,3500	0,86937	0,932402	24,86917
ЛПДНЩ	13	0,6277	0,1900	1,8700	0,16587	0,407270	64,88377
САТ 1	13	142,6923	130,0000	150,0000	52,56410	7,250111	5,08094
ДАТ 1	13	94,6154	80,0000	100,0000	56,08974	7,489309	7,91553
ІМТ 1	13	27,5394	16,8525	32,4500	17,56233	4,190744	15,21728
Алкоюніти	13	6,4231	2,0000	9,2000	5,46692	2,338145	36,40226
Харчування	13	2,7692	1,0000	4,0000	0,85897	0,926809	33,46809
NAFLD liver fat score	13	2,1543	-0,8161	6,1263	3,98455	1,996134	92,65719

До кластера 2 увійшли пацієнти з ІМТ 29,8 кг/м² з виразним абдомінальним жиророзподілом та високою гіпертензією, предіабетичним рівнем НbА1С, підвищенням загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ та виразним зниженням ЛПВЩ та виразним стеатозом печінки (табл 3.4.6). Найменша варіабельність притаманна показникам АТ та антропометричним параметрам, а також показникам вуглеводного обміну. Варіабельність для показника виразності стеатозу вдвічі менша, ніж у попередній групі.

Таблиця 3.4.6

Базовий статистичний аналіз клініко-лабораторних показників представників
Кластер 2

Показник	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Variance	Std.Dev.	Coef.Var.
от/зріст	11	0,5934	0,5058	0,7317	0,0038	0,06164	10,38688
Інсулін 1	11	53,0082	35,3300	73,3500	172,3410	13,12787	24,76574
НbА1С	11	6,0109	4,8600	7,4400	0,9214	0,95992	15,96965
ЕЛ 1	11	13,6655	7,7600	19,7200	21,8332	4,67261	34,19283
Холестерин	11	6,4600	4,1500	8,5500	1,4985	1,22414	18,94954
ТГ	11	2,5227	0,9700	5,6900	1,8036	1,34298	53,23534
ЛПВЩ	11	1,0718	0,7600	1,5600	0,0545	0,23340	21,77624
ЛПНЩ	11	4,2218	1,9400	6,4000	1,8807	1,37138	32,48310
ЛПДНЩ	11	1,0982	0,3700	2,5600	0,4095	0,63995	58,27362
САТ 1	11	175,9091	160,0000	180,0000	54,0909	7,35465	4,18094
ДАТ 1	11	105,0000	100,0000	120,0000	45,0000	6,70820	6,38877
ІМТ 1	11	29,8625	22,9481	46,3343	51,2784	7,16089	23,82002

Продовження таблиці 3.4.6

Алко юніти	11	6,1909	1,5000	10,0000	8,6669	2,94396	47,55298
Харчування	11	2,9091	1,0000	4,0000	1,0909	1,04447	35,90352
NAFLD liver fat score	11	6,8779	0,9228	10,9828	11,5463	3,39799	49,40435

Кластер 3 склали пацієнти з надлишковою вагою з абдомінальним жиророзподілом незначним підвищенням інсуліну при нормальних значеннях глікованого гемоглобіну, незначним підвищенням загального холестерину та ЛПНЩ, нормальними значеннями тригліцеридів та граничними ЛПВЩ (табл. 3.4.7). Від кластера 1 їх відрізняють менші цифри артеріального тиску, менша виразність стеатозу печінки та менша кількість споживаного алкоголю. Означену групу відокремлює відносна стабільність показників ліпідограми, стабільність компенсації вуглеводного обміну, але висока варіабельність НАЖХП. Отже, мається на увазі, що процес формування стеатозу не є латентним навіть в умовах помірного зсуву метаболічних показників.

Таблиця 3.4.7

Базовий статистичний аналіз клініко-лабораторних показників представників

Кластер 3

Показник	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Variance	Std.Dev.	Coef.Var.
от/зріст	23	0,5448	0,4606	0,6875	0,00439	0,066239	12,1574
Інсулін 1	23	18,1643	4,8600	37,1000	85,67632	9,256150	50,9578
НbA1C	23	5,6678	4,3700	7,2800	0,61653	0,785192	13,8535
ЕЛ 1	23	11,2209	5,3300	18,9900	10,31109	3,211089	28,6171
Холестерин	23	5,3009	2,8400	6,9900	1,65284	1,285627	24,2531
ТГ	23	1,3804	0,7500	2,6900	0,29569	0,543770	39,3912
ЛПВЩ	22	1,3318	0,8000	2,3000	0,11832	0,343977	25,8276
ЛПНЩ	22	3,2109	1,0000	5,1600	1,38308	1,176042	36,6265
ЛПДНЩ	23	0,6991	0,3400	1,5000	0,10728	0,327538	46,8493
САТ 1	23	168,2609	150,0000	180,0000	53,65613	7,325034	4,3534
ДАТ 1	23	103,0435	100,0000	120,0000	31,22530	5,587960	5,4229
ІМТ 1	23	28,1174	22,6003	37,1255	13,17259	3,629407	12,9080
Алкоюніти	23	5,3000	1,5000	11,5000	8,36909	2,892938	54,5837
Харчування	23	3,0000	1,0000	4,0000	0,90909	0,953463	31,7821
NAFLD liver fat score	23	0,8359	-2,7277	4,9742	4,40681	2,099239	251,1388

Кластер 4 – найменш численний за представництвом, але найбільш неочікуваний. До нього увійшли пацієнти з виразним абдомінальним ожирінням, діабетичним рівнем НвА1С, помірним гіперінсулінізмом, з підвищенням загального холестерину, ТГ, ЛПНЩ та зниженням ЛПВЩ. Від кластера 2 їх відокремлює виразна артеріальна гіпертензія, нижчі значення інсуліну, менша компенсація вуглеводного обміну, але й менша виразність стеатозу. До того ж споживання алкоголю є найвищим саме в цій групі, а дотримання дієтичних рекомендацій найменшим.

Таблиця 3.4.8

Базовий статистичний аналіз клініко-лабораторних показників представників

Кластер 4

Показник	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Variance	Std.Dev.	Coef.Var.
от/зріст	5	0,5782	0,4821	0,6180	0,0032	0,05692	9,84298
Інсулін 1	5	21,9720	16,1700	27,5400	26,5516	5,15283	23,45179
НвА1С	5	6,6280	5,4200	9,9600	4,8687	2,20652	34,86912
ЕЛ 1	5	13,9380	9,2300	18,2800	14,5143	3,80977	27,33367
Холестерин	5	5,6600	4,6000	6,7600	0,7388	0,85951	15,18561
ТГ	5	2,2500	1,2300	3,2900	0,8322	0,91222	40,54322
ЛПВЩ	5	1,1440	0,7800	1,6100	0,1012	0,31817	27,81177
ЛПНЩ	5	3,5060	2,4400	4,5000	0,6001	0,77468	22,09585
ЛПДНЩ	5	1,0000	0,5000	1,4800	0,1811	0,42562	42,56172
САТ 1	5	203,0000	190,0000	240,0000	445,0000	21,09502	10,39164
ДАТ 1	5	114,0000	100,0000	130,0000	130,0000	11,40175	10,00154
ІМТ 1	5	30,1405	24,8016	33,9100	12,8248	3,58118	11,88161
Алкоюніти	5	6,8800	4,5000	11,5000	10,6970	3,27063	47,53818
Харчування	5	2,6000	2,0000	3,0000	0,3000	0,54772	21,06625
NAFLD liver fat score	5	1,7530	0,2018	2,9370	1,5633	1,25032	71,32395

Для кращої візуалізації, ми звели середні значення параметрів по кластерах у загальну таблицю (табл 3.4.9), що дозволяє провести порівняння тенденцій.

Таблиця 3.4.9

Середні значення клініко-лабораторних показників з розподілом по кластерах

Показник	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
ОТ/зріст	0,54	0,59	0,54	0,58
Інсулін	25,07	53,01	18,16	21,97
НьА1С	6,11	6,01	5,67	6,33
Ендотеліальна ліпаза	12,05	13,67	11,22	13,94
Загальний холестерин	5,96	6,46	5,30	5,66
ТГ	1,48	2,52	1,38	2,25
ЛПВЩ	1,40	1,07	1,33	1,14
ЛПНЩ	3,75	4,22	3,21	3,51
ЛПОНЩ	0,63	1,10	0,70	1,00
САТ	142,69	175,91	168,26	203,00
ДАТ	94,62	105,00	103,04	114,00
ІМТ	27,54	30,06	28,12	30,14
Алкоюніти	6,42	6,19	5,30	6,88
Дієта	2,77	2,91	3,00	2,60
NAFLD	2,15	6,88	0,84	1,75

Задля наочності сприйняття тенденцій, ми провели нормування даних та їх ранжіювання, що представлено на рис. 3.4.3

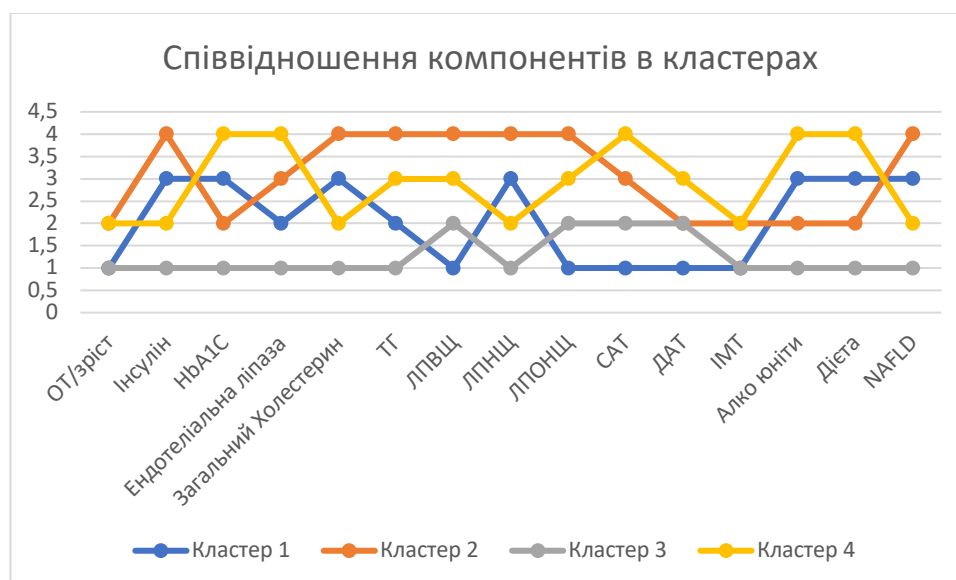


Рис. 3.4.3 Аналіз співвідношень параметрів у кластерах, на які розподіляються особи з НАЖХП на тлі ГХ

Таким чином, найбільш значне факторне навантаження на виразність стеатозу печінки відтворює концентрація інсуліну, тригліцеридів, ЛПВЩ (негативний внесок). А проатерогенна гіпердисліпідемія щільно пов'язана з дотриманням дієти та споживанням алкоголю.

Кластеризація результатів обстеження пацієнтів демонструє достовірний розподіл груп за виразністю стеатозу печінки. Причому складається враження, що наявність генетично обумовленої гіперліпідемії у сполученні з інсулінорезистентністю є несприятливим тлом, а споживання алкоголю є вирішальним у реалізації клінічних проявів метаболічних порушень.

Цей розділ викладено в публікаціях:

1. Bashkirova, A. (2019). Analysis of pathogenetic relations between clinical and metabolic parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease on the background of hypertension. *East European Scientific Journal*, 9(49), 42-47.
2. Bashkirova, A., Babak, O. (2019). Cluster analysis of the pathogenetic relationships of metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension. *World Science*, 10(50), 30–36.

3.5 Результати корекції стеатозу печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової маси тіла за допомогою комплексу есенційних фосфоліпідів

Лікування пацієнтів зі стеатозом печінки проводилося згідно з діючими протоколами лікування. А саме було рекомендовано дієтичне харчування із обмеженням вживання простих вуглеводів та жирів. За відсутності чітких рекомендацій із вибору медикаментозної терапії НАЖХП, з погляду на коморбідність патології, якості ендотеліальної ліпази як маркера гідролізу фосфоліпідів, а також урахуваючи мембраностабілізуючий та антиоксидантний ефект [148], пацієнтам було призначене лікування есенційними фосфоліпідами упродовж 6 місяців у дозі 2 капсули 3 рази на добу. Корекція артеріальної гіпертензії проводилася за наказом №384 МОЗ України від 24.05.2012 р [173].

Успішно пройшло 6-місячне лікування з подальшим клініко-лабораторним контролем 16 осіб, хворих на НАЖХП з ГХ I-II стадії та надлишковою масою тіла. Результати обстеження до та після лікування представлені в табл. 3.5.1

Таблиця 3.5.1

Динаміка клініко-лабораторних параметрів в осіб зі стеатозом печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової ваги протягом динамічного спостереження та корекції

Параметр	До корекції		Після корекції		P
	Mean	SD	Mean	SD	
ІМТ, кг/м ²	28,93	3,99	27,21	3,84	0,223
САТ, мм.рт.ст	159,00	19,29	119,00	8,49	< 0,001
ДАТ, мм.рт.ст	98,00	10,82	84,06	7,23	0,002
Дієта	2,73	0,98	2,00	0,51	0,027
Алкоюніти	6,37	2,99	4,50	2,13	0,0004

Як видно з наведених даних, достовірного зниження ваги протягом спостереження не відбулося. У той же час достовірно знизилися показники систолічного та діастолічного артеріального тиску, що віддзеркалює комплієнтність пацієнтів щодо контролю АТ шляхом вживання

антигіпертензивних заходів. Певним чином це може бути маркером терапевтичної комплаєнтності взагалі.

Пацієнти достовірно більше дотримувалися режиму харчування та зменшили споживання алкоголю.

Отже, протягом 6-х місяців пацієнти більше контролювали своє харчування, споживали регулярно комплекс есенційних фосфоліпідів та вживали препарати для контролю артеріального тиску.

Оскільки ми гіпотезували, що додаткове до дієтичного лікування споживання есенційних фосфоліпідів може мати відношення до корекції ліпідного профілю пацієнта та поліпшення стеатозу печінки, нами було досліджено ліпідний статус, концентрацію інсуліну та показники, що стосуються виразності НАЖХП (табл. 3.5.2).

Таблиця 3.5.2

Динаміка інсуліночутливості та виразності жирової хвороби печінки в осіб зі стеатозом печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової ваги протягом динамічного спостереження та корекції

Параметр	До корекції		Після корекції		P
	Mean	SD	Mean	SD	
Інсулін натще	32,06	14,57	13,58	4,53	< 0,001
АЛТ, Од/л	45,25	20,93	38,51	19,94	< 0,001
АСТ, Од/л	35,37	24,86	27,30	21,01	< 0,001
АСТ/АЛТ, ум.од.	0,80	0,49	0,78	0,49	0,719
NAFLD liver fat score	3,43	3,21	1,00	1,61	< 0,001

Отже, дотримання дієтичного харчування з додатковим уживанням комплексу есенційних фосфоліпідів призводить до поліпшення інсуліночутливості навіть без зменшення ваги (рис. 3.5.1).

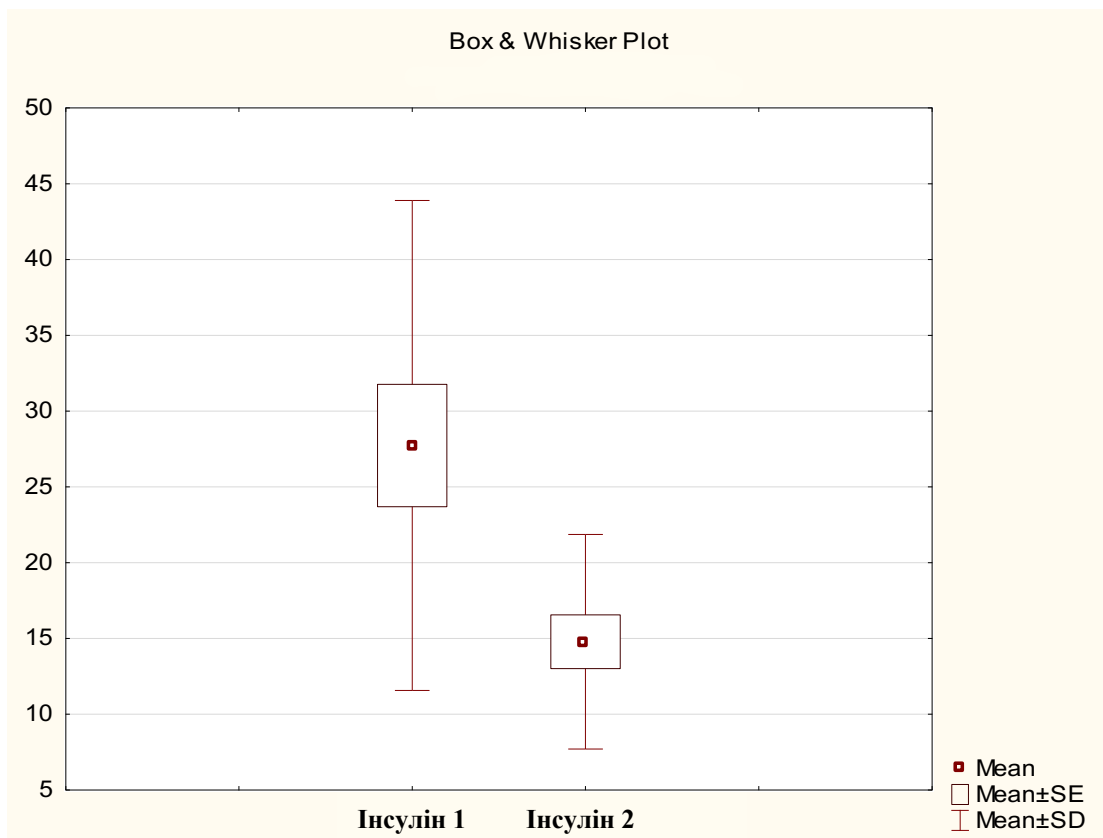


Рис. 3.5.1. Динаміка концентрації інсуліну натще в осіб зі стеатозом печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової ваги протягом динамічного спостереження та корекції

В означених залежних групах достовірно зменшилися рівні печінкових трансаміназ, але достовірної зміни в їхніх співвідношеннях не відбулося. Утім, індекс печінкового стеатозу, що комплексно відображає динаміку трансаміназ, інсулінорезистентності, наявність метаболічного синдрому та цукрового діабету, достовірно знизився. Тому можна стверджувати, що на тлі запропонованої терапії з додатковим застосуванням ЕФЛ протягом 6 місяців відбувається регрес накопичення жирів в печінці та покращення метаболічних показників у хворих на НАЖХП на тлі ГХ та надлишкової маси тіла

Таблиця 3.5.3

Динаміка ліпідних параметрів в осіб зі стеатозом печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової ваги протягом динамічного спостереження та корекції

Параметр	До корекції		Після корекції		P
	Mean	SD	Mean	SD	
Холестерин	6,26	1,46	5,15	1,06	0,041
Тригліцериди	1,73	0,79	1,48	0,53	0,002
ЛПНЩ	4,00	1,17	3,09	0,77	0,014
ЛПВЩ	1,16	0,28	1,38	0,27	0,031
Ендотеліальна ліпаза	13,18	3,17	9,47	2,27	< 0,001

Отже, незважаючи на позитивну динаміку, пацієнти за середніми значеннями зараховуються в групу високого метаболічного ризику, що потребує особливої уваги з урахуванням того факту, що вони страждають на артеріальну гіпертензію й за сукупністю розладів можуть бути зараховані до групи високого кардіоваскулярного ризику. З іншого боку, рівень ЕЛ достовірно знизився (рис. 3.5.2).

У зв'язку з тим, що ЕЛ відіграє суттєву роль у метаболізмі захисних ЛПВЩ, а нами встановлена динаміка за обома показниками, ми провели дослідження динаміки кореляційного зв'язку між досліджуваними параметрами до та після лікування (табл. 3.5.4).

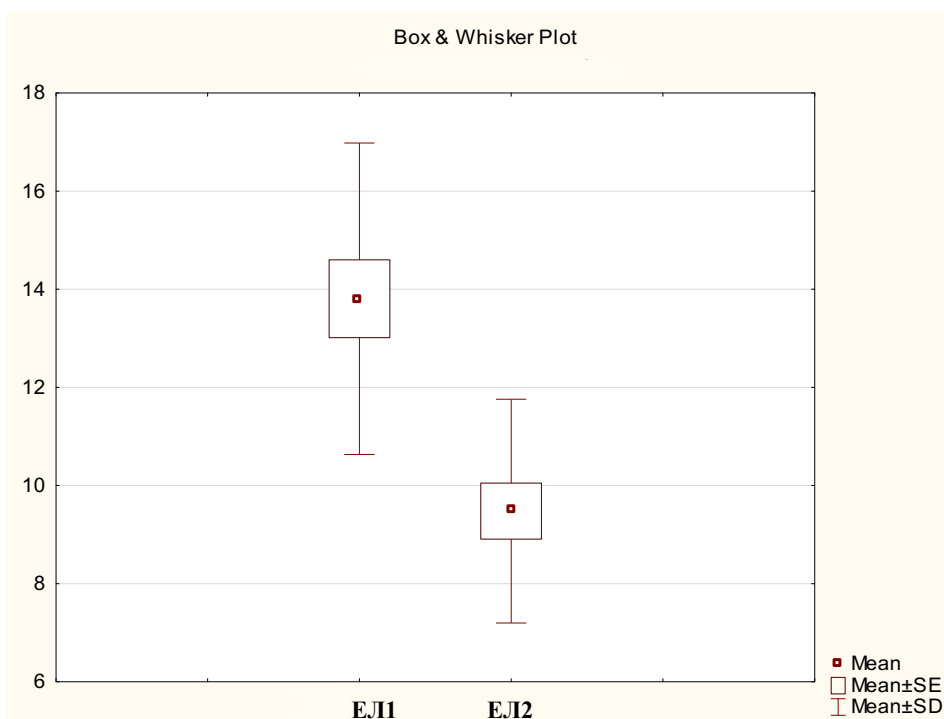


Рис. 3.5.2. Динаміка концентрації ендотеліальної ліпази в осіб зі стеатозом печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової ваги протягом динамічного спостереження та корекції

Таблиця 3.5.4

Динаміка кореляційного зв'язку між ЕЛ та ліпідно-вуглеводними параметрами, ІМТ та АТ в осіб зі стеатозом печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової ваги до та після корекції

Показник	Ендотеліальна ліпаза до корекції	Ендотеліальна ліпаза після корекції	Достовірність різниці, P
Інсулін натще, мкМО/л	-0,08	0,13	0,51
Холестерин загальний, ммоль/л	0,38	0,11	0,33
Тригліцериди, ммоль/л	0,02	0,57	0,04
ЛПВЩ, ммоль/л	-0,04	-0,62	0,03
ЛПНЩ, ммоль/л	0,33	-0,04	0,22
САТ, мм рт.ст.	-0,10	-0,06	0,87

Продовження таблиці 3.5.4

ДАТ, мм рт.ст.	-0,21	-0,20	0,92
ІМТ	-0,16	0,14	0,94
NAFLD liver fat score	-0,06	0,32	0,38
Алкоюніти	-0,02	0,29	0,31
Дієта	-0,23	-0,04	0,38

Як уже обговорювалося раніше, в осіб з ГХ та стеатозом печінки на тлі інсулінорезистентності до проведення корекції ЕЛ відіграла роль учасника метаболізму ЛПНЩ. Отже, виходить, що після корекції відновлюється кореляційний зв'язок між концентраціями ендотеліальної ліпази та ЛПВЩ. Причому динаміка зміни потужності зв'язку є достовірною.

Отже, незважаючи на те, що досліджені були комплаєнтні до лікування з точки зору дієтотерапії, що призвело до корекції інсулінорезистентності, найбільший внесок у динаміку ЕЛ зробили саме зміни ліпідного спектру, що відбулися. Отже, уживання комплексу ЕФЛ може розглядатися як фактор, що нормалізує співвідношення в метаболізмі ліпопротеїдів.

Множинний регресійний аналіз демонструє достовірний зв'язок виразності стеатозу з концентрацією інсуліну, тригліцеридів та негативний – із рівнем загального холестерину після проведеної корекції (MR=0,95; F(5,9)-17,9; P<0,009). Слід також звернути увагу на той факт, що система послідовно виключила з аналізу антропометричні параметри, дієтичний режим та споживання алкоголю, незважаючи на достовірні зміни цих параметрів протягом лікування. У той же час як непрямі асоціанти часткової кореляції в модель були включені ЛПВЩ та ЕЛ (табл. 3.5.5).

Таблиця 3.5.5

Результати множинної регресії щодо стеатозу печінки в осіб із гіпертонічною хворобою та надлишковою вагою після корекції

	b*	Std.Err. - of b*	b	Std.Err. - of b	t(9)	p
Параметр			-0,28143	2,096591	-0,13423	0,896172
Інсулін 2	0,975387	0,123286	0,34286	0,043337	7,91155	0,000024
ТГ 1	0,606984	0,172513	1,78523	0,507387	3,51849	0,006531
Холестерин 1	-0,445107	0,162267	-0,63922	0,233030	-2,74306	0,022733
ЛПВЩ 1	-0,200376	0,129034	-1,24303	0,800462	-1,55289	0,154867
ЕЛ 2	-0,169359	0,149772	-0,11173	0,098807	-1,13078	0,287380

За даними наукової літератури в пацієнтів з НАЖХП 15% печінкових ліпідів надходить із дієтичних жирних кислот, 30% - від синтезу *de novo* і 60% від ліполізу жирової тканини [174]. Зниження ваги від 3% -5% зменшує виразність стеатозу, однак для зменшення запальних змін у печінці необхідно зниження ваги на 5% -7%, а для досягнення ремісії та регресії фіброзу - 7-10%. Причому рестрикція калоражу є корисною *per se* [175]. Отримані протягом нашого дослідження дані показали достовірні метаболічні зміни на тлі більш ретельного дотримання режиму харчування та зниження споживання алкоголю, які попри все не призвели до зниження ваги пацієнтів. Отже, такі зміни не в змозі були суттєво вплинути на виразність стеатозу печінки, що також підтверджується нещодавно опублікованими даними, за якими помірні обмеження в споживанні вуглеводів суттєво не впливають на індекс стеатозу печінки [176].

Таким чином, додаткове до дієтичного харчування споживання комплексу есенційних фосфоліпідів показало ефективне зменшення виразності стеатозу печінки в купі з редукацією інсулінорезистентності. Найбільш вагомим є поліпшення показників ліпідного спектру з відновленням нормальних патогенетичних функціональних зв'язків між ЛПВЩ та ендотеліальною ліпазою.

Цей розділ викладено в публікаціях:

Bashkirova, A., Babak, O. (2019). Results of correction of the hepatic steatosis on the background of hypertension and overweight with help of essential phospholipid complex. *Georgian medical news*, 3(288), 86–91.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

НАЖХП - лихо населення планети, особливо розвинених країн світу. НАЖХП розглядається як одне з найпоширеніших захворювань у гепатології, що призводить до погіршення рівня життя, інвалідизації та смертності [36]. НАЖХП збільшує загальну смертність у хворих у порівнянні із загальною популяцією того ж віку й статі та виявляється в 20-30% населення світу [22]. НАЖХП є мультисистемним захворюванням, а отже, 67% пацієнтів з НАЖХП страждає на надлишкову масу тіла; 57% мають порушення толерантності до глюкози, 47% - гіпертригліцеридемію, 27% - низький рівень альфа-холестерину.[24]. А основним чинником смертності пацієнтів із НАЖХП є кардіоваскулярні захворювання (25%), у 50% хворих на НАЖХП діагностують ГХ [25].

Підвищення рівня ферментів печінки є незалежним чинником розвитку ГХ і ЦД, тому ці асоціації пов'язані з НАЖХП і резистентністю до інсуліну[84]. У більшості хворих на ГХ виявляють метаболічні порушення: 74% мають ожиріння, порушення вуглеводного обміну у 26%, гіпертригліцеридемію у 21%, гіперхолестеринемію у 18%. Ці статистичні дані підтверджують складні патофізіологічні зв'язки між ІР, ГХ, НАЖХП і ожирінням [87].

Низький рівень холестерину ЛПВЩ є одним із несприятливих факторів, що сприяють формуванню кардіоваскулярного ризику при НАЖХП на тлі ГХ, провідну роль у метаболізмі якого відіграє активність ЕЛ, що відбувається під контролем мікро-РНК [11]. ЕЛ належить до сімейства тригліцеридів і дуже схожа з ліпопротеїніпазою та печінковою ліпазою, але є більш чутливим маркером гідролізу фосфоліпідів та єдиною ліпазою, яка синтезується ендотеліальними клітинами. Дані лабораторних досліджень показали, що ЕЛ відіграє ключову роль у модуляції метаболізму ЛПВЩ і сприяє метаболізму атерогенних апо-В-містких ліпопротеїнів [13]. Тому збільшення плазмової

концентрації ЕЛ пов'язують із підвищенням тригліцеридів і концентрації аполіпопротеїну В у плазмі крові, що свідчить про ключову роль ЕЛ в регуляції ферментів ліпідного обміну [12]. Однак клінічне значення ЕЛ не є достатньо вивченим у хворих з НАЖХП на тлі ГХ та надлишковою масою тіла.

Печінка відіграє важливу роль у формуванні дисліпідемії та є мішенню для порушень ліпідного обміну, що є одним із патогенетичних етапів формування НАЖХП, що диктує пошук шляхів медикаментозної «підтримки» гепатоцитів. Тому можуть бути рекомендовані препарати, що містять есенціальні поліненасичені жирні кислоти. Застосування препаратів ЕФЛ як джерел структурних елементів клітинних мембран патогенетично обгрунтовано й підтверджено численними дослідженнями [14]. Мембраностабілізуюча та гепатопротективна дія ЕФЛ досягається шляхом безпосереднього вбудовування їхніх молекул у фосфоліпідну структуру пошкоджених печінкових клітин, заповненням дефектів і відновленням бар'єрної функції ліпідного шару. Ненасичені жирні кислоти фосфоліпідів сприяють підвищенню активності та плинності мембран, активації фосфоліпідзалежних ферментів і транспортних білків, зменшують щільність фосфоліпідних структур, нормалізують проникність мембран, що, у свою чергу, сприяє поліпшенню детоксикаційного та екскреторного потенціалу печінки [16]. Специфічна природа ЕФЛ дозволяє їм заміщати фосфоліпідні ліпопротеїнів крові - хіломікронів (варіює до 80%), ЛПДНЩ та ЛПНЩ (до 15%), але головним чином ЛПВЩ (80%) і, таким чином, транспортуватися з потоком крові й лімфи [147]. Пошук оптимальної терапії в додаток до дієтичних рекомендацій для НАЖХП на тлі ГХ та надлишкової маси тіла ще не привів до розробки універсального протоколу для розгляду цієї зростаючої проблеми. Тому складність порушених питань обумовило поставлену мету роботи.

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на НАЖХП на тлі ГХ та надлишкової маси тіла на підставі вивчення рівня в плазмі крові маркера ЕЛ.

Для досягнення мети було проаналізовано дані обстеження 94 осіб. Обстежено 80 осіб (середній вік склав $52,12 \pm 5,24$ років), з яких 32 чоловіків (53.33%) та 28 жінок (46.66%), які склали основну групу. До 1 групи увійшли 44 пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ та надлишкової маси тіла. Групу 2 склали 16 осіб з ГХ I-II стадії без наявності НАЖХП. Розподіл основної групи на підгрупи проводився згідно з наявністю стеатозу печінки. Статистично значущих відмінностей у віці, гендерному представництві та зрості між групами не було.

У всіх обстежених було зібрано скарги, анамнез захворювання та життя, зроблено об'єктивне дослідження, визначено антропометричні параметри (ІМТ, ОТ, ОТ/зріст), вимірювання АТ, ЕКГ, біохімічний аналіз крові з визначенням маркерів порушення функції печінки (АсАТ, АлАТ, загальний білірубін, ЛФ), досліджено порушення обміну вуглеводів (глюкоза крові, інсулін крові, НОМА-ІR, глікований гемоглобін) та ліпідного профілю (холестерин крові загальний, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцериди), визначення рівня ЕЛ в плазмі крові імуноферментним методом. З метою виявлення стеатозу проводилася УЗД-діагностика печінки та індекс NAFLD liver fat score, що включає в себе такі показники, як наявність метаболічного синдрому й цукрового діабету 2 типу (ЦД2), рівень сироваткового інсуліну, АСТ і співвідношення АСТ / АЛТ. Оцінка виразності стеатозу проводилася за допомогою індексу Fib-4, який включає в себе такі показники, як АСТ, АЛТ, рівень тромбоцитів. Усі хворі з метою виключення алкогольного генезу НАЖХП проходили анкетування визначення алкогольних юнітів за UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines 2016 – тест, який має міжнародну стандартизацію та дозволяє виявити зловживання алкоголем.

Діагноз НАЖХП установлювали згідно з наказом №826 МОЗ України від 06.11.2014 на підставі критеріїв Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, 2012) та Європейських рекомендацій із діагностики й лікування НАЖХП [1].

Діагноз ГХ встановлювали згідно з наказом №384 МОЗ України від 24.05.2012 р., визначення стадії та ступеня ГХ згідно з клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії (2017) Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) [2].

Усі пацієнти отримали рекомендації з модифікації дієти та фізичних навантажень. Пацієнти з НАЖХП із виразним стеатозом отримували Есенціале форте Н (Р.П. № UA/8682/01/01) у дозі 2 капсули 2 рази на добу впродовж 6 місяців. Через 6 місяців пацієнтам було проведено контроль клініко-біохімічних показників та ЕЛ. Хворі на ГХ отримували терапію згідно з клінічним протоколом № 384 МОЗ України.

За даними анамнезу майже всі пацієнти приходили на обстеження зі скаргами, що доводить астеновегетативні розлади (98,3%), а саме: підвищувальну втомлюваність, слабкість, головний біль, серцебиття. Дискомфорт у правому підребр'ї мали 33 пацієнти (55%), гіркоту в роті - 30 (50%), диспептичні прояви, такі, як нудота, нестійке випорожнення, метеоризм, збільшення апетиту – 41 (68,3%). При розподілі на основні групи дослідження виявилось, що диспепсія достовірно частіше реєструвалася в пацієнтів із НАЖХП.

Усім пацієнтам основної групи була діагностована артеріальна гіпертензія переважно 2 ступеню (71,7%), що супроводжувалася гіпертрофією міокарда та атеросклеротичними змінами аорти незалежно від групи. Уживання алкоголю в групах не відрізнялося та дорівнювало помірній кількості за алкогольними юнітами на тиждень.

На НАЖХП пацієнти страждали до 10 років та мали збільшення печінки як за даними фізикального обстеження, так і при ехоскопії, що супроводжувалося ущільненням ехогенності паренхіми органу та підвищенням трансаміназ у майже половини обстежених. Усі без винятку пацієнти мали надлишок ваги (переважно ожиріння) з абдомінальним жиророзподілом. До того ж у 63.6 % виявлено лабораторні ознаки порушень вуглеводного обміну, причому 40,9% пацієнтам із НАЖХП діагностований

цукровий діабет 2 типу.

Доведена достовірна різниця в групах за індексом жиру печінки NAFLD liver fat score ($p = 0,002$), у якому враховується чутливість до інсуліну. Індекс фіброзу печінки Fib-4 має діагностичні значення при виразному стеатозі (F1-F2 фіброзу за шкалою METAVIR). Збільшення індексу в пацієнтів із ГХ без стеатозу не було значущим, але з підвищеним ІМТ відносно контрольної групи доводить прогностичну роль показника щодо патогенетично можливого виникнення стеатозу в цього контингенту досліджуваних.

Установлено, що виразність стеатозу печінки пов'язана з абдомінальним жировідкладенням. При цьому при збільшенні ІМТ та абдомінального жировідкладення достовірно ($p < 0,05$) збільшується концентрація тригліцеридів, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та зменшується ЛПВЩ. Доведено, що в пацієнтів із різним ступенем стеатозу глікемія натще є підвищеною разом із гіперінсулінізмом, підвищенням індексу інсулінорезистентності НОМА-IR та рівня глікованого гемоглобіну, що в сукупності поглиблює ліпідні порушення. Достовірна прогностична модель ($MR=0,997$; $F=271,76$; $SE = 1,115$; $p < 0,001$) щодо виразності стеатозу має такі параметри, як рівні ЕЛ, інсуліну, глікованого гемоглобіну, НОМА-IR, АЛТ, ЛФ, ЛПДНЩ, ТГ, а також пов'язана з надлишком ваги.

Установлена достовірно вища концентрація ЕЛ ($p=0,01$) у групах із помірним і виразним стеатозом печінки відносно контрольної групи та групи без стеатозу печінки. Причому підвищення рівня ЕЛ асоціюється з наявністю метаболічних порушень.

Доведено, що в осіб із НАЖХП на тлі ГХ за наявності ЦД2 підвищений рівень ЕЛ доцільно враховувати як додатковий фактор ризику в зв'язку з позитивною кореляцією ($Spearman R = 0,386$, $p < 0,05$) між рівнями ЕЛ та глікованого гемоглобіну.

Установлено, що концентрація ЛПВЩ залежить від наявної інсулінорезистентності та асоціюється зі споживанням алкоголю та

виразністю стеатозу печінки. Виявлена залежність рівня ЕЛ від ЛПНЩ та загального холестерину, що доводить її додаткову роль у метаболізмі ЛПНЩ в умовах стеатозу печінки на тлі інсулінорезистентності.

Виразністю факторного навантаження ЕЛ є 0,381, що доводить значну залежність показника від співвідносин таких компонентів, як загальний холестерин, тригліцериди, ЛПНЩ, ІМТ, гікований гемоглобін, АТ, інсулін, ЛПДНЩ та індекс жиру печінки NAFLD liver fat score. Найбільш значуще факторне навантаження на виразність стеатозу печінки відтворюють концентрація інсуліну, тригліцеридів, ЛПВЩ (негативний внесок).

Доведено позитивний вплив лікування есенціальними фосфоліпідами на показники рівнів інсуліну, печінкових трансаміназ, загального холестерину, тригліцеридів та ЛПВЩ. Установлено достовірне ($p < 0,001$) зниження рівня ЕЛ та виразності стеатозу печінки. Доведено, що після корекції відновлюється кореляційний зв'язок між концентраціями ЕЛ та ЛПВЩ.

До обстеження хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла поряд із клініко-лабораторними дослідженнями за протоколами рекомендовано включити визначення рівня ендотеліальної ліпази в плазмі крові та розрахунок сурогатних індексів жиру печінки NAFLD liver fat score та індекс фіброзу печінки Fib-4 з метою встановлення ступеня стеатозу.

Доповнені рекомендації щодо лікування пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ та надлишкової маси тіла з урахуванням ліпідного профілю, ІР, метаболічних порушень, рівнем ЕЛ та стеатозу печінки, що дозволяє лікарю-гастроентерологу, лікарю-терапевту, сімейному лікарю суттєво підвищити ефективність лікування пацієнтів з коморбідним станом. Рекомендовано додатково до дієтичного харчування включення препаратів ЕФЛ.

ВИСНОВКИ

1. У роботі вирішена наукова-практична задача по підвищенню ефективності діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової маси тіла, а саме встановлено, що вміст ендотеліальної ліпази у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби у сукупності із виразністю стеатозу є прогностичним маркером щодо ураження судин разом з наявністю цукрового діабету 2 типу та підвищеним рівнем вживання алкоголю, з якими прямо корелює виразність печінкового стеатозу ($F=271,76$; $p<0,001$), що оптимізує ранню діагностику метаболічних порушень та лікувальні заходи.

2. Виразність стеатозу печінки не залежить від індексу маси тіла ($30,00\pm 2,79$ кг/м² при помірному та $29,04\pm 5,44$ кг/м² при виразному стеатозі печінки; $P=0,47$), має зв'язок з абдомінальним жировідкладенням ($0,57\pm 0,05$ та $0,60\pm 0,04$; $P=0,016$), але не відокремлює відмінностей за артеріальним тиском ($P>0,5$). Доведено, що із збільшенням ступеню стеатозу печінки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою поглиблюється виразність ліпідних порушень від групи помірної до групи виразного стеатозу печінки за показниками рівнів ТГ ($1,70\pm 0,33$ ммоль/л проти $1,96\pm 0,37$ ммоль/л, $P=0,019$, відповідно), ЛПДНЩ ($0,07\pm 0,40$ ммоль/л проти $0,92\pm 0,31$ ммоль/л, $P=0,04$, відповідно) та ЛПВЩ ($1,42\pm 0,03$ ммоль/л проти $1,20\pm 0,27$ ммоль/л, $P=0,014$, відповідно), що асоціюється зі зростанням інсулінорезистентності у пацієнтів без цукрового діабету 2 типу за індексом НОМА-IR ($4,34\pm 2,33$ ум.од проти $7,92\pm 4,65$ ум.од, $P=0,033$, відповідно) без достовірних відмінностей за його наявності ($9,69\pm 5,14$ ум.од проти $9,21\pm 4,58$ ум.од, $P=0,839$, відповідно).

3. Встановлено, що концентрація ендотеліальної ліпази достовірно збільшується мірою зростання стеатозу печінки ($13,21\pm 3,59$ нг/мл при помірному, $P<0,001$ та $13,71\pm 3,71$ нг/мл при виразному, $P<0,001$) проти групи контролю ($8,23\pm 2,47$ нг/мл) на тлі проатерогенного ліпідного профілю. Доведено вплив глікованого гемоглобіну і систолічного артеріального тиску на рівень

ендотеліальної ліпази ($MR=0,41$; $F=9,22$; $P < 0,01$), що дозволяє розглядати її в якості додаткового предиктора кардіоваскулярного ризику.

4. На концентрацію ендотеліальної ліпази у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби не мав вплив рівень ЛПВЩ в плазмі, проте незалежними факторами є ЛПНЩ та загальний холестерин ($MR=0,47$; $F(5,44)=2,56$; $P < 0,05$), що підтверджує її участь у метаболізмі ЛПНЩ в умовах стеатозу печінки на тлі інсулінорезистентності. Найбільш щільний метаболічний зв'язок за кластерним аналізом ендотеліальна ліпаза утворює з індексом жиру печінки (2.639 ум.од.), глікованим гемоглобіном (2.084 ум.од.), загальним холестерином (2.272 ум.од.) та алкоюнітами (2.797 ум.од.)..

5. Додаткове до дієтичного харчування споживання комплексу есенційних фосфоліпідів в дозі 2 капсули 3 рази на добу впродовж 6 місяців у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби показало ефективне зменшення виразності стеатозу печінки за NAFLD liver fat score до та після корекції ($3,43 \pm 3,21$ ум.од. проти $1,00 \pm 1,61$ ум.од.; $P < 0,001$, відповідно) разом із редукцією гіперінсулінізму ($32,06 \pm 14,57$ мкМО/мл проти $13,58 \pm 4,53$ мкМО/мл; $P < 0,001$, відповідно), зниження концентрації ендотеліальної ліпази ($13,18 \pm 3,17$ нг/мл проти $9,47 \pm 2,27$ нг/мл; $P=0,031$, відповідно), а також відновленням нормальних патогенетичних функціональних зв'язків між ЛПВЩ та ендотеліальною ліпазою ($P < 0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. До обстеження хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла поряд із клініко-лабораторними дослідженнями за протоколами з метою профілактики прогресування більш важких ступенів стеатозу печінки рекомендовано включити визначення рівня ендотеліальної ліпази в плазмі крові та розрахунок сурогатних індексів жиру печінки NAFLD liver fat score та індекс фіброзу печінки Fib-4 з метою встановлення ступеню стеатозу.

2. На етапах обстеження і спостереження за хворими на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової маси тіла необхідно моніторувати рівень ендотеліальної ліпази як додатковий фактор кардіоваскулярного ризику. Зниження рівня ендотеліальної ліпази після проведеного лікування рекомендовано розглядати в якості маркера відновлення нормальних функціональних зв'язків між параметрами ліпідограми.

3. На етапі скринінгу пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби та надлишкової маси тіла рекомендовано комплексне дослідження ліпідного спектру, інсулінорезистентності, розрахунку індексу стеатозу печінки та виявлення кількості споживання алкоголю у даного контингенту хворих.

4. Для зменшення виразності стеатозу печінки, поліпшення відношень показників ліпідограми, зменшення інсулінорезистентності та запобігання розвитку фібротичних змін, у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла додатково до дієтичного харчування та антигіпертензивних засобів згідно з протоколом рекомендовано вживання есенційних фосфоліпідів у дозі 2 капсули 3 рази на добу впродовж 6 місяців.

ЛІТЕРАТУРА

1. EASL-EASD-EASO (2016). Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*, 9(2), 65–90.
2. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti-Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... Desormais, I. (2018). ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
3. Younossi, Z., Anstee, Q.M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., ... Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, riskfactors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 15, 11–20.
4. Younossi, Z.M., Blissett, D., Blissett, R., Henry, L., Stepanova, M., Younossi, Y., ... Beckerman, R. (2016). The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*, 64, 1577–1586.
5. Estes, C., Razavi, H., Loomba, R., Younossi, Z., Sanyal, A.J. (2018). Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*, 67, 123–133.
6. Решетілов, Ю.І., Дмитрієва, С.М., Алипова, О.Е., Васильченко, О.Ю., Проценко, Н.М. (2019). Технологии скрининга заболеваний печени и поджелудочной железы при сочетанной патологии органов пищеварения. *Сімейна медицина*, 1, 95-98.
7. Huang, J.F., Tsai, P.C., Yeh, M.L., Huang, C.F., [Huang, C.I.](#), [Hsieh, M.H.](#), ... [Chang, W.Y.](#) (2019). Risk stratification of non-alcoholic fatty liver disease across body mass index in a community basis. *Journal of the Formosan Medical Association*.

8. Borrelli, A., Bonelli, P., Tuccillo, F.M., Goldfine, I.D., Evans, J.L., Buonaguro, F.M., Mancini, A. (2018). Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: Current and innovative therapeutic approaches. *Redox Biol*, *15*, 467–479.
9. Leoni, S., Tovoli, F., Napoli, L., Serio, I., Ferri, S., Bolondi, L. (2018). Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: Asystematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*, *24(30)*, 3361–3373. doi:10.3748/wjg.v24.i30.3361
10. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., ... Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, *67*, 328-357. doi:10.1002/hep.29367
11. DiMarco, D.M., Fernandez, M.L. (2015). The Regulation of Reverse Cholesterol Transport and Cellular Cholesterol Homeostasis by MicroRNAs. *Biology (Basel)*, *4(3)*, 494-511.
12. Schilcher, I., Kern, S., Hrzenjak, A., Eichmann, T.O., Stojakovic, T., Scharnagl, H., ... Frank, S. (2017). Impact of Endothelial Lipase on Cholesterol Efflux Capacity of Serum and High-density Lipoprotein. *SciRep*, *7(1)*, 12485.
13. Takiguchi, S., Ayaori, M., Yakushiji, E., Nishida, T., Nakaya, K., Sasaki, M., ... Ikewaki, K. (2018). Hepatic Overexpression of Endothelial Lipase Lowers High-Density Lipoprotein but Maintains Reverse Cholesterol Transport in Mice: Role of Scavenger Receptor Class B Type I/ATP-Binding Cassette Transporter A1- Dependent Pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, *38(7)*, 1454-1467.
14. Dajani, A.I., Abu Hammour, A.M., Zakaria, M.A., AlJaberi, M.R., Nounou, M.A., Semrin, A.I. (2015). Essential phospholipids as a supportive adjunct in

- the management of patients with NAFLD. *Arab J Gastroenterol*, 16 (3-4), 99-104.
15. Iakimchuk, G.N., Gendrikson, L.N. (2011). Study of clinical efficiency of essential phospholipids and silymarin combination in nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis. *EkspKlin Gastroenterol*, (7), 64-9. Russian. PubMed PMID:22364002
 16. Gundermann, K.J., Gundermann, S., Drozdik, M., Mohan Prasad, V.G. (2016). Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol*, 9, 105-17.
 17. Review Team., LaBrecque, D.R., Abbas, Z., Anania, F., Ferenci, P., Khan AG, ... LeMair, A. (2014). World Gastroenterology Organisation.. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*, 48(6), 467-73. doi: 10.1097/MCG.000000000000116 PubMed PMID: 24921212
 18. Torres, D.M., Harrison, S.A. (2012). Hepatic progenitor cells: Another piece in the nonalcoholic fatty liver disease puzzle. *Hepatology*, 56(6), 2013-5. doi: 10.1002/hep.25903
 19. Mohamed, J., Nazratun Nafizah, A.H., Zariyantey, A.H., Budin, S.B. (2016). Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos University medical journal*, 16(2), e132–e141. doi:10.18295/squmj.2016.16.02.00
 20. Журавльова, Л.В., Огнева, О.В., Журавльова, А.К. (2018). Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки: навчальний посібник для лікарів-інтернів терапевтів та лікарів загальної практики. *Харківський національний медичний університет*. – Київ: ВД «Медкнига», 105.

21. Alim, M., Sahay, R., Hafiz, N., Prabhakar, B., Ibrahim, M. (2015). Cardiovascular disease risk assessment in diabetes and metabolic syndrome patients with and without non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Clinical Trials*, 2, 91. doi: 10.18203/2349-3259.ijct20151238
22. Rhee E.J. (2019). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: An Epidemiological Perspective. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 34(3), 226–233. doi:10.3803/EnM.2019.34.3.226
23. Browning, M.G., Khoraki, J., DeAntonio, J.H., Mazzini, G., Mangino, M.J., Siddiqui, M.S., ... Campos, G.M. (2018). Protective effect of black relative to white race against non-alcoholic fatty liver disease in patients with severe obesity, independent of type 2 diabetes. *International Journal of Obesity*, 42(4), 926–929. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.309>
24. Hardy, T., Oakley, F., Anstee, Q.M., Day, C.P. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 11(1), 451-496.
25. Barritt, A.S. 4th, Gitlin, N., Klein, S., Lok, A.S., Loomba, R., Malahias, L, ... Sanyal, A. (2017). Design and rationale for a real-world observational cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease: The TARGET-NASH study. *Contemp Clin Trials*, 61, 33-38. doi: 10.1016/j.cct.2017.07.015
26. Бабак, О.Я., Колесникова, Е.В. (2012). Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск: современный взгляд на проблему. Оптимизация терапии. *Здоров'я України*, 5(282), 68-70.
27. Fazel, Y., Koenig, A.B., Sayiner, M., Goodman, Z.D., Younossi, Z.M. (2016). Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 65(8), 1017-1025. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.012>
28. Ивашкин, В.Т. (2011). Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Мед. информ. агентство, 220.

29. Marino, L., Jornayvaz, F.R. (2015). Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 21(39), 11053-76. doi:10.3748/wjg.v21.i39.11053
30. Склярів, Є.Я., Аксентійчук, Х.Б., Курляк, Н.В. (2015). Моніторинг порушень функції печінки у пацієнтів з неалкогольною жирною хворобою печінки на тлі метаболічного синдрому. *Гепатологія*, 1, 34-41.
31. Adolph, T.E., Grander, C., Grabherr, F., Tilg, H. (2017). Adipokines and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Multiple Interactions. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1649. doi:10.3390/ijms18081649
32. Селивестров, П.В., Радченко, В.Г. (2014). Оптимизация терапии больных неалкогольно-жировой болезнью печени. *РЖГГК*, (4), 39-44.
33. Свінціцький, А.С., Соловйова, Г.А., Динник, Н.В., Богомаз, В.М., Бака, О.М. (2016). Неінвазивна діагностика ступеня стеатозу та фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки. *Сучасна гастроентерологія*, 2, 106-113.
34. Alam, S., Mustafa, G., Alam, M., Ahmad, N. (2016). Insulin resistance in development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 7(2), 211–217. doi:10.4291/wjgp.v7.i2.211
35. Ягмур, В.Б. (2013). Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасний погляд на патогенез, діагностику та лікування. *Гастроентерологія*, 49(3).
36. [Lonardo, A.](#), [Bellentani, S.](#), [Argo, C.K.](#), [Ballestri, S.](#), [Byrne, C.D.](#), [Caldwell, S.H.](#), ... [Targher, G.](#) (2015). Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Digestive and Liver Disease*, 47(12), 997-1006. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.08.004>

37. Мельниченко, Г.А. (2012). Распространённость НАЖБП при ожирении и её взаимосвязь с факторами риска ССЗ и СД 2-го типа. *РЖГГК*, (2), 45-52.
38. [Polyzos, S.A.](#), [Kountouras, J.](#), [Mantzoros, C.S.](#) (2019). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*, 92, 82-97. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.014>
39. Попова, И.Р. (2012). Распространённость заболеваний органов пищеварения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *РЖГГК*, (5), 24-29.
40. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., ... Lisheng, L., INTERHEART Study Investigators. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364(9438), 937-52. PubMed PMID: 15364185
41. Терсіна, О.Д. (2017). Неалкогольная жировая болезнь печени, сочетанная с повышенной массой тела: гендерные показатели функциональных сосудистых изменений. *Семейная медицина*, 2(70), 56-59.
42. Daneshi-Maskooni, M., Keshavarz, S.A., Qorbani, M., Mansouri, S., Alavian, S. M., Badri-Fariman, M., ... Sotoudeh, G. (2019). Green cardamom supplementation improves serum irisin, glucose indices, and lipid profiles in overweight or obese non-alcoholic fatty liver disease patients: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 59. doi:10.1186/s12906-019-2465-0
43. Puoti, C., Elmo, M.G., Ceccarelli, D., Dittrino, M. (2017). Liver steatosis: The new epidemic of the Third Millennium. Benign liver state or silent killer? *European Journal of Internal Medicine*, 46, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.06.024>

44. Lucas, C., Lucas, G., Lucas, N., Krzowska-Firyeh, J., Tomasiewicz, K. (2018). A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical and experimental hepatology*, 4(3), 165–174. doi:10.5114/ceh.2018.78120
45. Шептулина, А.Ф., Широкова, Е.Н., Ивашкин, В.Т. (2015). Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров. *РЖГГК*, (2), 28-40.
46. Hayashi, T., Saitoh, S., Fukuzawa, K., Tsuji, Y., Takahashi, J., Kawamura, Y., ... Kumada, H. (2017). Noninvasive Assessment of Advanced Fibrosis Based on Hepatic Volume in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver*, 11(5), 674-683. doi: 10.5009/gnl16440
47. Харченко, Н.В., Ліщишина, О.М., Анохіна, Г.А., Бабак, О.Я., Дорофєєв, А.Е., Драгомирецька, Н.В., ... Ягмур, В.Б. (2014). Неалкогольна жирова хвороба печінки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 57.
48. Опарин, А.А., Опарин, А.Г., Кореновский, И.П., Лаврова, Н.В. (2012). Алгоритмы и критерии УЗИ-диагностики в клинике внутренних болезней: учеб. пособ. *Нарков: Факт*: 80.
49. Castera, L., Friedrich-Rust, M., Loomba, R. (2019). Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 156(5), 1264-1281.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036
50. Fedchuk, L., Nascimbeni, F., Pais, R., Charlotte, F., Housset, C., Ratziu, V. (2014). Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 40(10), 1209–1222.
51. Younossi, Z.M., Loomba, R., Anstee, Q.M., Rinella, M.E., Bugianesi, E., Marchesini, G., ... Lindor, K. (2018). Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated

- fibrosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 68(1), 349–360.
doi:10.1002/hep.29721
52. Dixon, J.B., Bhathal, P.S., O'Brien, P.E. (2001). Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*, 21, 91-100.
53. Ratziu, V., Massard, J., Charlotte, F., Messous, D., Imbert-Bismut, F., Bonyhay, L., ... Poynard, T. CYTOL study group (2006). Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC gastroenterology*, 6, 6. doi:10.1186/1471-230X-6-6
54. Schiavon, L., Narciso-Schiavon, J., de Carvalho-Filho, R.J. (2014). Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 20(11), 2854-66.
55. Lurie, Y., Webb, M., Cytter-Kuint, R., Shteingart, S., Lederkremer, G.Z. (2015). Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(41), 11567–11583.
<http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11567>
56. [Lin, Z.H.](#), [Xin, Y.N.](#), [Dong, Q.J.](#), [Wang, Q.](#), [Jiang, X.J.](#), [Zhan, S.H.](#), ... [Xuan, S.Y.](#) (2011). Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*, 53(3), 726-36. doi: 10.1002/hep.24105
57. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. (1994). *Hepatology*, 20, 15–20.
58. Bhati, C., Idowu, M.O., Sanyal, A.J., Rivera, M., Driscoll, C., Stravitz, R.T., ... Siddiqui, M.S. (2017). Long term outcomes in patients

undergoing liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis related cirrhosis. *Transplantation*, 101, 1867-1874.

59. Huang, Y., de Boer, W.B., Adams, L.A., MacQuillan, G., Bulsara, M.K., Jeffrey, G.P. (2014). Image analysis of liver biopsy samples measures fibrosis and predicts clinical outcome. *J Hepatol*, 61, 22–27.
60. Liao, R., Fu, Y. P., Wang, T., Deng, Z.G., Li, D.W., Fan, J., ... Du, C.Y. (2017). Metavir and FIB-4 scores are associated with patient prognosis after curative hepatectomy in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study at two centers in China. *Oncotarget*, 8(1), 1774–1787. doi:10.18632/oncotarget.12152
61. Грібенюк, О.В., Кузьміна, Н.В., Супрун, В.І. (2016). Кардіометаболічні фактори ризику та неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії. *Матеріали науково-практичної конференції Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід. Чернівці: Видавництво БДМУ.*
62. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. (2015). *Journal of Hepatology*, 63(1), 237-264.
63. Newsome, P.N., Cramb, R., Davison, S.M., Dillon, J.F., Foulerton, M., Godfrey, E.M., ... Yeoman, A. (2018). Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*, 67(1), 6–19. doi:10.1136/gutjnl-2017-314924
64. Dyson, J.K., Anstee, Q.M., McPherson, S. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline gastroenterology*, 5(3), 211–218. doi:10.1136/flgastro-2013-100403
65. Imajo, K., Kessoku, T., Honda, Y., Tomeno, W., Ogawa, Y., Mawatari, H., ... Nakajima, A. (2016). Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver

- Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology*, 150(3), 626-637.e7.
doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.048
66. Siddiqui, M.S., Yamada, G., Vuppalanchi, R., Van Natta, M., Loomba, R., Guy, C., ... Sanyal, A.J. (2019). Diagnostic Accuracy of Noninvasive Fibrosis Models to Detect Change in Fibrosis Stage. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 17(9), 1877-1885.e5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.031>
67. Siddiqui, M.S., Patidar, K.R., Boyett, S., Luketic, V.A., Puri, P., Sanyal, A.J. (2016). Performance of non-invasive models of fibrosis in predicting mild to moderate fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.*, 36(4), 572-9. doi: 10.1111/liv.13054
68. Farrell, G.C., Haczeyni, F., Chitturi, S. (2018). Pathogenesis of NASH: How Metabolic Complications of Overnutrition Favour Lipotoxicity and Pro-Inflammatory Fatty Liver Disease. *Yu J. (eds) Obesity, Fatty Liver and Liver Cancer. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1061. Springer, Singapore
69. Alizai, P.H., Lurje, I., Kroh, A., Schmitz, S., Luedde, T., Andruszkow, J., ... Ulmer, F. (2019). Noninvasive Evaluation of Liver Function in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology research and practice*, 2019, 4307462. doi:10.1155/2019/4307462
70. Castera, L., Friedrich-Rust, M., Loomba, R. (2019). Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 156(5), 1264-1281.e4. ISSN 0016-5085, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.036>
71. Mantovani, A. (2017). Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Risk of Cardiac Arrhythmias: A New Aspect of the Liver-heart Axis. *J Clin TranslHepatol.* 28;5(2), 134-141. doi: 10.14218/JCTH.2017.00005

72. Miele, L., Forgiione, A., LaTorre, G., Vero, V., Cefalo, C., Racco, S., ... Grieco, A. (2009). Serum levels of hyalu-ronic acid and tissue metalloproteinase inhibitor-1 combined with age predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis in a pilot cohort of subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *TranslRes.*, 154, 194-201.
73. Petta, S., Wong, V.W.S., Bugianesi, E., Fracanzani, A.L., Cammà, C., Hiriart, J.B., ... de Ledinghen V. (2019). Impact of Obesity and Alanine Aminotransferase Levels on the Diagnostic Accuracy for Advanced Liver Fibrosis of Noninvasive Tools in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology*, 114(6), 916-928.
74. Просоленко, К.О. (2016). Динаміка вмісту адипонектину, прозапальних цитокінів та деяких метаболічних показників у пацієнтів з неалкогольною жирковою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою при використанні комбінованої терапії. *Сучасна гастроентерологія*, 2 (88), 21-28.
75. Salkic, N.N., Jovanovic, P., Hauser, G., Brcic, M. (2014). FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 109(6), 796-809. doi: 10.1038/ajg.2014.21
76. Alexander, K.S., Zakai, N.A., Lidofsky, S.D., Callas, P.W., Judd, S.E., Tracy, R.P., Cushman, M. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease, liver biomarkers and stroke risk: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke cohort. *PloS one*, 13(3), e0194153. doi:10.1371/journal.pone.0194153
77. Nasr, P., Ignatova, S., Kechagias, S., Ekstedt, M. (2017). Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatology communications*, 2(2), 199–210. doi:10.1002/hep4.1134

78. Akshintala, D., Chugh, R., Amer, F., Cusi, K. (2019). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Overlooked Complication of Type 2 Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544043/>
79. Шаронова, Л.А., Вербовой, А.Ф., Вербовая, Н.И., Пашенцева, А.В. (2017). Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа. *РМЖ*, 22, 1635-1640.
80. Nogami, A., Yoneda, M., Kobayashi, T., Kessoku, T., Honda, Y., Ogawa, Y., ... Nakajima, A. (2019). Assessment of 10-year changes in liver stiffness using vibration-controlled transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology Research*, 49(8), 872-880. doi: 10.1111/hepr.13349
81. Alkhoury, N., Kistangari, G., Campbell, C., Lopez, R., Zein, N.N., Feldstein, A.E. (2012). Mean platelet volume as a marker of increased cardiovascular risk in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 55, 331.
82. Dam-Larsen, S., Becker, U., Franzmann, M.B., Larsen, K., Christoffersen, P., Bendtsen, F. (2009). Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 44(10), 1236-1243.
83. El Hadi, H., Di Vincenzo, A., Vettor, R., Rossato, M. (2019). Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2215. doi:10.3390/ijms20092215
84. Chon, Y.E., Kim, K.J., Jung, K.S., Kim, S.U., Park, J.Y., Kim, D.Y., ... Han, K. (2016). The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Measured by Controlled Attenuation Parameter. *Yonsei medical journal*, 57(4), 885-92. doi: 10.3349/ymj.2016.57.4.885

85. Zhou, Y.Y., Zhou, X.D., Wu, S.J., Fan, D.H., Van Poucke, S., Chen, Y.P., ... Zheng, M.H. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology communications*, 2(4), 376–392. doi:10.1002/hep4.1155
86. Шишкіна, Н.В. (2017). Показники центральної гемодинаміки та судинної жорсткості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності метаболічного синдрому. *Серце і судини*, 2, 97-104.
87. Goktas, O., Ersoy, C., Ercan, I., Can, F.E. (2019). General and abdominal obesity prevalences and their relations with metabolic syndrome components. *Pakistan journal of medical sciences*, 35(4), 945–950. doi:10.12669/pjms.35.4.235
88. Амбросова, Т.Н. (2013). Терапевтическая коррекция атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме. *Международный медицинский журнал*, 19(3), 50-55.
89. Madan, S.A., John, F., Pirsopoulos, N., Pitchumoni, C.S. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 27(11), 1237-48. doi: 10.1097/MEG.0000000000000429
90. Целуйко, В.И. (2016). Систолическая артериальная гипертензия в Украине: реалии клинической практики по данным исследования система. *Артериальная гипертензия*, 1(45), 69-75.
91. Gautam, M.P., Gautam, S.C., Ghimire, U., Guruprasad, S., Bhattacharya, R., Subramanyam, G. (2016). Endothelial dysfunction and the role of hypertension in Nepalese subjects with major coronary risk factors. *Nepalese Heart Journal*, 13(1), 13-18.

92. Ampuero J., Gallego-Durán R., Romero-Gómez M. (2015). Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary-artery disease: meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.*, 107(1), 10-6.
93. Pais, R., Giral, P., Khan, J., Rosenbaum, D.S., Housset, C., Poynard, T., Ratzl, V. (2016). Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. *Journal of hepatology*, 65(1), 95-102.
94. Monami, M., Bardini, G., Lamanna, C., Pala, L., Cresci, B., Francesconi, P., ... Mannucci, E. (2008). Liver enzymes and risk of diabetes and cardiovascular disease: results of the Firenze Bagno a Ripoli (FIBAR) study. *Metabolism*, 57(3), 387-392.
95. Lopez-Suarez, A., Guerrero, M., Elvira-Gonzalez, J., Beltran-Robles, M., Canas-Hormigo, F., Bascunana-Quirell, A. (2011). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23(11), 1011-1017.
96. Feitosa, M.F., Reiner, A.P., Wojczynski, M.K., Graff, M., North, K.E., Carr, J.J., Borecki, I.B. (2013). Sex-influenced association of nonalcoholic fatty liver disease with coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 227, 420-424.
97. DeFilippis, A.P., Blaha, M.J., Martin, S.S., Reed, R.M., Jones, S.R., Nasir, K., ... Budoff, M.J. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 227(2), 429–436. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.022
98. Akın, L., Kurtoglu, S., Yikilmaz, A., Kendirci, M., Elmalı, F., Mazicioglu, M. (2013). Fatty liver is a good indicator of subclinical atherosclerosis risk in obese children and adolescents regardless of liver enzyme elevation. *Acta Paediatr.*, 102, 107-113.

99. Catena, C., Bernardi, S., Sabato, N., Grillo, A., Ermani, M., Sechi, L.A., ... Fallo, F. (2013). Ambulatory arterial stiffness indices and non-alcoholic fatty liver disease in essential hypertension. *NutrMetabCardiovascDis.*, 23, 389-393.
100. Fracanzani, A.L., Tiraboschi, S., Pisano, G., Consonni, D., Baragetti, A., Bertelli, C., ... Fargion, S. (2016). Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up. *Atherosclerosis*, 246, 208-213.
101. Чеснокова, Л.В. (2015). Клинико-патогенетическое значение неалкогольной жировой болезни печени в формировании высокого сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом. Возможности коррекции: дисс... докт. мед. наук. Тюмень.
102. Colak, Y., Senates, E., Yesil, A., Yilmaz, Y., Ozturk, O., Doganay, L., ... Tuncer, I. (2013). Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrine*, 43, 100-107.
103. Колеснікова, Е.В. (2014). Неалкогольна жирова болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы. *Український медичний часопис*, 3(103), 61-66.
104. Bhatia, L.S., Curzen, N.P., Byrne, C.D. (2012). Nonalcoholic fatty liver disease and vascular risk. *CurrOpinCardiol*, 27, 420-428.
105. Буторова, Л.И., Кадникова, Л.И., Калашникова, М.А. (2014). Лекарственные повреждения печени у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени: новые возможности профилактики и лечения. *Медицинские новости*, 8(239), 41-47.

106. Буеверов, А.О., Богомолов, П.О. (2012). «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 5, 12-18.
107. Kim, D., Kim, W., Joo, S.K., Han, J., Kim, J.H., Harrison, S.A., ... Ahmed, A. (2019). Association between body size-metabolic phenotype and nonalcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *Journal of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01628-z>
108. Jones, N.S., Watson, K.Q., Rebeck, G.W. (2019). Metabolic Disturbances of a High-Fat Diet Are Dependent on APOE Genotype and Sex. *eNeuro*, 6(5), ENEURO.0267-19.2019. doi:10.1523/ENEURO.0267-19.2019
109. Mahamid, M., Khoury, T., Mahamid, B., Sbeit, W., Mari, A., Nseir, W. (2019). The interplay between abdominal aortic aneurysm, metabolic syndrome and fatty liver disease: a retrospective case-control study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 1743–1749. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S205568>
110. Heuer, M., Kaiser, G.M., Kahraman, A., Banysch, M., Saner, F.H., Mathe, Z.F., ... Treckmann, J.W. (2012). Liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis is associated with high mortality and post-transplant complications: a single-center experience. *Digestion*, 86(2), 107-13.
111. Ballestri, S., Nascimbeni, F., Baldelli, E., Marrazzo, A., Romagnoli, D., Lonardo, A. (2017). NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Advances in therapy*, 34(6), 1291–1326. doi:10.1007/s12325-017-0556-1
112. Long, M.T., Wang, N., Larson, M.G., Mitchell, G.F., Palmisano, J., Vasan, R.S., ... Hamburg, N.M. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease and vascular function: cross-sectional analysis in the Framingham heart

- study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 35(5), 1284–1291. doi:10.1161/ATVBAHA.114.305200
113. Kaur J. (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and practice*, 2014, 943162. doi:10.1155/2014/943162 (Retraction published *Cardiol Res Pract.* 2019 Jan 31;2019:4301528)
114. Morioka, T., Emoto, M., Yamazaki, Y., Kawano, N., Imamura, S., Numaguchi, R., ... Inaba, M. (2014). Leptin is associated with vascular endothelial function in overweight patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 13, 10. <http://doi.org/10.1186/1475-2840-13-10>
115. Фадеенко, Г.Д., Соломенцева, Т.А., Сытник, К.А. Куринная, Е.Г., Симова, О.В. (2015). Висцеральное ожирение как предиктор атерогенеза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *Сучасна гастроентерологія*, 2(82), 22–27.
116. Стаценко, М.Е., Туркина, С.В., Евтерева, Е.Д. (2012). Метаболическая терапия мелдонием: возможности применения в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. *Consilium medicum*, 15, 81-86.
117. Schilcher, I., Ledinski, G., Radulović, S., Hallström, S., Eichmann, T., Madl, T., ... Cvirn, G. (2019). Endothelial lipase increases antioxidative capacity of high-density lipoprotein. *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids*, 1864(10), 1363–1374. doi:10.1016/j.bbalip.2019.06.011
118. Yu, J.E., Han, S.Y., Wolfson, B., Zhou, Q. (2018). The role of endothelial lipase in lipid metabolism, inflammation, and cancer. *Histol Histopathol*, 33(1), 1–10. doi:10.14670/HH-11-905

119. Badellino, K.O., Wolfe, M., Dykhouse, J., Rohatgi, A., Reilly, M., Rader, D.J. (2004). Endothelial lipase is upregulated by inflammatory mediators and correlated with low HDL levels seen in metabolic syndrome. *Circulation*, 110, 52.
120. Nagao, M., Miyashita, K., Mori, K., Irino, Y., Toh, R., Hara, T., ... Ishida, T. (2019). Serum concentration of full-length- and carboxy-terminal fragments of endothelial lipase predicts future cardiovascular risks in patients with coronary artery disease. *Journal of Clinical Lipidology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.07.007>
121. Razzaghi, H., Tempczyk-Russell, A., Haubold, K., Santorico, S.A., Shokati, T., Christians, U., Churchill, M.E. (2013). Genetic and structure-function studies of missense mutations in human endothelial lipase. *PloS one*, 8(3), e55716. doi:10.1371/journal.pone.0055716
122. Griffon, N., Jin, W., Petty, T.J., Millar, J., Badellino, K.O., Saven, J.G., ... Rader, D.J. (2009). Identification of the Active Form of Endothelial Lipase, a Homodimer in a Head-to-Tail Conformation. *The Journal of Biological Chemistry*, 284(35), 23322–23330. <http://doi.org/10.1074/jbc.M109.037002>
123. Shimizu, M., Kanazawa, K., Hirata, K., Ishida, T., Hiraoka, E., Matsuda, Y., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=lwai%20%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17526978... Yokoyama M. (2007). Endothelial Lipase Gene Polymorphism is Associated With Acute Myocardial Infarction, Independently of High-Density Lipoprotein-Cholesterol Levels. *Circ J*, 71, 842–846.
124. Xie, L., Sun, Y., Tong, Y., Liu, Y., Deng, Y. (2015). Association of endothelial lipase gene-384A/C with coronary artery disease in Han Chinese people. *BMJ open*, 5(6), e007621. doi:10.1136/bmjopen-2015-007621

125. Огнева, О.В. (2014). Взаємозв'язок між адипокінами та їх вплив на функціональний стан печінки у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки, цукровим діабетом 2 типу та при їх поєднанні. *Сучасна гастроентерологія*, 6(80), 7-12.
126. Francque, S.M., van der Graaff, D., Kwanten, W.J. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications. *Journal of hepatology*, 65(2), 425-443.
127. Кобиляк, Н.М., Динник, О.Б., Кирієнко, Д.В. (2015). Сучасні підходи до діагностики та скринінгу метаболічних порушень у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки. *Международный эндокринологический журнал*, 5(69), 89-99.
128. Бабак, О.Я., Мясоєдов, В.В., Просоленко, К.А., Молодан, В.И., Лапшина, Е.А. (2017). Эффективность лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и гипертонической болезнью при использовании комплексной терапии.
129. Hannah Jr, W.N., Torres, D.M., Harrison, S.A. (2016). Nonalcoholic steatohepatitis and endpoints in clinical trials. *Gastroenterology & hepatology*, 12(12), 756.
130. Щекина, М.И. (2013). Метаболический синдром - пандемия XXI века. Чем мы можем помочь пациенту. *Медицинский совет*, 5(2), 38-45.
131. Rayyan, Y.M., Tayyem, R.F., Al-Dayyat, H.M. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk factors. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(4), 569-575.
132. Diabetes Prevention Program Research Group. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346, 393-403.

133. American Diabetes Association (2012). Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes care*, 35 Suppl 1(Suppl 1), 11–63. doi:10.2337/dc12-s011
134. Бутрова, Л.И. (2014). Лекарственные повреждения печени у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени: новые возможности профилактики и лечения. *Медицинские новости*, 8(239), 41-47.
135. Беловол, А.Н., Бобронникова, Л.Р. (2017). Особенности прогрессирования метаболических нарушений во взаимосвязи с дисбалансом адипоцитокинов у пациентов с сочетанным течением неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа. *Juvenis scientia*, (4).
136. Ratziu, V., de Ledinghen, V., Oberti, F., Mathurin, P., Wartelle-Bladou, C., Renou, C., ... Spénard J. (2011). A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 54(5), 1011-9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030
137. Lavine, J.E., Schwimmer, J.B., Van Natta, M.L., Molleston, J.P., Murray, K.F., Rosenthal, P., ... Robuck, P.R. (2011). Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: The TONIC Randomized Controlled Trial. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 305(16), 1659–1668. <http://doi.org/10.1001/jama.2011.52>
138. Regev, A., Palmer, M., Avigan, M.I., Dimick-Santos, L., Treem, W.R., Marcinak, J.F., ... Chalasani, N. (2019). Consensus: guidelines: best practices for detection, assessment and management of suspected acute drug-induced liver injury during clinical trials in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 49(6), 702–713. doi:10.1111/apt.15153

139. Tziomalos, K., Athyros, V.G., Paschos, P., Karagiannis, A. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease and statins. *Metabolism*, 64(10), 1215-1223.
140. Драпкина, О.М., Корнеева, О.Н. (2016). Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 12(4).
141. Ивашкин, К.В., Буеверов, А.О. (2011). Адипонектин - важнейшее звено патогенеза и мишень терапевтического воздействия при неалкогольной жировой болезни печени. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 5, 3-13.
142. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Diehl, A.M., Brunt, E.M., Cusi, K., ... Sanyal, A.J. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55, 2005–2023. doi:10.1002/hep.2576
143. Samson, S.L., Bajaj, M. (2013). Potential of incretin-based therapies for non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Complications*, 27(4), 401-6. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.12.005
144. Takahashi, Y., Sugimoto, K., Inui, H., Fukusato, T. (2015). Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology*, 21(13), 3777–3785. doi:10.3748/wjg.v21.i13.3777
145. Lapenna, D., Ciofani, G., Festi, D., Neri, M., Pierdomenico S.D., [Giamberardino M.A.](#), ... Cuccurullo F. (2002). Antioxidant properties of ursodeoxycholic acid. *Biochem Pharmacol*, 64(11), 1661-7. PubMed PMID: 12429355

146. Звенигородская, Л.А. (2015). Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии. *Трудный пациент*, 10, 11.
147. Матвеев, А.В. (2013). Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. *Симферополь*, 384.
148. Gundermann, K.J., Gundermann, S., Drozdzik, M., Mohan Prasad, V.G. (2016). Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol*, 9, 105-17.
149. Blasco-Algora, S., Masegosa-Ataz, J., Gutiérrez-García, M.L., Alonso-López, S., Fernández-Rodríguez, C.M. (2015). Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management. *World journal of gastroenterology*, 21(42), 12125-40.
150. Ніколенко, Є.Я., Летик, І.В., Сокруто, О.В., Питецька, Н.І., Вовк, К.В., Александрова, Н.К. (2012). Використання антагоністів кальцію для лікування артеріальної гіпертензії в амбулаторній практиці. *Укр. терапевт. журн.*, 1. 77-81.
151. Varganova, D.L., Pavlov, C.S., Casazza, G., Nikolova, D., Gluud, C. (2019). Essential phospholipids for people with non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4.0.
152. Kotronen, A., Peltonen, M., Hakkarainen, A., Sevastianova, K., Bergholm, R., Johansson, L.M., ... Yki-Järvinen, H. (2009). Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*, 137(3), 865-72.
153. Sterling, R.K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M.C., Montaner, J., ... Nelson, M. (2006). Development of a simple noninvasive

- index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, 43, 1317-1325. doi:10.1002/hep.21178
154. Zhou, J.H., Cai, J.J., She, Z.G., Li, H.L. (2019). Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*, 25(11), 1307–1326. doi:10.3748/wjg.v25.i11.1307
155. Filozof, C.M., Jones, S., Goldstein, B.J. (2018). Liver Fibrosis as Assessed by the FIB-4 Index in Patients with Type 2 Diabetes (T2DM). *Diabetes*, 67, 1570. <https://doi.org/10.2337/db18-1570-P>
156. McPherson, S., Hardy, T., Dufour, J.F., Petta, S., Romero-Gomez, M., Allison, M., ... Anstee, Q. M. (2017). Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *The American journal of gastroenterology*, 112(5), 740–751. doi:10.1038/ajg.2016.453
157. UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines. (2016). August 2016. Produced by Williams Lea. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/545937/UK_CMOs_report.pdf
158. Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, 412–419.
159. Bland, M. (2000). *An Introduction to Medical Statistics* (3rd ed.). Oxford: Oxford University Press.
160. Реброва, О.Ю. (2006). Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М.: МедиаСфера, 312.

161. Hirata, K., Ishida, T., Matsushita, H., Tsao, P.S., Quertermous, T. (2000). Regulated expression of endothelial cell-derived lipase. *Biochem Biophys Res Commun*, 272(1), 90-3.
162. Jaye, M., Lynch, K.J., Krawiec, J., Marchadier, D., Maugeais, C., Doan, K., ... Rader, D.J. (1999). A novel endothelial-derived lipase that modulates HDL metabolism. *Nat Genet*, 21(4), 424-8.
163. Trojak, A., Waluś-Miarka, M., Woźniakiewicz, E., Małecki, M.T., Idzior-Waluś, B. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with low HDL cholesterol and coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 19, 1167-1172. doi:10.12659/MSM.889649
164. Yki-Järvinen, H. (2015). Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. *Nutrients*, 7(11), 9127-9138. doi:10.3390/nu7115454
165. Ismail, M.H. (2011). Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the hidden epidemic. *Am J Med Sci*, 341(6), 485-92. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182018598
166. Dulai, P.S., Singh, S., Patel, J., Soni, M., Prokop, L.J., Younossi, Z., ... Loomba, R. (2017). Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 65(5), 1557-1565.
167. Du, T., Sun, X., Yu, X. (2017). Non-HDL cholesterol and LDL cholesterol in the dyslipidemic classification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids in Health and Disease*, 16, 229. doi:10.1186/s12944-017-0621-4

168. Jiang, Z.G., Mukamal, K., Tapper, E., Robson, S.C., Tsugawa, Y. (2014). Low LDL-C and High HDL-C Levels Are Associated with Elevated Serum Transaminases amongst Adults in the United States: A Cross-sectional Study. *PLoS ONE*, 9(1), e85366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085366>
169. Kilic, H., Atalar, E., Lay, I., Yazihan, N., Buyukcam, F., Saygisunar, U., ... Akdemir, R. (2014). High-density lipoprotein subfractions and influence of endothelial lipase in a healthy Turkish population: a study in a land of low high-density lipoprotein cholesterol. *Scand J Clin Lab Invest*, 74(4), 278-84. doi: 10.3109/00365513.2013.879992
170. Potočnjak, I., Trbušić, M., Terešak, S.D., Radulović, B., Pregartner, G., Berghold, A., ... Frank, S. (2017). Metabolic Syndrome Modulates Association between Endothelial Lipase and Lipid/Lipoprotein Plasma Levels in Acute Heart Failure Patients. *Scientific reports*, 7(1), 1165. doi:10.1038/s41598-017-01367-2
171. Badellino, K.O., Wolfe, M.L., Reilly, M.P., Rader, D.J. (2006). Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis. *PLoS medicine*, 3(2), e22. doi:10.1371/journal.pmed.0030022
172. Tani, M., Horvath, K.V., Lamarche, B., Couture, P., Burnett, J.R., Schaefer, E. J., Asztalos, B. F. (2016). High-density lipoprotein subpopulation profiles in lipoprotein lipase and hepatic lipase deficiency. *Atherosclerosis*, 253, 7–14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.014
173. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».
174. Donnelly, K.L., Smith, C.I., Schwarzenberg, S.J., Jessurun, J., Boldt, M.D., Parks, E.J. (2005). Sources of fatty acids stored in liver and secreted

via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Investigation*, 115(5), 1343-1351. doi:10.1172/JCI200523621

175. Hannah, W.N. Jr., Harrison, S.A. (2016). Effect of Weight Loss, Diet, Exercise, and Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*, 20(2), 339-50.
176. Katsagoni, C.N., Georgoulis, M., Papatheodoridis, G., Panagiotakos, D.B., Kontogianni, M.D. (2017). Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental*, 68, 119-132.

Додатки

Список публікацій здобувача

19. Bashkirova, A.D., Babak, O.Ya. (2017). Modern trends in the diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in overweight subjects (review). *Inter Collegas*, 4(4), 173-182.
20. Bashkirova, A.D. (2018). Endothelial lipase as new diagnostic marker of non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive subjects (review). *Inter Collegas*, 5(2), 57-63.
21. Bashkirova, A., Babak, O. (2018). Parameters of lipid metabolism and severity of liver steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension depending on the status of carbohydrate metabolism. *Innovative Solutions In Modern Science*, 8(27), 53–71.
22. Башкирова, А.Д., Бабак, О.Я. (2018). Антропометрические характеристики и параметры липидно-углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни в зависимости от степени стеатоза печени. *Georgian medical news*, 11(284), 59–65.
23. Bashkirova, A., Babak, O. (2019). Results of correction of the hepatic steatosis on the background of hypertension and overweight with help of essential phospholipid complex. *Georgian medical news*, 3(288), 86–91.
24. Башкирова, А.Д., Бабак, О.Я. (2019). Параметры углеводного метаболизма и выраженность стеатоза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни в зависимости от показателей липидного профиля. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 4(20), 64-71.
25. Bashkirova, A. (2019). Analysis of pathogenetic relations between clinical and metabolic parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease on the background of hypertension. *East European Scientific Journal*, 9(49), 42-47.

26. Bashkirova, A., Babak, O. (2019). Cluster analysis of the pathogenetic relationships of metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension. *World Science*, 10(50), 30–36.

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Bashkirova, A. (2019). Endothelial Lipase as a New Diagnostic Marker in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *International Conference on Fatty Liver (ICFL), Berlin, Germany, June 27–29 2019: Abstract book*, 24–25.
2. Bashkirova, A., Babak, O. (2019). The role endothelial lipase in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension depending on the performance of the lipid profile. *NAFLD summit 2019, Sevilla, Spain, 26–28 September 2019: Abstract book*, 21.
3. Bashkirova, A., Babak, O. (2018). The role of endothelial lipase in the diagnosis of cardiovascular risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease in hypertension and insulin resistance subjects. *NAFLD summit 2018, Geneva, Switzerland, 20–22 September 2018: Abstract book*, 39.
4. Башкирова, А. Д., Лапшина, Е. А. (2019). Эндотелиальная липаза и углеводные параметры у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни. *Medical review*, 6, 123.
5. Башкирова, А. Д., Голенко, Т. Н. (2018). Диагностическая роль эндотелиальной липазы у больных с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни. *Медицина XXI століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, присвяченої 95-літньому ювілею Харківської медичної академії післядипломної освіти, Харків, 23 листопада 2018 р. / ХМАПО*, 22–23.
6. Башкирова, А.Д. (2017). Распространенность гипертонической болезни у больных неалкогольной жировой болезнью печени с ожирением. *ХИСТ всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*, 197, 64.
7. Башкірова, А.Д. Ендотеліальна ліпаза як новий маркер кардіоваскулярного ризику при неалкогольній жировій хворобі печінки.

International research and practice conference “Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine. 20-21 October 2017, 11.

8. Bashkirova, A., Babak, O. (2019). Endothelial lipase and carbohydrate parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. *TURK J GASTROENTEROL*, 30(3), 439.

9. Bashkirova, A.D. (2019). Analysis of the lipid profile and endothelial lipase level in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої 15-16 жовтня 2019 р., 17-18.*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації

