

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова робота
на правах рукопису

АЛЕКСАНДРОВА ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА

УДК: [616.36-003.826:616.12-008.331.1]-078:085.043.3

ДИСЕРТАЦІЯ
УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ
ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ З
УРАХУВАННЯМ РОЛІ ПЕНТРАКСИНУ-3

Спеціальність 222 – «Медицина»

Спеціалізація 14.01.02 – «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

_____ Т.М. Александрова

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

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Александрова Т.М. Удосконалення діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби з урахуванням ролі пентраксину-3. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина). – Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2021.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Харківського національного медичного університету, МОЗ України, Харків, 2021.

Хвороби органів травлення є однією із загроз розвитку людства в сучасному світі та створюють загрозу для соціально-економічного прогресу в усьому світі (Peery A. F. et al., 2019). Численне місце серед них посідають захворювання печінки, зокрема неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка за показниками захворюваності, поширеності, спричиненої нею інвалідизації та смертності, особливо в осіб молодого віку, на теперішній день впевнено займає лідерську позицію в більшості країн світу (Бабак О. Я. та ін., 2019, Asrani S. K. et al., 2019). НАЖХП в даний час розглядається як одне із захворювань, асоційованих з метаболічними порушеннями, які поєднуються з ожирінням та інсулінорезистентністю (ІР) (Canfora E. E. et al., 2019). Наявність НАЖХП, як вважають, пов'язане з підвищенням ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) (Tirapani L. D. S. et al., 2019, Livzan M. A. et al., 2019). Вченими була висунута гіпотеза, що НАЖХП є не тільки маркером ССЗ, але і може бути залучена в їх патогенез. Також були досліджені механізми, які пов'язують НАЖХП і ССЗ, включаючи розвиток окислювального стресу, ендотеліальної дисфункції (ЕД) хронічного системного запалення, та ІР (Babak O. та ін., 2018).

Гіпертонічна хвороба (ГХ) залишається одним з найпоширеніших захворювань системи кровообігу в світі, яка призводить до розвитку численних

кардіоваскулярних катастроф (Katerenchuk I. et al., 2018). В останні роки значна увага науковців приділяється вивченню коморбідності ГХ, в тому числі з ішемічною хворобою серця (Катеренчук І. П. та ін., 2019), ендокринопатіями (Златкіна В. В., Шалімова А. С., 2018), гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (Опарін О. А. та ін., 2019), ожирінням (Златкіна В. В., Дунаєвська М. М. та ін., 2018), ІР (Железнякова Н. М., 2018), тощо. Особливу увагу привертає коморбідний перебіг НАЖХП та ГХ (Князькова І. І., 2018, Pasiashvili L. M., 2018, Біловол О. М., 2016). Коморбідність НАЖХП та ГХ значно підвищує ризик прогресування печінкової недостатності, виникнення кардіоваскулярних катастроф та підвищення передчасної смертності пацієнтів (Livzan M. A. et al., 2019, Oganov R. G. et al., 2017).

У зв'язку з цим, метою дослідження було удосконалення та підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів з неалкогольною жирною хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби на підставі визначення маркерів ендотеліальної дисфункції, хронічного системного запалення та діагностичного значення пентраксину-3.

Обстежений контингент пацієнтів був розподілений на наступні групи: основна група – 40 пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, група порівняння – 42 пацієнти з ізольованим перебігом НАЖХП, та група контролю – 20 відносно здорових осіб. Середній вік обстежених пацієнтів склав $(46,2 \pm 9,3)$ років.

Усім пацієнтам було виконано збір анамнезу захворювання та життя, скарг, опитування щодо вживання алкоголю за допомогою опитувальника настанови керівної групи лікарів Великої Британії щодо безпечного вживання алкоголю (UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines). Всім пацієнтам було проведено визначення антропометричних даних (вага, зріст, ІМТ, ОТ, ОС, відношення ОТ/ОС), вимірювання САТ, ДАТ, дослідження біохімічних показників функціонального стану печінки (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ), дослідження показників ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА), дослідження показників інсулінорезистентності (глюкоза натще,

інсулін, індекс НОМА-IR), визначення показників ендотеліальної дисфункції (ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS), сечова кислота (СК), фібриноген, ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії (ЕЗВД ПА)), дослідження показників системної запальної відповіді (С-реактивний білок (СРБ), ІЛ-6, ІЛ-4, гаптоглобін), визначення рівня пентраксину-3 в плазмі крові за допомогою імуноферментного методу.

Діагноз ГХ був встановлений за наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» та критеріями європейських (ESH/ESC) клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії, 2013 року. Ступінь та стадія ГХ були визначені на підставі настанови Європейського товариства кардіологів з клінічної практики ведення пацієнтів з ГХ 2018 р. (ESC/ESH Clinical Practice Guidelines, 2018).

Діагноз НАЖХП в стадії стеатозу був встановлений на підставі ультразвукового методу дослідження печінки, критеріїв Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL, 2016 р.), Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD, 2018 р.). Також для верифікації стеатозу печінки були використані такі біомаркери, як розрахунок індексу ожиріння печінки (fatty liver index), шкала вмісту жиру при НАЖХП (NAFLD liver fat score), та індекс стеатозу печінки (hepatic steatosis index).

Діагноз НАЖХП в стадії НАСГ визначали на підставі Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 06 листопада 2014 року № 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит», Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL, 2016 р.), Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD, 2018 р.), визначення активності ферментів печінки (АСТ, АЛТ, співвідношення АСТ/АЛТ, ГГТ, ЛФ), а також визначення рівнів ІЛ-6, ІЛ-4, СРБ. Також для верифікації НАСГ була використана GULAB-шкала, що базується на результатах УЗД печінки, показниках ліпідного спектра, рівня АЛТ, визначення ІМТ, а також врахування статі пацієнта.

Оцінка вираженості фіброзу печінки була проведена за результатами транзиторної еластографії (ТЕ) та відповідає значенням міжнародної шкали METAVIR.

Всім пацієнтам були надані рекомендації щодо корекції режиму харчування, калорійності раціону, систематичних фізичних навантажень та відпочинку. З метою оцінки впливу запропонованого лікування, пацієнтам з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ I стадії був призначений адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день та периндоприл в дозі 10 мг/добу. Пацієнтам з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ II стадії був призначений адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день та комбінація антигіпертензивних препаратів: периндоприл (у вигляді периндоприлу тозилату) в дозі 10 мг/добу та індапамід в дозі 2,5 мг/добу. Пацієнти з ізольованим перебігом НАЖХП отримували адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день. Тривалість лікування адеметіоніном складала 2 місяці.

Дослідження було виконане з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

В дослідженні були отримані дані, на підставі яких розроблено науково-теоретичні положення щодо формування нового напрямку вирішення питань патогенезу, діагностики, та лікування НАЖХП, ускладненої ГХ.

Встановлено, що в групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП були достовірно вищими показники АСТ, АЛТ, ГГТ та ЛФ у порівнянні з групою контролю

($p_1=0,01$, $p_2=0,01$) та у порівнянні груп між собою ($p=0,01$). Було виявлене достовірне зростання рівнів АСТ ($p<0,01$), АЛТ ($p<0,01$) та ГГТ ($p<0,05$) у пацієнтів з НАЖХП в стадії НАСГ в порівнянні з пацієнтами з НАЖХП в стадії стеатозу печінки, в той час, коли рівень ЛФ у пацієнтів з НАСГ в порівнянні з пацієнтами із стеатозом печінки мав лише тенденцію до зростання ($p>0,05$).

Серед пацієнтів з коморбідною патологією порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом НАЖХП спостерігалось підвищення показників ІР. Так, рівні глюкози натще ($p=0,01$), інсуліну ($p<0,05$) та індексу НОМА-ІР ($p=0,05$) були достовірно вищими у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в порівнянні з ізольованим перебігом НАЖХП та в порівнянні пацієнтів з групою контролю ($p_1<0,05$, $p_2<0,05$). При порівнянні показників ІР у пацієнтів з НАЖХП в залежності від її стадії, рівні глюкози натще, інсуліну та індексу НОМА-ІР мали лише тенденцію до зростання у пацієнтів з НАСГ в порівнянні з пацієнтами в стадії стеатозу печінки ($p<0,05$).

Встановлені достовірно вищі рівні ЗХ ($p=0,01$), ТГ ($p=0,01$), КА ($p<0,05$) та ЛПНЩ ($p<0,05$) у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та з групою контролю ($p_1<0,01$, $p_2=0,01$). Однак, достовірне зниження рівня ЛПВЩ та підвищення рівня ЛПДНЩ було виявлене лише при порівнянні груп пацієнтів з групою контролю ($p_1<0,05$, $p_2<0,05$).

Виявлено достовірне зниження eNOS ($p=0,001$), ЕЗВД ПА ($p=0,001$), СК ($p<0,05$) та фібриногену ($p<0,05$) при порівнянні груп пацієнтів з коморбідною патологією в порівнянні з групою пацієнтів з НАЖХП без ГХ, а також в порівнянні зазначених груп із групою контролю ($p_1<0,01$, $p_2<0,01$). Окрім того, було виявлене достовірне зниження рівня eNOS ($p=0,01$), ЕЗВД ПА ($p=0,01$) та підвищення рівня СК ($p<0,01$) і фібриногену ($p<0,05$) у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ II стадії у порівнянні з пацієнтами з НАЖХП на тлі ГХ I стадії. Виявлені дані можуть вказувати на самостійний вклад ГХ та її стадій в розвиток ЕД у пацієнтів з коморбідною патологією.

Доповнено наукові дані щодо участі показників ЕД в прогресуванні стадій НАЖХП. Так, у пацієнтів з НАЖХП було виявлено достовірне зниження рівня eNOS ($p=0,01$), ЕЗВД ПА ($p=0,01$) та підвищення рівня СК ($p<0,05$) і фібриногену ($p<0,05$) при порівнянні груп пацієнтів з НАСГ та стеатозом печінки. Також було виявлено погіршення стану ендотелію у пацієнтів з НАЖХП по мірі прогресування фіброзу печінки. Так, були виявлені достовірно нижчі рівні eNOS, ЕЗВД ПА та вищі рівні СК і фібриногену у групі пацієнтів з фіброзом печінки F1-2 в порівнянні з групою пацієнтів з фіброзом печінки F0-1 ($p<0,05$), групою пацієнтів з НАСГ ($p<0,01$), групою зі стеатозом печінки ($p<0,01$) та групою контролю ($p<0,001$).

Серед досліджуваних груп пацієнтів спостерігалось достовірне підвищення маркерів системної запальної відповіді. Так, були встановлені достовірно вищі рівні СРБ ($p=0,001$), ІЛ-6 ($p=0,01$), гаптоглобіну ($p<0,05$) та зниження рівня ІЛ-4 ($p<0,05$) у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та з групою контролю ($p_1<0,01$, $p_2=0,01$). Наряду з цим, було виявлене достовірне підвищення рівня СРБ ($p=0,01$), ІЛ-6 ($p=0,01$), гаптоглобіну ($p<0,05$) та зниження рівня ІЛ-4 ($p<0,05$) у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ II стадії у порівнянні з пацієнтами з НАЖХП на тлі ГХ I стадії. Отримані дані вказують на взаємозв'язок ГХ та її стадій з розвитком хронічної системної запальної відповіді у даної когорти пацієнтів.

Уточнені наукові дані про те, що підвищення рівнів маркерів системного запалення асоціюється з прогресуванням стадій НАЖХП та є предикторами розвитку та прогресування НАСГ та фібротичних змін печінки у пацієнтів з НАЖХП. Так, було виявлене достовірне підвищення рівнів СРБ, ІЛ-6, гаптоглобіну та зниження рівня ІЛ-4 при порівнянні груп пацієнтів із стеатозом печінки з групою пацієнтів з НАСГ, фіброзом печінки F0-1, F1-2 та групи контролю ($p_1<0,001$, $p_2<0,01$, $p_3<0,05$, $p_4<0,01$). Також було виявлене достовірне зростання рівня СРБ, ІЛ-6 та гаптоглобіну між групами пацієнтів з фіброзом печінки F0-1 та F1-2 між собою ($p<0,01$), проте достовірного зниження рівня ІЛ-4 при порівнянні груп пацієнтів з різним ступенем фіброзу, виявлено не було ($p<0,05$).

Встановлено, що наявність супутньої ГХ у пацієнтів з НАЖХП асоціюється з достовірним підвищенням рівня пентраксину-3 у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП ($p < 0,001$) та у порівнянні з групою контролю ($p = 0,01$). Так, середній рівень пентраксину-3 у групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ склав $(437,3 \pm 26,15)$ пг/мл, та в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП – $(285,35 \pm 32,73)$ пг/мл ($p < 0,001$). Було також виявлене достовірне підвищення рівня пентраксину-3 по мірі прогресування ступеню ГХ у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ. Так, середній рівень пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії склав $(421,9 \pm 31,45)$ пг/мл, у пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії – $(453,9 \pm 33,72)$ пг/мл ($p < 0,001$). Враховуючи те, що пентраксин-3 є специфічним маркером запальної відповіді, отримані дані дозволяють зробити припущення щодо наявності патогенетичного взаємозв'язку між розвитком хронічного системного запального процесу та прогресуванням ГХ та її стадій у пацієнтів з коморбідною патологією.

Доповнено наукові дані щодо участі пентраксину-3 в прогресуванні стадій НАЖХП. Так, середній рівень пентраксину-3 достовірно підвищувався в залежності від стадій прогресування запальних та фібротичних змін в тканині печінки. При цьому, середній рівень досліджуваного показника склав $(254,35 \pm 21,19)$ пг/мл у пацієнтів зі стеатозом печінки, $(421,9 \pm 26,37)$ пг/мл у пацієнтів з НАСГ, $(430,9 \pm 31,17)$ пг/мл у пацієнтів зі стадією фіброзу печінки F0-1 та відповідно $(452,5 \pm 39,43)$ пг/мл у пацієнтів зі стадією фіброзу печінки F1-2 ($p < 0,001$). Отримані дані можуть свідчити про безпосередню або опосередковану роль пентраксину-3 в патогенетичних ланках формування запальної відповіді в тканині печінки з подальшим переходом в НАСГ та фіброз печінки. Окрім того, результати вмісту пентраксину-3 в плазмі крові пацієнтів з НАЖХП можуть позиціонувати даний цитокін в якості неінвазивного діагностичного маркера НАЖХП та прогресування її стадій.

У ході дослідження доведено наявність кореляційних зв'язків між пентраксином-3 та досліджуваними показниками. Було встановлено, що порушення ферментативної активності печінки при поєднанні НАЖХП та ГХ

асоціюється з достовірним підвищенням пентраксину-3. Так, у пацієнтів з коморбідною патологією коефіцієнт кореляції між рівнем пентраксину-3 та АСТ склав ($r=+0,85$, $p<0,05$), АЛТ – ($r=+0,78$, $p<0,05$) ГГТ – ($r=+0,72$, $p<0,05$) та ЛФ – ($r=+0,65$, $p=0,01$). У пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП коефіцієнти кореляції розподілилися наступним чином: Δ пентраксин-3 і Δ АСТ: ($r=+0,64$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ АЛТ: ($r=+0,72$, $p<0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ ГГТ: ($r=+0,61$, $p=0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛФ: ($r=+0,56$, $p<0,05$). Отримані дані можуть вказувати на наявність патогенетичного зв'язку між розвитком запалення жирової тканини з подальшим порушенням клітинної цілісності гепатоцитів та індукцією локальної і системної імунної відповіді, а також на додатковий негативний вплив ГХ на функціональний стан печінки.

Коефіцієнти кореляції між пентраксином-3 та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ були розподілені наступним чином: Δ пентраксин-3 і Δ глюкоза натще: ($r=+0,75$, $p<0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ інсулін: ($r=+0,54$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ НОМА-IR: ($r=+0,65$, $p<0,01$). У пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП коефіцієнти кореляції були наступними: Δ пентраксин-3 і Δ глюкоза натще: ($r=+0,67$, $p<0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ інсулін: ($r=+0,52$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ НОМА-IR: ($r=+0,61$, $p<0,05$). Отримані дані вказують на наявність взаємозв'язку між розвитком системної запальної відповіді та зниженням реактивності організму до метаболічної дії інсуліну, а також на опосередкований вплив ГХ на погіршення стану вуглеводного обміну у разі поєданого перебігу НАЖХП та ГХ.

Кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією були наступними: Δ пентраксин-3 і Δ ЗХ – ($r=+0,64$, $p<0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ ТГ: ($r=+0,65$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛПНЩ: ($r=+0,75$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ КА: ($r=+0,62$, $p=0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛПДНЩ: ($r=+0,44$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛПВЩ: ($r= - 0,45$, $p<0,05$). У разі ізольованого перебігу НАЖХП кореляції між пентраксином-3 та показниками ліпідного обміну були: Δ пентраксин-3 і Δ ЗХ: ($r=+0,61$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ТГ: ($r=+0,57$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛПНЩ: ($r=+0,68$, $p=0,05$), Δ пентраксин-3

і Δ КА: ($r=+0,56$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛПДНЩ: ($r=+0,41$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛПВЩ: ($r= - 0,38$, $p<0,05$). Виявлені сильні прямі кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та ЗХ, ТГ та ЛПНЩ можуть вказувати на додатковий вплив системного запалення та ГХ на метаболізм ліпідів та їх фракцій.

Були виявлені наступні кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та показниками системної запальної відповіді у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ. Так, коефіцієнти кореляції між рівнем пентраксину-3 та маркерами системної запальної відповіді були наступними: Δ пентраксин-3 і Δ СРБ: ($r=+0,94$, $p<0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ ІЛ-6: ($r=+0,78$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ІЛ-4: ($r= - 0,45$, $p=0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ гаптоглобін: ($r=+0,78$, $p<0,05$). У пацієнтів з НАЖХП без ГХ коефіцієнти кореляції розподілилися наступним чином: Δ пентраксин-3 і Δ СРБ: ($r=+0,92$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ІЛ-6: ($r=+0,72$, $p=0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ ІЛ-4: ($r= - 0,41$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ гаптоглобін: ($r=+0,64$, $p<0,01$). Таким чином, сильні позитивні кореляційні зв'язки між пентраксином-3, СРБ, ІЛ-6 та гаптоглобіном були дещо сильнішими у разі коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ, що може свідчити про самостійний вклад метаболічних порушень при ГХ в розвиток посилення системної запальної відповіді.

Було також виявлено ряд кореляційних зв'язків між пентраксином-3 та показниками ЕД. У пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ коефіцієнти кореляції між пентраксином-3 та маркерами ендотеліальної дисфункції розподілилися наступним чином: Δ пентраксин-3 і Δ eNOS: ($r= - 0,85$, $p<0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ фібриноген: ($r=+0,78$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ СК: ($r=+0,73$, $p<0,05$), та Δ пентраксин-3 і Δ ЕЗВД ПА: ($r= - 0,66$, $p<0,01$). У разі ізольованого перебігу НАЖХП коефіцієнти кореляції між вказаними показниками були наступними: Δ пентраксин-3 і Δ eNOS: ($r= - 0,81$, $p<0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ фібриноген: ($r=+0,67$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ СК: ($r=+0,66$, $p<0,05$) та Δ пентраксин-3 і Δ ЕЗВД ПА: ($r= - 0,61$, $p<0,01$). Встановлені сильні кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та показниками ендотеліальної реактивності у досліджуваних пацієнтів вказують на достовірну залежність між підвищенням досліджуваного цитокіну, а також самостійним впливом ГХ, на розвиток дисфункції ендотелію.

Уточнені наукові дані щодо доцільності призначення цитопротекторного лікарського препарату з метою корекції мітохондріальної дисфункції, реакцій трансметилування (адеметіонин) та комбінації антигіпертензивних препаратів (периндоприлу тозилат та індапамід) в комплексній патогенетичній терапії пацієнтів з НАЖХП як із супутньою ГХ, так і без неї. Так, під впливом запропонованої терапії у пацієнтів з коморбідною патологією було виявлене достовірне зниження АСТ (на 38%), АЛТ (на 42%), нормалізацію рівнів ГГТ та ЛФ у порівнянні з зазначеними показниками до лікування ($p < 0,01$).

Показники ІР та ліпідного обміну продемонстрували зменшення рівня глюкози натще на 12,6%, інсуліну на 9,5%, індексу НОМА-ІР на 27,9% ($p < 0,01$). Також у пацієнтів з коморбідною патологією під впливом лікування було встановлено достовірне зниження рівня ЗХ, ТГ, КА та ЛПНЩ в порівнянні з даними показниками до лікування ($p < 0,01$).

Доведено, що після медикаментозної корекції відбулося відновлення функції ендотелію та зниження показників системної запальної відповіді. Так, під впливом терапії рівень eNOS підвищився з $(295,6 \pm 26,7)$ пг/мл до $(356,7 \pm 18,2)$ пг/мл ($p < 0,01$), рівень ЕЗВД ПА підвищився з $(1,98 \pm 3,3)$ % до $(2,35 \pm 1,0)$ % ($p < 0,01$), а рівні СК та фібриногену були знижені з $(428,4 \pm 4,11)$ мкмоль/л до $(411 \pm 2,21)$ мкмоль/л, та з $(4,2 \pm 0,19)$ г/л до $(3,8 \pm 0,21)$ г/л відповідно ($p < 0,05$).

Також було визначено зниження маркерів системної запальної відповіді, таких як: СРБ – зниження рівня до $(3,8 \pm 1,12)$ мг/л та зменшення рівня прозапального цитокіну ІЛ-6 до $(3,69 \pm 1,57)$ пг/мл ($p < 0,05$). Слід зазначити, що достовірного підвищення рівня ІЛ-4 та зниження рівня гаптоглобіну, під впливом запропонованого лікування, відмічено не було ($p > 0,05$).

У пацієнтів з коморбідною патологією в процесі комплексного лікування відзначена статистично значуща позитивна динаміка концентрації пентраксину-3. На 61-й день терапії було виявлене зниження прозапального маркеру пентраксину-3 до $(156,7 \pm 44,4)$ пг/мл у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ та до $(99,6 \pm 25,13)$ пг/мл у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП ($p < 0,001$). Також було визначено зниження рівня пентраксину-3 в залежності від ступеню ГХ. Так,

рівень досліджуваного цитокіну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії знизився з $(421,9 \pm 31,45)$ пг/мл до $(147 \pm 24,86)$ пг/мл, у пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії – з $(453,9 \pm 33,72)$ пг/мл до $(167 \pm 35,19)$ пг/мл ($p < 0,001$).

У пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП в залежності від стадій прогресування запальних та фібротичних змін в тканині печінки під впливом запропонованого лікування рівень пентраксину-3 достовірно знизився з $(254,35 \pm 21,19)$ пг/мл до $(97,4 \pm 37,65)$ пг/мл у пацієнтів зі стеатозом печінки, з $(421,9 \pm 26,37)$ пг/мл до $(115,6 \pm 22,17)$ пг/мл у пацієнтів з НАСГ, з $(430,9 \pm 31,17)$ пг/мл до $(138,5 \pm 28,12)$ пг/мл у пацієнтів зі стадією фіброзу печінки F0-1 та відповідно з $(452,5 \pm 39,43)$ пг/мл до $(158,3 \pm 35,12)$ пг/мл у пацієнтів зі стадією фіброзу печінки F1-2 ($p < 0,001$).

Таким чином, у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ результати застосування комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну демонструють достовірне зниження рівня пентраксину-3 та покращення функціонального стану печінки, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, нормалізацію показників ендотеліальної функції та зниження маркерів системної запальної відповіді. Отже, включення адеметіоніну до стандартної антигіпертензивної терапії є доцільним методом лікування пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ в якості патогенетичного лікарського засобу з вираженим цитопротекторним, гіполіпідемічним, та протизапальним ефектом, а також з виразним впливом на покращення функціонального стану судинної стінки.

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб неінвазивної діагностики фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (Патент України на корисну модель №139018) який спрямований на неінвазивну діагностику ранніх фібротичних змін в печінці у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки, що дозволяє скоротити терміни стаціонарного лікування та покращити якість життя хворих.

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою I-II стадії (Патент України на корисну модель №143506), в якому досягається

значне покращення метаболічних показників та зменшення запалення гепатоцитів, обумовлений синергізмом заходів, що дозволяє покращити якість життя хворих та зменшити терміни перебування пацієнта в стаціонарі.

Результати дослідження впроваджено в клінічну роботу КНП ХОР "Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення", КНП ХОР "Міська клінічна багатoproфільна лікарня № 25», КНП "Куп'янська центральна міська лікарня", ПП «Лікарня Св. Луки», КНП «Тернопільська університетська лікарня», КНП «Лозівське ТМО», що підтверджено 10 актами впровадження.

Розроблено та впроваджено в практику інформаційний лист МОЗ України про нововведення в сфері охорони здоров'я № 02-2021 «Спосіб лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою I-II стадії», напрям впровадження – терапія.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, фіброз печінки, гіпертонічна хвороба, ендотеліальна дисфункція, пентраксин-3, ендотеліальна синтаза оксиду азоту.

SUMMARY

Aleksandrova T.M. Improving the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease on the background of hypertension, taking into account the role of pentraxin-3. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine", specialization "Internal diseases" (222 - Medicine). - Kharkiv National Medical University, Kharkiv, 2021.

The defense of the thesis will take place in the specialized scientific council of Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

Digestive diseases are one of the threats to human development in the modern world and pose a threat to socio-economic progress around the world (Peery A. F. et al., 2019). Numerous among them are liver diseases, in particular non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which in terms of morbidity, prevalence, disability and mortality, especially in young people, now confidently occupies a leading position in most countries (Babak O. et al., 2019, Asrani S. K. et al., 2019). NAFLD is considered as one of the diseases associated with metabolic disorders that are associated with obesity and insulin resistance (IR) (Canfora E. E. et al., 2019). The presence of NAFLD is associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD) (Tirapani L. D. S. et al., 2019, Livzan M. A. et al., 2019). Scientists have hypothesized that NAFLD is not only a marker of CVD, but may be involved in their pathogenesis. The mechanisms linking NAFLD and CVD, include the development of oxidative stress, endothelial dysfunction (ED), chronic systemic inflammation and IR (Babak O. et al., 2019).

Arterial hypertension (AH) remains one of the most common diseases of the circulatory system in the world, leading to the development of numerous cardiovascular catastrophes (Katerenchuk, I. et al., 2018). In recent years, much attention has been paid to the study of comorbidity of AH, including coronary heart disease (Katerenchuk I. P. et al., 2019), endocrinopathies (Zlatkina V. V., Shalimova A. S., 2018), gastroesophageal reflux disease (Oparin O. A. et al., 2019), obesity (Zlatkina V. V., Dunaevskaya M. M. et al., 2018), IR (Zheleznyakova N. M., 2018) etc. Particular attention is drawn to the

comorbid course of NAFLD and AH (Knyazkova I. I., 2018, Pasiashvili L. M., 2018, Bilovol O. M., 2016). The comorbidity of NAFLD and AH significantly increases the risk of progression of liver failure, cardiovascular catastrophes and increased premature mortality (Livzan M. A. et al., 2019, Oganov R. G. et al., 2017).

Therefore, the study is aimed to improve and enhance the diagnosis and treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease with arterial hypertension based on endothelial dysfunction, chronic systemic inflammation, and the diagnostic value of pentraxin-3.

The examined patients were divided into the following groups: the main group – 40 patients with comorbid NAFLD and AH, the comparison group – 42 patients with isolated NAFLD, and the control group – 20 relatively healthy individuals. The mean age of the examined patients was $(46,2 \pm 9,3)$ years.

All patients were examined for a medical history, complaints, and alcohol use survey using the UK Chief Medical Officers 'Low Risk Drinking Guidelines. All patients were examined for anthropometric data (weight, height, BMI, WC, HV, WC/HV ratio), measurement of SBP, DBP, study of biochemical parameters of functional state of the liver (AST, ALT, GGT, AP), study of lipid metabolism (total cholesterol (TH), triglycerides (TG), HDL, LDL, VLDL, atherogenic coefficient (AC)), study of insulin resistance (fasting glucose, insulin, HOMA-IR), determination of ED (endothelial nitric oxide synthase (eNOS), uric acid (UA), fibrinogen, endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery (EDVD BA)), study of systemic inflammatory response (C-reactive protein (CRP), IL-6, IL-4, haptoglobin), and the level of pentraxin-3.

The diagnosis of AH was established by the order of the Ministry of Health of Ukraine № 384 of 24.05.2012 "Unified clinical protocol for medical care for hypertension" and the criteria of European (ESH/ESC) clinical guidelines for hypertension, 2013. The degree and stage of AH were determined based on the guidelines of the European Society of Cardiology for Clinical Practice of AH Patients 2018 (ESC/ESH Clinical Practice Guidelines, 2018).

The diagnosis of NAFLD in the stage of nonalcoholic steatosis was established on the basis of ultrasound examination of the liver, the criteria of the European

Association for the Study of Liver Diseases (EASL, 2016), the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD, 2018). Biomarkers such as the calculation of the fatty liver index, the NAFLD liver fat score, and the hepatic steatosis index were also used to verify hepatic steatosis.

The diagnosis of NAFLD at the stage of NASH was determined on the basis of the Order of the Ministry of Health of Ukraine of November 6, 2014 № 826 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care: non-alcoholic steatohepatitis", European Association for Liver Diseases (EASL, 2016), The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD, 2018), determining the activity of liver enzymes (AST, ALT, AST/ALT ratio <1, GGT, AP), as well as determining the levels of IL-6, IL-4, CRP. A GULAB scale based on liver ultrasound, lipid spectrum, ALT, BMI, and gender was also used to verify NASH.

Assessment of hepatic fibrosis was performed by transient elastography (TE) and corresponded to the values of the international METAVIR scale.

All the patients got recommendations for dietary adjustment, caloric intake, regular physical exercise and rest. In order to assess the impact of the proposed treatment, patients with comorbid NAFLD and AH stage I were prescribed ademethionine at a dose of 800 mg per day intravenously for the first 10 days, followed by taking in tablet form - 500 mg twice a day and perindopril (as perindopril tosylate) at a dose of 10 mg per day. Patients with comorbid NAFLD and AH stage II were prescribed ademethionine at a dose of 800 mg per day intravenously for the first 10 days, followed by taking in tablet form - 500 mg twice a day and a combination of antihypertensive drugs: perindopril (as perindopril tosylate) – 10 mg per day and indapamide at a dose of 2.5 mg per day. Patients with isolated NAFLD received ademethionine at a dose of 800 mg per day intravenously for the first 10 days, followed by taking in tablet form – 500 mg 2 times per day. The duration of treatment for all patients was 2 months.

The study was carried out in compliance with the basic provisions of the "Rules of ethical principles of scientific medical research with human participation", approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH AHP (1996), EEC Directive No 609 (of 24.11.1986), orders of the Ministry of Health of Ukraine No 690 of 23.09.2009, No 944

of 14.12.2009, No 616 of 03.08.2012. All the participants were informed about the goals, organization, research methods and signed an informed consent to participate, all measures were taken to ensure the anonymity of patients.

The study obtained data on the basis of which scientific and theoretical provisions for the formation of a new direction for addressing the pathogenesis, diagnosis and treatment of NAFLD complicated by AH were developed.

It was found that in the group of patients with comorbid course of NAFLD and AH in comparison with the group of patients with isolated course of NAFLD and control group there were significantly higher indicators of AST, ALT, GGT and AP ($p_1=0,01$, $p_2=0,01$) and comparing groups with each other ($p=0,01$). There was a significant increase in the levels of AST ($p<0,01$), ALT ($p<0,01$) and GGT ($p<0,05$) in patients with NAFLD with NASH stage compared with patients with NAFLD in the stage of hepatic steatosis, but the level of AP in patients with NASH compared with patients with hepatic steatosis had only a tendency to increase ($p>0,05$).

Among patients with comorbid pathology compared with patients with isolated NAFLD, there was an IR indicators increase. Thus, the levels of fasting glucose ($p=0,01$), insulin ($p<0,05$) and HOMA-IR ($p=0,05$) were significantly higher in patients with comorbid course of NAFLD and AH compared with isolated NAFLD and in comparison of patients with the control group ($p_1<0,05$, $p_2<0,05$). When comparing IR indicators in patients with NAFLD depending on its stage, fasting glucose, insulin, and HOMA-IR levels tended to increase in patients with NASH compared with patients with hepatic steatosis ($p<0,05$).

Significantly higher levels of TH ($p=0,01$), TG ($p=0,01$), AC ($p<0,05$) and LDL ($p<0,05$) were found in patients with a combined course of NAFLD and AH compared with the group of patients with isolated NAFLD and the control group ($p_1<0,01$, $p_2=0,01$). However, a significant decrease of HDL and LDL levels were found only when comparing groups of patients with the control group ($p_1<0,05$, $p_2<0,05$).

There was a significant eNOS-level decrease ($p=0,001$), EDVD BA ($p=0,001$), UA ($p<0,05$) and fibrinogen ($p<0,05$) when comparing groups of patients with comorbid pathology with the group of patients with NAFLD without AH, as well as in comparison

of these groups with the control group ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$). In addition, there was a significant decrease in the level of eNOS ($p = 0,01$), EDVD BA ($p = 0,01$) and an increase in the level of UA ($p < 0,01$) and fibrinogen ($p < 0,05$) in patients with NAFLD on the background of AH stage II in comparison with patients with NAFLD on the background of AH stage I. The identified data may indicate an independent contribution of AH and its stages in the development of ED in patients with comorbid pathology.

Scientific data on the participation of ED indicators in the progression of NAFLD stages have been supplemented. Thus, in patients with NAFLD, a significant decrease in the level of eNOS ($p = 0,01$), EDVD BA ($p = 0,01$) and an increase in the level of UA ($p < 0,05$) and fibrinogen ($p < 0,05$) were found compared with the groups of patients with NASH and hepatic steatosis. ED was also found in patients with NAFLD depending on the progression of liver fibrosis. Thus, significantly lower levels of eNOS, EDVD BA and higher levels of UA and fibrinogen were found in the group of patients with liver fibrosis F1-2 compared with the group of patients with liver fibrosis F0-1 ($p < 0,05$), the group of patients with NASH ($p < 0,01$), the group with hepatic steatosis ($p < 0,01$) and the control group ($p < 0,001$).

Among the studied groups of patients there was a significant increase of systemic inflammation markers. Thus, significantly higher levels of CRP ($p = 0,001$), IL-6 ($p = 0,01$), haptoglobin ($p < 0,05$) and decreased levels of IL-4 ($p < 0,05$) were found in patients with combined course of NAFLD and AH in comparison with the group of patients with isolated course of NAFLD and with the control group ($p_1 < 0,01$, $p_2 = 0,01$). In addition, there was a significant increase of CRP - levels ($p = 0,01$), IL-6 ($p = 0,01$), haptoglobin ($p < 0,05$) and a decrease in IL-4 ($p < 0,05$) in patients with NAFLD on the background of AH stage II compared with patients with NAFLD on the background of AH stage I. The data obtained indicate the relationship of AH and its stages with the development of chronic systemic inflammatory response in this cohort of patients.

Refined scientific data suggest that increased levels of systemic inflammation markers are associated with the progression of NAFLD-stages and they may be predictors of the development and progression of NASH and fibrotic liver changes in patients with NAFLD. Thus, a significant increase in the levels of CRP, IL-6, haptoglobin and

decreased levels of IL-4 was found when comparing groups of patients with hepatic steatosis with the group of patients with NASH, liver fibrosis F0-1, F1-2 and control groups ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,05$, $p_4 < 0,01$). There was also a significant increase the CRP-levels, IL-6 and haptoglobin between groups of patients with liver fibrosis F0-1 and F1-2 among themselves ($p < 0,01$), but a significant decrease in the level of IL-4 when comparing groups of patients with varying degrees fibrosis, was not detected ($p < 0,05$).

It was found that the presence of concomitant AH in patients with NAFLD is associated with a significant increase of pentraxin-3 level compared with the group of patients with isolated NAFLD ($p < 0,001$) and compared with the control group ($p = 0,01$). A significant increase of pentraxin-3 levels was found depending on the progression of the AH stage in patients with comorbid course of NAFLD and AH. Thus, the average level of pentraxin-3 in patients with NAFLD and AH stage I was $(421,9 \pm 31,45)$ pg/ml, in patients with NAFLD and AH stage II – $(453,9 \pm 33,72)$ pg/ml, and $(285,35 \pm 32,73)$ pg/ml in patients with isolated NAFLD ($p < 0,001$). Given that pentraxin-3 is a specific marker of the inflammatory response, the data suggest a pathogenetic relationship between the development of chronic systemic inflammation and the progression of AH and its stages in patients with comorbid pathology.

Scientific data on the participation of pentraxin-3 in the progression of NAFLD stages have been supplemented. Thus, the average level of pentraxin-3 was significantly increased depending on the stages of progression of inflammatory and fibrotic changes in liver tissue. The average level of the studied indicator was $(254,35 \pm 44,41)$ pg/ml in patients with hepatic steatosis, $(387,21 \pm 26,82)$ pg/ml in patients with NASH, $(404,7 \pm 32,76)$ pg/ml in patients with stage of liver fibrosis F0-1 and, accordingly, $(430,9 \pm 35,86)$ pg/ml in patients with stage of liver fibrosis F1-2 ($p < 0,001$). The data obtained may indicate an indirect role of pentraxin-3 in the pathogenetic links of the inflammatory response in the liver tissue with subsequent transition to NASH and liver fibrosis. In addition, the results of the content of pentraxin-3 in the plasma of patients with NAFLD can position this cytokine as a non-invasive diagnostic marker of NAFLD and the progression of its stages.

The study demonstrated correlations between pentraxin-3 and test parameters. It was found that the disturbance of the enzymatic activity of the liver in the combination of NAFLD and AH is associated with a significant increase in pentraxin-3. Thus, in patients with comorbid pathology, the correlation coefficient between the level of pentraxin-3 and AST was ($r=+0,85$, $p<0,05$), ALT – ($r=+0,78$, $p<0,05$), GGT – ($r=+0,72$, $p<0,05$) and AP – ($r=+0,65$, $p=0,01$). In patients with isolated NAFLD, the correlation coefficients were distributed as follows: Δ pentraxin-3 and Δ AST: ($r=+0,64$, $p<0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ ALT: ($r=+0,72$, $p<0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ GGT: ($r=+0,61$, $p=0,01$), Δ pentraxin-3 and Δ AP: ($r=+0,56$, $p<0,05$). The data obtained may indicate a pathogenetic link between the development of adipose tissue inflammation with subsequent disruption of hepatocyte cell integrity and induction of local and systemic immune responses, as well as an additional negative effect of AH on liver function.

The correlation coefficients between pentraxin-3 and IR – parameters in patients with comorbid NAFLD and AH were distributed as follows: Δ pentraxin-3 and Δ fasting glucose: ($r=+0,75$, $p<0,01$), Δ pentraxin-3 and Δ insulin: ($r=+0,54$, $p<0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ HOMA-IR: ($r=+0,65$, $p\leq 0,01$). Patients with an isolated course of NAFLD had correlation coefficients as follows: Δ pentraxin-3 and Δ fasting glucose: ($r=+0,67$, $p<0,01$), Δ pentraxin-3 and Δ insulin: ($r=+0,52$, $p<0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ HOMA-IR: ($r=+0,61$, $p<0,05$) ($p=<0,05$). The data indicate a relationship between the development of a systemic inflammatory response and a decrease in the body's reactivity to the metabolic action of insulin, as well as the indirect effect of AH on the deterioration of carbohydrate metabolism in the combined course of NAFLD and AH.

Correlations between pentraxin-3 and lipid metabolism parameters in patients with comorbid pathology were as follows: Δ pentraxin-3 and Δ TH: ($r=+0,64$, $p<0,01$), Δ pentraxin-3 and Δ TG: ($r=+0,65$, $p<0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ LDL: ($r=+0,75$, $p<0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ AC: ($r=+0,62$, $p=0,01$), Δ pentraxin-3 and Δ VLDL: ($r=+0,44$, $p<0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ HDL: ($r=-0,45$, $p<0,05$). In the case of an isolated course of NAFLD, the correlations were: Δ pentraxin-3 and Δ TH: ($r=+0,61$, $p<0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ TG: ($r=+0,57$, $p<0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ LDL: ($r=+0,68$, $p<0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ AC: ($r=+0,56$, $p<0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ VLDL: ($r=+0,41$, $p<0,05$),

Δ pentraxin-3 and HDL: ($r = -0,38, p < 0,05$). Strong direct correlations between pentraxin-3 and TH, TG, and LDL may indicate an additional effect of systemic inflammation and AH on lipid metabolism and fractions.

The following correlations were found between pentraxin-3 and systemic inflammatory response in patients with NAFLD on the background of AH: Δ pentraxin-3 and Δ CRP: ($r = +0,94, p < 0,01$), Δ pentraxin-3 and Δ IL-6: ($r = +0,78, p < 0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ IL-4: ($r = -0,45, p < 0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ haptoglobin: ($r = +0,78, p < 0,05$). In patients with NAFLD without AH, the correlation coefficients were distributed as follows: Δ pentraxin-3 and Δ CRP: ($r = +0,92, p < 0,05$), Δ pentraxin-3 and IL-6: ($r = +0,72, p < 0,01$), Δ pentraxin-3 and Δ IL-4: ($r = -0,41, p < 0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ haptoglobin: ($r = +0,64, p < 0,01$). Thus, the correlations between pentraxin-3 and endothelial reactivity were somewhat stronger in the case of the comorbid course of NAFLD and AH, which may indicate an independent contribution of metabolic disorders arising in the case of AH to the development of enhanced systemic inflammatory response.

The correlations were found between pentraxin-3 and ED – parameters: Δ pentraxin-3 and Δ eNOS: ($r = -0,85, p < 0,01$), Δ pentraxin-3 and Δ fibrinogen: ($r = +0,78, p < 0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ UA: ($r = +0,73, p < 0,05$) and Δ pentraxin-3 and Δ EDVD BA: ($r = -0,66, p < 0,01$) in the case of a combined course of NAFLD and AH; and Δ pentraxin-3 and Δ eNOS: ($r = -0,81, p < 0,01$), Δ pentraxin-3 and Δ fibrinogen: ($r = +0,67, p < 0,05$), Δ pentraxin-3 and Δ UA: ($r = +0,66, p < 0,05$) and Δ pentraxin-3 and EDVD BA: ($r = -0,61, p < 0,01$) in the case of isolated course of NAFLD. The strong correlations between pentraxin-3 and endothelial reactivity parameters in the studied patients indicate a significant relationship between the increase in the studied cytokine, as well as the independent effect of AH on the development of ED.

The scientific data on the expediency of prescribing a cytoprotective drug to correct mitochondrial dysfunction, transmethylation reactions (ademethionine) and a combination of antihypertensive drugs (perindopril tosylate and indapamide) in the complex pathogenetic therapy of patients with NAFLD and AH were updated. Thus, under the influence of the proposed therapy in patients with comorbid pathology was

found a significant decrease in AST (by 38%), ALT (by 42%), normalization of GGT and AC levels compared with these indicators before treatment ($p < 0,01$).

Indicators of IR and lipid metabolism parameters showed a decrease in fasting glucose by 12.6%, insulin by 9.5%, HOMA-IR index by 27.9% ($p < 0,01$). Also in patients with comorbid pathology under the influence of treatment was found a significant decrease in the level of TH, TG, AC and LDL compared with these indicators before treatment ($p < 0,01$).

It is proved that after the drugs correction there was a restoration of endothelial function and a decrease in the systemic inflammatory response. Thus, under the influence of therapy, the level of eNOS was increased from $(295,6 \pm 26,7)$ pg/ml to $(356,7 \pm 18,2)$ pg/ml ($p < 0,01$), the level of EDVD BA was increased from $(1,94 \pm 3,3)$ % to $(2,35 \pm 1,0)$ % ($p < 0,01$), and the levels of UA and fibrinogen were reduced from $(428,4 \pm 4,11)$ μ mol/l to $(411 \pm 2,21)$ μ mol/l, and from $(4,2 \pm 0,19)$ g/l to $(3,8 \pm 0,21)$ g/l, respectively ($p < 0,05$).

In patients with comorbid pathology in the course of complex treatment there was a statistically significant positive dynamics of pentraxin-3 concentration. On the 61st day of therapy in patients with NAFLD and AH stage I, the level of the studied cytokine was decreased from $(421,9 \pm 31,45)$ pg/ml to $(147 \pm 24,86)$ pg/ml, in patients with NAFLD and AH II stage – from $(453,9 \pm 33,72)$ pg/ml to $(167 \pm 35,19)$ pg/ml, and in patients with isolated NAFLD – from $(285,35 \pm 32,73)$ pg/ml to $(99,6 \pm 25,13)$ pg/ml ($p < 0,001$).

In patients with an isolated course of NAFLD, depending on the stages of progression of inflammatory and fibrotic changes in liver tissue under the influence of the proposed treatment, the level of pentraxin-3 was significantly decreased from $(254,35 \pm 44,41)$ pg/ml to $(97,4 \pm 37,65)$ pg/ml in patients with hepatic steatosis, from $(387,21 \pm 26,82)$ pg/ml to $(115,6 \pm 22,17)$ pg/ml in patients with NASH, from $(404,7 \pm 32,76)$ pg/ml to $(138,5 \pm 28,12)$ pg/ml in patients with stage of liver fibrosis F0-1 and, accordingly, from $(430,9 \pm 35,86)$ pg/ml to $(158,3 \pm 35,12)$ pg/ml in patients with stage of liver fibrosis F1-2 ($p < 0,001$).

Thus, in patients with comorbid course of NAFLD and AH, the results of combination antihypertensive therapy and ademethionine shows a significant decrease

pentraxin-3 levels, improvement of liver function, carbohydrate and lipid metabolism, normalization of endothelial function and decreases of endothelial function parameters. Therefore, the inclusion of ademetionine in standard antihypertensive therapy is an appropriate method of treatment of patients with comorbid course of NAFLD and AH as a pathogenetic drug with a pronounced cytoprotective, hypolipidemic and anti-inflammatory effect, as well as with a pronounced effect on improving vascular function.

A new method of non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with NAFLD (Patent of Ukraine for utility model No 139018) has been developed and implemented, which aims to non-invasive diagnosis of early fibrotic changes in the liver in patients with nonalcoholic fatty liver disease and improvement of the quality of patient's life.

A new method of treatment of patients with NAFLD in combination with AH stage I-II (Ukrainian patent for utility model No 143506) has been developed and implemented, which significantly improves the metabolic parameters and reduces inflammation of hepatocytes due to synergistic measures. allows to improve the quality of life of patients and reduce the length of stay of the patient in the hospital.

The results of the study were introduced into the clinical work of KNE KHOR "Regional Clinical Specialized Dispensary for Radiation Protection", KNE KHOR "City Clinical Multidisciplinary Hospital № 25", KNE "Kupyansk Central City Hospital", PE "St. Luke's Hospital", KNE "Ternopil University Hospital ", KNE " Lozova TMA ", which is confirmed by 10 acts of implementation.

An information letter of the Ministry of Health of Ukraine on innovations in the field of health care No 02-2021 "Method of treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with arterial hypertension stage I-II", direction of implementation – therapy was developed and implemented.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, liver fibrosis, arterial hypertension, endothelial dysfunction, pentraxin-3, endothelial nitric oxide synthase.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Голенко Т.М., Бабак О.Я. Роль пентраксину-3 та нових неінвазивних методів у діагностиці неалкогольного стеатогепатиту / О. Я. Бабак, Т. М. Голенко // Сучасна гастроентерологія. – 2018. – №. 4 (102). – С. 124-128. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

2. Holenko T.M., Babak O.Ya. Pentraxin-3 level in patients with nonalcoholic fatty liver disease and arterial hypertension comorbide course depending on endothelial dysfunction / Babak O.Ya., Holenko T.M. // Проблеми ендокринної патології. – 2019. – №. 4(70). – С. 14-22. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

3. Голенко Т.М., Бабак О.Я. Клінічне значення пентраксину-3 в диференціюванні стадій неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби / Голенко Т.М. Бабак О.Я. // Medical Rewiew Vol.6 – Матеріали 8 щорічної науково-практичної конференції «Актуальні питання медицини» - 10-12 квітня 2019 р. – м. Баку, Азербайджан. – С. 14. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*

4. Holenko T.M, Gopciy O.V. Pentaxin-3 level and functional state of vascular endothelium in patients with a combined course of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension / Holenko T.M, Gopciy O.V. // Abstract book Gastro Update Europe 2019, Hungary, Budapest. – С. 38-39. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

5. Патент України на корисну модель № 139018, UA, МПК (2006.01) G 01 N 33/48. Спосіб неінвазивної діагностики фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / О.Я.Бабак, Т.М.Голенко; Харківський

національний медичний університет. – у 2019 07026 від 10.12.2019, Бюл. № 23. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

6. Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. Clinical significance of pentraxin-3 and C-reactive protein in the differentiation of stages of nonalcoholic fatty liver disease hypertension / Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. // East European Scientific Journal. – 2020. – № 10(62), том 1 – С. 25-29. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

7. Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. The role of pentraxin-3 in non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. // European journal of pharmaceutical and medical research. – 2020. – № 7(12) – С. 100-104. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

8. Александрова Т.М., Бабак О.Я. Ефективність впливу адеметіоніну на показники фіброзу печінки, рівень пентраксину-3 та метаболічних показників у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби / Александрова Т.М., Бабак О.Я. // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», присвяченої Дню науки - 22 травня 2020 р. – м. Харків, Україна. – С. 4. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

9. Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. Serum pentaxin-3 level in patients with nonalcoholic fatty liver disease and arterial hypertension comorbide course / Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. // 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 2020 р. – м. Харків, Україна. – С. 16. *(Здобувач здійснила обстеження*

хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

10. Aleksandrova T.M. Effects of ademetionine on pentraxin-3 level and metabolic indicators in patients with comorbid course of non-alcoholic liver disease and arterial hypertension/ Aleksandrova T.M. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» - 20 листопада 2020 р. – м. Запоріжжя, Україна. – С. 319. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

11. Александрова Т.М., Бабак О.Я. Вплив адеметіоніну на метаболічні показники та рівень пентраксину-3 у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки / Александрова Т.М., Бабак О.Я. // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Young science 2.0» - 20 листопада 2020 р. – м. Київ, Україна. – С. 4. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

12. Патент України на корисну модель № 143506, UA, МПК (2020.01) А61К 31/00, А61Р 1/16 (2006.01), А61Р 9/12 (2006.01). Спосіб лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою I-II стадії / О.Я.Бабак, І.І. Карпенко, М.О. Візір, А.Д.Башкірова, Т.М. Голенко; Харківський національний медичний університет. – и 2020 02112 від 27.07.2020, Бюл. № 14. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

13. Alexandrova T. N., Babak O. Ya. Effects of ademetionine on liver fibrosis, level of pentraxin-3 and metabolic indicators in patients with comorbid course of non-alcoholic liver disease and arterial hypertension печінки / Alexandrova T. N., Babak O. Ya. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – № 6(28), – С.

95-101. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення та редагування статті).*

14. Інформаційний лист МОЗ України про нововведення в сфері охорони здоров'я № 02-2021 «Спосіб лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою I-II стадії», напрям впровадження – терапія. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на інформаційний лист).*

15. Александрова Т.М. Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну на показники ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби / Александрова Т.М. // Збірник матеріалів кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету – 25 березня 2021 р. – м. Харків, Україна. – С. 3. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	24
ЗМІСТ.....	28
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	30
ВСТУП.....	32
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	41
1.1 Сучасні уявлення про механізми розвитку НАЖХП у поєднанні з ГХ.....	41
1.2 Сучасні уявлення про діагностику неалкогольного стеатогепатиту та фіброзу печінки	50
1.3 Роль пентраксину-3 в ранній неінвазивній діагностиці неалкогольного стеатогепатиту та фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ.....	58
1.4 Огляд сучасних методів лікування пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ	62
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	68
2.1 Клінічна характеристика обстеженого контингенту пацієнтів	68
2.2 Антропометричні методи обстеження досліджуваних пацієнтів.....	75
2.3 Клініко-біохімічні та інструментальні методи обстеження пацієнтів.....	78
2.4 Статистична обробка результатів дослідження	84
РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА РІВНЯ ПЕНТРАКСИНУ-3 ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З ПОКАЗНИКАМИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ, ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП НА ТЛІ ГХ.....	85
3.1 Структурно-функціональний та ферментативний стан печінки пацієнтів з НАЖХП та її коморбідним перебігом з ГХ	85
3.2 Показники інсулінорезистентності та стан ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП та в разі її коморбідного перебігу з ГХ	91
3.3 Показники ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з НАЖХП та при її поєднаному перебігу з ГХ.....	97

3.4 Особливості показників системної запальної відповіді у пацієнтів з НАЖХП та при її поєднаному перебігу з ГХ.....	103
3.5 Рівень пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП та в разі її коморбідного перебігу з ГХ та його взаємозв'язки з досліджуваними показниками.....	110
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП НА ТЛІ ГХ.....	120
4.1 Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну на ферментативну активність печінки, показники інсулінорезистентності та стан ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ.....	120
4.2 Показники ендотеліальної дисфункції та системної запальної відповіді на тлі лікування комбінованою антигіпертензивною терапією та адеметіоніну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ.....	128
4.3 Ефективність впливу комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну на рівень пентраксину-3 та показники фіброзу печінки у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ.....	133
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	144
ВИСНОВКИ.....	169
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	173
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	174
ДОДАТКИ.....	209

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

eNOS – ендотеліальна синтаза оксиду азоту

HOMA-IR – гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності

NO – оксид азоту

SAMe – адеметіонін (S-аденозил L-метіонін)

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АГ – артеріальна гіпертензія

АО – абдомінальне ожиріння

АТ – артеріальний тиск

ВМА-1 – внутрішньоклітинні молекули адгезії-1

ГГТ – гамма-глутаміл-транспептидаза

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕЗВД ПА – ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії

ЗХ – загальний холестерин

ІЛ-1 – інтерлейкін-1

ІЛ-1 β – інтерлейкін-1 β

ІЛ-4 – інтерлейкін-4

ІЛ-6 – інтерлейкін-6

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

КА – коефіцієнт атерогенності

КТ – комп'ютерна томографія

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛФ – лужна фосфатаза

МАТ – метіонін-аденозилтрансфераза
МРТ – магнітно-резонансна томографія
МС – метаболічний синдром
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ – неалкогольний стеатогепатит
ОС – об'єм стегон
ОС – оксидативний стрес
ОТ – об'єм талії
ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САС – симпато-адреналова система
САТ – систолічний артеріальний тиск
СЕКП – синусоїдальні ендотеліальні клітини печінки
СЗВ – системна запальна відповідь
СК – сечова кислота
СРБ – С-реактивний білок
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ТГ – тригліцериди
ТЕ – транзиторна еластографія
УДХК – урсодезоксихолева кислота
УЗД – ультразвукове дослідження
ФНП- α – фактор некрозу пухлини- α
ФП – фіброз печінки
ЦД – цукровий діабет

ВСТУП

Актуальність теми. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) посідає провідне місце в структурі сучасної гепатології. Зростаючий об'єм літератури виділяє НАЖХП як глобальну світову епідемію [1]. Вцілому, захворювання печінки призводять до смертності біля двох мільйонів людей за рік у світі, в той час як розповсюдженість НАЖХП є дуже високою та складає біля 46% населення світу [2]. НАЖХП широко розповсюджена на всіх континентах світу, проте найвищі показники розповсюдженості НАЖХП зареєстровані в Південній Америці – до 31% дорослого населення, країнах Близького Сходу – 32%, країни Азії – 27%, США – 24%, та країни Європи – 23% [3].

Накопичені дані з досліджень в області гепатології підтверджують ідею НАЖХП як печінкового прояву системного захворювання метаболізму [4]. НАЖХП є багатофакторним метаболічним захворюванням, яке асоціюється з наявністю у пацієнта інсулінорезистентності (ІР), абдомінального ожиріння (АО), окисного стресу (ОС), ендотеліальної дисфункції (ЕД) та системної запальної відповіді (СЗВ) [5]. Сучасні наукові дані демонструють наявність взаємозв'язку між НАЖХП та підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), незалежно від традиційних факторів ризику, таких як цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія, ожиріння та підвищення артеріального тиску (АТ) [6].

Гіпертонічна хвороба (ГХ) залишається провідною причиною передчасної смертності в світі, яка викликає вагомі соціальні та економічні наслідки для сучасного суспільства [7]. Розповсюдженість ГХ сягає біля 1,39 мільярда людей в світі, або 31,1 % всього населення нашої планети [8].

В останній час значна увага науковців приділяється коморбідному перебігу НАЖХП та ГХ [9]. Встановлено, що поєднання зазначених патологій погіршує прогноз пацієнтів як щодо прогресування печінкової недостатності, так і відносно значного підвищення частоти виникнення та ускладнень ССЗ [10]. Окрім того, було встановлено, що коморбідність НАЖХП та ГХ ускладнює перебіг уже наявних

ССЗ, що пов'язано з поєднаним впливом зазначених патологій на патогенетичні механізми атерогенезу [11].

Згідно з сучасними науковими даними, печінка при коморбідному перебігу НАЖХП та ГХ є органом-мішенню, в якому активується каскад реакцій з подальшим формуванням неалкогольного стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [12]. Це може бути пов'язано з впливом ГХ на формування ОС через каскад опосередкованих реакцій, пов'язаних з розвитком ЕД та ІР [13].

Гістологічний спектр НАЖХП розпочинається з розвитку неалкогольного стеатозу печінки з подальшим переходом в НАСГ, фіброз, цироз печінки та розвиток гепатоцелюлярної карциноми [14]. Неалкогольний стеатоз печінки в більшості випадків має доброякісний клінічний прогноз. Проте, розвиток НАСГ є широко поширеною початковою стадією розвитку запалення тканини печінки у пацієнтів з патологією ССЗ. Таким чином, наявність НАСГ супроводжується більш високим ризиком кардіометаболічних порушень [15]. Прогноз розвитку НАЖХП багато в чому залежить від гістологічної стадії захворювання. Повідомлялось, що прогресування НАЖХП від стадії жирового гепатозу до фіброгенезу і розвитку цирозу печінки займає в середньому від 11,5 до 16,7 років [14]. У довгостроковому багатокогортному дослідженні Mattias Ekstedt та співавт. (Швеція, 2006) у 129 пацієнтів з НАЖХП, підтвердженої гістологічно, за період спостереження (13,7 року) прогресування фіброзу печінки відбулося у 41% пацієнтів, а розвиток ГЦК – у 5,4% пацієнтів. У дослідженні, проведеному Adams L.A. і співавт. (США, 2005) повідомляється, що у 103 пацієнтів з НАЖХП, підтвердженої біопсією, стадія фіброзу печінки прогресувала у 37%, а рівень летальності, внаслідок розвитку цирозу печінки, склав 13%.

Загальноприйнятим та найбільш точним методом діагностики НАЖХП та її стадій є пункційна біопсія печінки [16]. Морфологічне дослідження печінки дозволяє оцінити наявність стеатозу, запалення, стадію фіброзу, а також накопичення міді, заліза та інші гістологічні зміни [17].

Однак, проведення біопсії печінки має ряд протипоказів та ускладнень. Абсолютними протипоказами для проведення біопсії печінки є: наявність судинної

мальформації, непрохідність позапечінкових жовчних шляхів, некомпенсовані порушення згортання крові, кістозні зміни печінки, тощо [18]. Ускладненнями при проведенні біопсії печінки є розвиток: гемотораксу, кровотечі в черевну порожнину, пневмотораксу, перитоніту, піддіафрагмального абсцесу, гемобілії, сепсису і септичного шоку, тощо [19]. Отже, біопсія печінки не може бути використана для рутинного великомасштабного скринінгу населення через ряд зазначених протипоказів та ускладнень.

Останнім часом увагу вчених привертає пентраксин-3 – запальний цитокін, який є білком гострої фази запалення, що належить до того ж сімейства гострофазових білків, що і С-реактивний білок [20]. Пентраксин-3 є прототипом гуморальної молекули, що продукується у відповідь на первинні запальні стимули або розпізнавання мікроорганізмів і відіграє роль в регуляції запалення [21]. Повідомлялося, що пентраксин-3 значно пов'язаний з метаболічним синдромом і розвитком ССЗ [22]. Було висловлено припущення, що за допомогою рівня пентраксину-3 в сироватці крові можна диференціювати у пацієнтів простий стеатоз з НАСГ [23]. Також було проведено дослідження, яке позиціонує пентраксин-3 як новий неінвазивний маркер для прогнозування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП [24]. В той же час, були проведені дослідження про можливу роль пентраксину-3 діагностиці ГХ на рівні початкових патогенетичних порушень, пов'язаних з розвитком ЕД [25].

Однак, не було проведено жодного дослідження, що доводить клінічне значення пентраксину-3 у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ. Також залишається невідомою роль даного цитокіну в якості неінвазивного маркера діагностики НАСГ та фіброзу печінки в разі коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ.

Отже, питання коморбідності перебігу НАЖХП та ГХ є надзвичайно актуальним і вимагає наукового обґрунтування діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів, заснованих на вивченні ролі пентраксину-3 та інших факторів імунзапальної активації, ІР та розвитку ЕД.

Таким чином, вивчення та обґрунтування ролі прозапальних біомаркерів для ранньої неінвазивної діагностики НАСГ та фіброзу печінки із подальшим визначенням лікувальної тактики у пацієнтів з НАЖХП та ГХ є одним із основних завдань сучасної гепатології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності» (№ держ. реєстрації 0118U000937), строки виконання: 01.01.2018 р. - 01.12.2021 р. Здобувачкою проведено аналітичний огляд літератури, здійснено патентний пошук. Здобувачка брала участь у відборі хворих, вивченні їх клінічного стану, формуванні груп спостереження, створенні бази даних для статистичної обробки. Здобувачкою проаналізовано отримані результати, зформульовано висновки та практичні рекомендації.

Мета дослідження - удосконалення та підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби на підставі визначення функціонального стану ендотелію, показників системної запальної відповіді та діагностичного значення пентраксину – 3.

Завдання дослідження:

1. Провести набір груп пацієнтів з НАЖХП, ГХ та з їх коморбідним перебігом, вивчити взаємозв'язок даних скарг пацієнта, анамнезу захворювання, загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження;
2. Визначити функціональний стан активності печінки у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ та без неї;
3. Оцінити стан ліпідного обміну та рівень інсулінорезистентності у пацієнтів НАЖХП на тлі ГХ та без неї;

4. Визначити особливості функціонального стану судинного ендотелію та формування ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ та без неї;

5. Визначити рівень маркерів системної запальної відповіді у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ та без неї;

6. Визначити рівень пентраксину-3 сироватки крові у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ та без неї, проаналізувати його взаємозв'язки з досліджуваними показниками та оцінити роль даного біомаркеру в неінвазивній діагностиці стадій НАЖХП;

7. Обґрунтувати ефективну терапевтичну стратегію лікування пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ на підставі включення комбінованої антигіпертензивної терапії з додаванням адеметіоніну;

Об'єкт дослідження: неалкогольна жирова хвороба печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Предмет дослідження: рівень пентраксину-3, С-реактивного білку, ІЛ-6, ІЛ-4, гаптоглобіну, ендотеліальної синтази оксиду азоту, фібриногену, сечової кислоти в сироватці крові, функціональна активність та ультрасонографічні зміни печінки, показники транзиторної еластографії печінки, ендотелій-залежної вазодилатації, показники ліпідного спектру та інсулінорезистентності у пацієнтів з НАЖХП та за умов її коморбідного перебігу з ГХ.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, інструментальні, аналітико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше встановлений зв'язок між рівнем пентраксину-3, СРБ, ІЛ-4, ІЛ-6, гаптоглобіну та прогресуванням метаболічних змін в печінці за умов коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ, що підтверджує залежність прозапальної ферментативної активності печінки від рівнів зазначених цитокінів.

Доповнено наукові дані про те, що у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ спостерігається взаємозв'язок між підвищенням рівня пентраксину-

З в сироватці крові та підвищенням проатерогенних показників ліпідного обміну, а також зі зростанням показників інсулінорезистентності у даної когорти пацієнтів.

Доведено, що зростання рівня пентраксину-3 в плазмі крові асоціюється з погіршенням функціонального стану ендотелію та розвитком ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ.

Вперше встановлений взаємозв'язок між підвищенням рівня пентраксину-3 та рівнями СРБ, ІЛ-6, ІЛ-4, гаптоглобіну в залежності від стадії прогресування НАЖХП у пацієнтів з НАЖХП.

Визначено, що комбінована антигіпертензивна терапія із залученням адеметіоніну призводить до зростання ендотеліальної синтази оксиду азоту та ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії у пацієнтів як і з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, так і без неї, тим самим покращуючи функціональний стан судинної стінки.

Визначено, що застосування адеметіоніну викликає вірогідне зниження пентраксину-3 в плазмі крові та викликає регресію стадій фіброзу печінки, що дозволяє удосконалити схему лікування пацієнтів з НАСГ та фіброзом печінки.

Наукова новизна роботи підтверджена двома патентами України на корисну модель:

1. Патент України на корисну модель № 139018, UA, МПК (2006.01) G 01 N 33/48. Спосіб неінвазивної діагностики фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / О.Я.Бабак, Т.М.Голенко; Харківський національний медичний університет. – у 2019 07026 від 10.12.2019, Бюл. № 23;

2. Патент України на корисну модель № 143506, UA, МПК (2020.01) A61K 31/00, A61P 1/16 (2006.01), A61P 9/12 (2006.01). Спосіб лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою І-ІІ стадії /О.Я.Бабак, І.І. Карпенко, М.О. Візір, А.Д.Башкірова, Т.М. Голенко; Харківський національний медичний університет. – у 2020 02112 від 27.07.2020, Бюл. № 14.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику.

До обстеження пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ разом із клініко-лабораторними дослідженнями згідно з існуючими протоколами доцільно включити визначення рівня пентраксину-3 в плазмі крові та визначення активності НАСТ та ступеню фіброзу печінки за допомогою транзиторної еластографії.

Лабораторний моніторинг рівня пентраксину-3 в плазмі крові, виразності стеатогепатиту та фіброзу печінки у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ необхідно проводити за наявності підвищення рівня печінкових трансаміназ (аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТ) та лужної фосфатази (ЛФ)), з наступним визначенням співвідношення АСТ/АЛТ.

Для зменшення виразності стеатозу печінки, зниження показників інсулінорезистентності, покращення функціонального стану ендотелію судин та зниження активності запальних процесів в печінці з наступними фібротичними змінами, пацієнтам з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ додатково до дієтичних рекомендацій та антигіпертензивних препаратів згідно з сучасними протоколами надання медичної допомоги рекомендоване призначення адеметіоніну в таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день тривалістю до двох місяців.

Результати дослідження Александрової Тетяни Миколаївни впроваджено в клінічну роботу КНП ХОР "Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення", КНП ХОР "Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 25», КНП "Куп'янська центральна міська лікарня", ПП «Лікарня Св. Луки», КНП «Тернопільська університетська лікарня», КНП «Лозівське ТМО», що підтверджено 10 актами впровадження.

Розроблено та впроваджено в практику інформаційний лист МОЗ України про нововведення в сфері охорони здоров'я № 02-2021 «Спосіб лікування пацієнтів з неалкогольною жирною хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою I-II стадії», напрям впровадження – терапія.

Особистий внесок здобувача. Здобувачкою, спільно з науковим керівником д.мед.н., професором Бабаком О.Я., був проведений розширений пошук сучасної літератури за напрямком дослідження, розроблені завдання та дизайн дослідження, проведено набір груп тематичних пацієнтів, забезпечене клінічне обстеження пацієнтів, аналіз лабораторних та інструментальних результатів дослідження. Також здобувачкою була проведена аналітико-статистична обробка отриманих даних, сформульовані основні положення, висновки, практичні рекомендації, підготовка та оформлення наукових статей, тез, патентів, актів впровадження та інформаційних листів про нововведення, які відображають основні наукові результати та положення дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи було представлено на наступних наукових форумах: Gastro Update Europe 2017, Austria, Vienna, 06-08 квітня, 2017; 6th Gastro Update Europe 2019” (Austria, Vienna, 14 - 15 червня 2019 р.); VIII науково-практична конференція «Актуальні питання медицини» (10-12 квітня 2019 р., м. Баку, Азербайджан); науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, присвячена 95-літньому ювілею Харківської медичної академії післядипломної освіти «Медицина XXI століття» (23 листопада 2018 р., м. Харків, Україна); науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», присвяченої Дню науки (22 травня 2020 р., м. Харків, Україна); науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої (15–16 жовтня 2020 р., м. Харків, Україна); науково-практична конференція з міжнародною участю "XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (20 листопада 2020 р., м. Запоріжжя, Україна); науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Young science 2.0» (20 листопада 2020 р., м. Київ, Україна).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт, серед яких 4 наукових статті, 2 з яких у виданнях ЄС, 1 у наукометричних виданнях SCOPUS, 1 у наукових фахових виданнях України. Також опубліковано 9 тез доповідей, 1 з яких у міжнародних виданнях, 10 актів впровадження, 2 патенти на корисну модель та 1 інформаційний лист МОЗ України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 215 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список літератури налічує 322 наукових публікацій, з яких англomовних – 318. Робота ілюстрована 10 таблицями та 43 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні уявлення про механізми розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одним з найпоширеніших прогресуючих захворювань печінки в структурі сучасної гепатології [1, 2, 26]. НАЖХП все частіше визнається серйозною загрозою здоров'я і життя в розвинених країнах з передбачуваною поширеністю від 20% до 40% популяції світу в цілому [27]. Враховуючи результати аналізу реєстру UNOS/OPTN, станом на сьогодні НАЖХП є другою за поширеністю в світі нозологією серед хронічних захворювань печінки, при якій є необхідним проведення трансплантації печінки [28]. За показниками захворюваності, поширеності, причин інвалідазації та смертності, особливо в осіб молодого та середнього віку, НАЖХП станом на сьогодні впевнено займає лідерську позицію в більшості країн світу [29].

НАЖХП в даний час розглядається як одне із захворювань, асоційованих з метаболічними порушеннями, які поєднується з ожирінням та інсулінорезистентністю (ІР) [30, 31]. Наявність НАЖХП, як вважають, пов'язане з підвищенням ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Вченими була висунута гіпотеза, що НАЖХП є не тільки маркером ССЗ, але і може бути залучена в їх патогенез [32-34]. Також були досліджені механізми, які пов'язують НАЖХП і ССЗ, включаючи розвиток окислювального стресу, системного запалення, ІР та гіперліпідемії [35-37]. Також були досліджені механізми, які тісно пов'язують НАЖХП з ожирінням та іншими факторами ризику розвитку метаболічного синдрому (МС) [38]. Існують дані, які розглядають МС як печінковий прояв НАЖХП [39]. Всі показники компонентів МС є значно вищими у пацієнтів з НАЖХП. Такими є: рівень артеріального тиску (АТ), індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), інсулінорезистентність, цукровий діабет (ЦД), рівень сечової кислоти та тригліцеридів (ТГ) [40]. Збільшення числа

випадків НАЖХП відображає паралельне поширення ЦД 2 типу, ожиріння, гіперкалорійної дієти та малорухомого способу життя серед населення в цілому по всьому світі [41].

За даними більш, ніж 729 рандомізованих клінічних досліджень, загальний розмір вибірки яких складав близько 8 515 431 пацієнтів з 22 країн, глобальний рівень поширеності НАЖХП склав близько 25,24% [42]. При цьому найбільш високий рівень поширеності НАЖХП спостерігається в країнах Європи, Близького Сходу та Південної Америки, найнижчий – в країнах Африки [43].

Гістологічно НАЖХП маніфестує із формування стеатозу печінки – накопичення жирових включень не менше, ніж в 5% гепатоцитів та/або підвищення рівня тригліцеридів понад 55 мг/г печінки без ознак гепатоцелюлярного пошкодження [44]. Такі фактори, як прийом висококалорійної їжі в поєднанні зі зниженою фізичною активністю, порушення ліпідного обміну, підвищення вироблення адипоцітокінів вісцеральною жировою тканиною, а також генетична схильність, відіграють провідну роль у патогенезі розвитку стеатозу печінки [45].

Наступною ланкою в патогенезі НАЖХП є подальше прогресування стеатозу з формуванням НАСГ [46]. Смертність пацієнтів тісно пов'язана з наявністю НАСГ [47]. Аналіз даних обстеження 129 пацієнтів з НАЖХП, підтвердженою біопсією, з третього Національного обстеження стану здоров'я і харчування (NHANES III) показав, що смертність пацієнтів з НАСГ була значно вище в порівнянні з групою пацієнтів зі стеатозом печінки [48]. НАСГ характеризується розвитком запалення жирової тканини за рахунок індукції локальної і системної імунної відповіді [49]. Типовими гістологічними особливостями НАСГ є, перш за все, макровезікулярний стеатоз, змішане долькове запалення та гепатоцелюлярне балонування [50]. Професор медичного університету Крістофер Дей (Ньюкасл, Великобританія) запропонував розглядати патогенез НАСГ у вигляді моделі «2-х ударів» [51]. Ця модель передбачає розвиток стеатозу печінки як «перший удар». Було показано, що ступінь накопичення жиру корелює з активацією печінкових зірчастих клітин, тому стеатоз розглядався як самостійний активатор фіброгенезу. Наступний розвиток окиснювального стресу, мітохондріальної дисфункції, вироблення адипокінів,

прозапальних цитокінів і бактеріальних ендотоксинів розглядалися як «другий удар», що призводить до пошкодження гепатоцитів і розвитку запалення [52]. Однак за останні роки гіпотеза «двох ударів», була розширена до моделі з множинними ударами, оскільки подальше прогресування НАСГ може бути викликано декількома додатковими факторами [53].

В розвитку та прогресуванні НАСГ також беруть участь ряд спадкових факторів [54]. Так, генетичними факторами, що сприяють розвитку НАСГ, є поліморфізми в суперсімействі, що містять пататин-подібний фосфоліпазний домен 3 (PNPLA3) та трансмембранний-6 член суперсімейства 2 (TM6SF2) [55]. PNPLA3 кодує адипонутрин, ліпазу, яка регулює метаболізм як тригліцеридів, так і ретиноїдів [56]. Поліморфізм TM6SF2 тісно пов'язаний з розвитком стеатозу печінки, НАСГ, фіброзу та раку печінки [57]. Станом на сьогодні, науковцями вивчається також вплив епігенетичних факторів на схильність до розвитку НАСГ [58]. Дослідження, проведені на гризунах виявили наявність епігенетичного механізму в регуляції фіброгенних клітин печінки, контролюючи трансгендерну схильність до розвитку цирозу печінки [59].

Наступною ланкою прогресування НАЖХП є подальше прогресування НАСГ з формуванням фіброзу печінки (ФП). З'являється все більше даних, що свідчать про прогресування НАСГ до фіброзу у 20–25% випадків НАЖХП у пацієнтів за період 5–10 років, при цьому 30–40% пацієнтів помирають від його ускладнень [60–62]. Деякі дослідження виявили, що на момент первинного огляду пацієнтів з НАСГ у 30–40% хворих діагностується ФП [63]. ФП є динамічним процесом, який характеризується накопиченням позаклітинного матриксу в результаті пошкодження тканини печінки при НАСГ [64]. Центральним фактором розвитку ФП є активація зірчатих клітин печінки (клітини Іто), локалізованих в перисинусоїдальному просторі Діссе, з подальшим їх диференціюванням в проліферативні фіброгенні міофібробласти [65]. Основними механізмами, які беруть участь у активації зірчатих клітин є: аутофагія, порушення ендоплазматичного ретикулула гепатоцитів, оксидативний стрес, порушення метаболізму ретинолу та холестерину, епігенетичні фактори, тощо [66].

Позаклітинні запальні процеси за участі макрофагів, синусоїдних ендотеліальних клітин печінки, Т-кілерів, тромбоцитів мають додатковий вплив на активацію зірчатих клітин [67].

Кінцевою стадією прогресування НАЖХП є розвиток цирозу печінки (ЦП) [68]. Смертність пацієнтів внаслідок розвитку ЦП збільшилась з 1,54% від всіх летальних випадків в 1980 р. до 1,95% в 2010 р. [69], викликаючи більше одного мільйона випадків смерті щорічно [70]. Існує значна кількість факторів, які провокують розвиток та прогресування ЦП у пацієнтів з НАЖХП. Метаболічними факторами прогресування ЦП є метаболічні розлади, які розвиваються у пацієнтів з супутнім перебігом ЦД [71]. У дослідженні Nderitu et al. (2017 р.), в якому взяли участь 509 436 пацієнтів з НАЖХП та ЦД в період з 1985 по 1996 роки, було виявлено, що у 2775 пацієнтів розвинувся ЦП, демонструючи, що високі рівні глюкози крові натще були пов'язані з розвитком ЦП незалежно від наявності ожиріння [72]. Іншими метаболічними факторами, провокуючими розвиток ЦП, є гіперліпідемія, ожиріння та гіпертензія [73]. Генетичні поліморфізми також беруть участь у розвитку ЦП у пацієнтів з НАЖХП [74]. Дані асоціації повногеномних досліджень (GWAS) виявили деякі генетичні варіанти, пов'язані з прогресуванням НАЖХП. Так, серед ідентифікованих локусів, наявність несинонімічного однонуклеотидного поліморфізму (SPN) в пататин-подібному фосфоліпазному домені 3 (PNPLA3) була підтверджена у багатьох груп пацієнтів з НАЖХП [75]. У дослідженні Liu Y.L. et al. (2014 р.), за участі більше 1000 пацієнтів з НАЖХП, було підтверджено, що наявність SPN в TM6SF2 була пов'язана з підвищеним ризиком прогресування фібротичних змін в печінці незалежно від статі, віку, ІМТ та наявності ЦД 2 типу [76]. Іншим фактором прогресування ЦП є анамнестичні особливості метаболізму пацієнтів. Дослідження Bhadoria A.S. et al. (2017 р.) продемонструвало, що 68,8% (779 з 1133) пацієнтів з НАЖХП мають в сімейному анамнезі метаболічні порушення, які створюють підвищений ризик розвитку ЦП в ранньому віці (до 45 років) [77].

Подальше прогресування ЦП у пацієнтів з НАЖХП може призвести до розвитку злоякісного новоутворення печінки – гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК,

або печінково-клітинний рак) [78]. У великому когортному дослідженні Alexander M. et al. (2019 р.), в якому взяли участь 136 703 пацієнтів з НАЖХП, повідомляється, що ризик розвитку ГЦК був значно вищим у досліджуваних пацієнтів в порівнянні з групою контролю (частота діагностики склала 0,3 на 1000 людино-років, довірчий інтервал від 0,26 до 0,6) [79]. Особливої уваги заслуговує той факт, що розвиток ГЦК у хворих на НАСГ можливий навіть при відсутності цирозу печінки [80]. Також численні епідеміологічні та клінічні дослідження продемонстрували, що НАСГ є сприяючим фактором розвитку ГЦК [81-83].

Останнім часом значну увагу науковців привертає дослідження механізмів прогресування НАЖХП у пацієнтів з супутнім перебігом гіпертонічної хвороби (ГХ). ГХ є багатофакторним захворюванням, яке виникає в результаті взаємодії між генетичною схильністю та факторами ризику навколишнього середовища [84]. Сучасні епідеміологічні дані продемонстрували, що біля 49,5% пацієнтів з ГХ мають НАЖХП, а розповсюдженість ГХ є значно вищою у пацієнтів з НАЖХП, ніж в загальній популяції [85]. Слід зазначити, що НАЖХП вважається мультисистемним захворюванням, яке характеризується ураженням інших органів та систем [86]. Встановлено, наявність та стадія прогресування НАЖХП у пацієнтів з супутньою ГХ значно підвищує ризик розвитку ССЗ [7, 87]. Результати зростаючого об'єму досліджень демонструють наявність спільних факторів розвитку НАЖХП та ГХ, таких як: розвиток системного запалення [88, 89], активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [90, 91], активація симпатoadреналової системи (САС) [92, 93], ІР [94, 95], ендотеліальна дисфункція (ЕД) [96, 97], та оксидативний стрес [98, 99].

Розвиток хронічного системного запалення призводить до виснаження та некрозу гепатоцитів, що призводить до розвитку та швидкого прогресування НАЖХП [100]. Це пов'язано з активацією зірчатих клітин печінки, клітин Купфера, моноцитів, макрофагів та дендритних клітин у відповідь на запальні стимули організму (цитоцінів, хемокінів, ліпідних месенжерів та активних форм кисню) та їх впливу на розвиток апоптозу гепатоцитів [101-104]. В свою чергу, апоптоз гепатоцитів викликає порушення молекулярних паттернів, які активують клітини

вродженої імунної системи, тим самим встановлюючи високопатотоксичний прямий цикл запалення та некрозу клітин печінки [105]. В зростаючому об'ємі літератури виділяються фактори, які пов'язують розвиток хронічного системного запалення та ГХ. Одним із таких факторів є С-реактивний білок (СРБ) – білок гострої фази запалення, який запускає активацію системи компліменту, посилення фагоцитозу [106], вивільнення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-1 бета (ІЛ-1 β), фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП- α), внутрішньоклітинні молекули адгезії-1 (ВМА-1), молекули адгезії судинних клітин-1 (МАСК-1), тощо [107, 108]. Результати ряду досліджень продемонстрували, що у пацієнтів з НАЖХП та ГХ спостерігаються достовірно більш високі рівні СРБ [109], ІЛ-6 [110-112], ІЛ-1 β [113, 114], та ФНП- α [115, 116] у порівнянні з нормотензивними пацієнтами. Одним із опосередкованих маркерів системного запалення також є білок гострої фази – гаптоглобін, який виробляється головним чином в печінці [117]. Накопичені дані про функцію даного білка встановили його тісний зв'язок з неінфекційними захворюваннями, в основі яких лежить розвиток хронічного системного запального процесу (ожиріння, ССЗ, артеріальна гіпертензія) [118]. Загальновідомим є факт, що визначення гаптоглобіну входить до панелі біохімічних маркерів визначення ФП «FibroTest» та «Actitest» у пацієнтів з НАЖХП [119]. У дослідженні Chwist A. et al. (2014) повідомлялося, що рівень гаптоглобіну був достовірно вищим в групі пацієнтів з НАЖХП в стадії ФП F2-3 у порівнянні з групою пацієнтів з НАЖХП в стадії ФП F0-1 та з групою контролю [120].

РААС є одним з найбільш важливим гормональним механізмом, який контролює гемодинамічну стабільність шляхом регулювання артеріального тиску (АТ), об'єму рідини, балансу рівня натрію та калію [121]. Таким чином, дисбаланс молекул, задіяних в РААС, сприяє розвитку ГХ [122]. Також активація РААС призводить до прогресування НАЖХП та її стадій. Так, в дослідженні Paschalis P. et al. (2012 р.) повідомляється, що активація РААС бере участь у розвитку ФП у пацієнтів з НАЖХП [123]. В іншому дослідженні Bataler R. (2003 р.) було продемонстровано, що активація РААС грає важливу роль в активації фіброгенезу

у пацієнтів з НАЖХП шляхом синтезу ангіотензину II зірчастими клітинами печінки, що призводить до ремоделювання тканини печінки з наступним формуванням ФП [124].

Одним із ключових чинників, що лежать в основі патогенетичного механізму взаємозв'язку НАЖХП та ГХ є розвиток ІР. Метаболічні наслідки ІР можуть призводити до розвитку НАЖХП, ЦД, артеріальної гіпертензії, гіперурикемії та ЕД [125]. Слід зазначити, що синдром ІР вперше був описаний американським професором-ендокринологом Джеральдом Рівеном (1993 р.) як один з компонентів метаболічного синдрому (МС) або синдрому – Х [126]. Клінічно МС проявляється наявністю щонайменш трьох факторів з наступних: артеріальна гіпертензія, підвищення рівня глюкози крові натще, ожиріння, низький рівень ЛПВЩ та підвищення рівня ТГ [127, 128]. Ці умови підвищують рівень розвитку та ускладнень атеросклерозу, ЦД 2 типу, гострого коронарного синдрому, НАЖХП, артеріальної гупертензії, інсульту, тощо [127, 128]. Патологічна ІР розвивається внаслідок складної взаємодії генотипу та образу життя (відсутність фізичної активності та переїдання) [129, 130]. Також у виникненні ІР важливу роль відіграють адипоцитокіни, які інгібують чутливість клітин до інсуліну, такі як: ФНП- α , ІЛ-6, резистин, ретинол-зв'язуючий білок-4, та інші [131]. У дослідженні Saxen T. (2018 р.) повідомляється, що ГХ є не тільки захворюванням системи кровообігу, її патогенез є надзвичайно складним та багатofакторним, а одним з механізмів, викликаючих розвиток ГХ, є ІР [132]. Наряду з цим, розвиток ІР грає ключову роль у виникненні стеатозу печінки при НАЖХП шляхом активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), розвитку оксидативного стресу (ОС) з наступним розвитком мітохондріальної дисфункції [133]. У відповідь на розвиток ІР та системного запалення, імунні клітини печінки, клітини Купфера, зірчасті клітини печінки та печінкові макрофаги сприяють пргресуванню НАЖХП від стадії стеатозу печінки до розвитку НАСГ [135, 136]. Пул медіаторів запалення, вивільнених зазначеними імунними клітинами, посилює розвиток ІР, таким чином створюючи замкнуте коло, яке призводить до загостренню ІР та прогресуванню фіброгенезу в тканині печінки [137, 138].

Розвиток ЕД також займає важливе місце в патогенетичних механізмах взаємозв'язку НАЖХП та ГХ [139, 140]. В минулому, ендотелій судин вважався лише механічним бар'єром, однак станом на сьогодні відомо, що ендотелій представляє собою тканину, яка синтезує фактори росту, оксид азоту (NO), тромборегуляторні молекули, які беруть участь у відповіді на фізичні, хімічні сигнали, регуляції тону судин, росту клітин, тощо [141]. В нормі, NO, синтезований з ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), відіграє ключову роль в регуляції судинного тону шляхом розслаблення гладеньких м'язів судин з наступною вазодилатацією [142]. ЕД та ІР сприяють зниженню швидкості синтезу NO, викликаючи тим самим порушення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД), підвищення системного судинного опору, та розвитку артеріальної гіпертензії [143]. Повідомлялося, що хронічне системне запалення, спричинене продукцією запальних агентів, таких як СРБ та ІЛ-17, викликають розвиток ЕД, підвищення тону судин та розвиток ГХ [144, 145]. Відомо, що ендотелій судин головним чином складається з синусоїдальних ендотеліальних клітин печінки (СЕКП), які представлені високоспеціалізованими ендотеліальними клітинами на межі розділу між кров'ю та гепатоцитом [146, 147]. В фізіологічних умовах СЕКП є основними регуляторами двонаправленого обміну ліпідів між кров'ю та паренхімою печінки [148]. Розвиток ЕД впливає на морфологічні та функціональні порушення СЕКП, що призводить до розвитку стеатозу печінки – першої стадії НАЖХП [149-151].

Повідомлялося, що ще одним фактором ризику розвитку ССЗ у пацієнтів з НАЖХП та ГХ вчені визнають гіперурикемію - патологічне накопичування в крові сечової кислоти (СК) [152]. Численний ряд проведених досліджень продемонстрували, що більш високі рівні СК, перетворюючись в прооксидантні агенти, сприяють виникненню ОС в клітинах і сприяють розвитку ЕД у пацієнтів з НАЖХП та ГХ [153-155]. Так, дослідження Пенг Лі (Китай, 2016 г.) підтвердило гіпотезу про те, що високі рівні СК викликають ЕД шляхом розвитку апоптозу клітин ендотелія, зниження активності eNOS і гальмування продукції NO [156].

Існує безліч факторів, які на патогенетичному рівні викликають розвиток та прогресування НАЖХП та ГХ. Проте, недостатня кількість наукових даних

стосовно взаємозв'язку між НАЖХП та ГХ спонукають до пошуку нових біомаркерів, які відіграють суттєву роль в розвитку та прогресуванні саме коморбідного перебігу вказаних захворювань.

1.2 Сучасні уявлення про діагностику НАЖХП та її стадій

В структурі загальної захворюваності в економічно розвинених країнах світу НАЖХП займає одну з лідируючих позицій, потіснивши собою гепатити вірусного та алкогольного генезу [1, 2]. Незважаючи на тривалий період вивчення НАЖХП, своєчасна діагностика її стадій залишається недосконалою. В основному, це пов'язано зі встановленням діагнозу НАЖХП за результатами анамнезу, клініко-лабораторного дослідження та їх інтерпритації, і значно рідше на основі вивчення специфічних біомаркерів даної патології.

Загальноприйнятим та найбільш адекватним методом діагностики НАСГ та фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП є пункційна біопсія печінки [16, 17, 157]. Ця процедура дозволяє найбільш досконало оцінити активність НАСГ та стадію фіброзу печінки [158]. Проте в більшості випадків слід звернути увагу на цілий ряд обмежень для проведення пункційної біопсії печінки [159]. Такими обмеженнями є: інвазивність процедури, її коштовність, діагностичні помилки, пов'язані з локальністю зразка, наявність протипоказань, пов'язаний з процедурою ризик ускладнень та смертності, тощо [160-162]. Даний ряд обмежень проведення біопсії печінки не дозволяє використовувати цю процедуру для поточного скринінгу НАСГ та фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП.

Морфологічне дослідження печінки дозволяє безпосередньо оцінити не тільки стадію фіброзу, але також ряд інших показників пошкодження печінки: наявність стеатозу, запалення, накопичення міді, заліза та інші гістологічні зміни [163]. У складних діагностичних випадках гістологічний висновок має вирішальне значення для верифікації діагнозу. Проте біопсія печінки має ряд недоліків, пов'язаних як з технікою забору матеріалу, так і з процесом інтерпретації результатів [164, 165]. Одними із найістотніших недоліків біопсії печінки, що обмежує її застосування, є наявність протипоказань та ризик ускладнень. Абсолютними протипоказаннями для проведення біопсії печінки є: наявність судинної мальформації, непрохідність позапечінкових жовчних шляхів (біліарна обструкція), некомпенсовані порушення згортання крові (тромбоцити $< 50\ 000$ /

мкл, МНО>1,5, АЧТЧ>1,5), кістозні зміни печінки. [166, 167]. Відносними протипоказаннями для проведення біопсії печінки є: наявність напруженого асцити, ожиріння, гемофілія, амілоїдоз печінки, правобічний плеврит або піддіафрагмальний абсцес справа, бактеріальний холангіт [168, 169]. Частими ускладненнями при проведенні біопсії печінки є: біль у правому верхньому квадранті живота, внутрішньопечінкова або субкапсулярна гематома, гіпотензія, пов'язана з вазовагальною реакцією, інтраперітонеальна кровотеча, жовчний перитоніт [170].

Ймовірними ускладненнями при проведенні біопсії печінки є: масивні кровотечі [171], в тому числі в плевральну або черевну порожнину, летальність (внаслідок кровотечі в черевну порожнину), пневмоторакс та підшкірна емфізема, гемобілія (кровотеча в жовчні шляхи), сепсис і септичний шок, пункція сусідніх органів (нирки, підшлункової залози, товстого кишечника, позапечінкових жовчних шляхів або жовчного міхура), перитоніт (у тому числі жовчний), піддіафрагмальний абсцес, внутрішньопечінкова артеріовенозна фістула, інфекція [172]. За даними Національної служби охорони здоров'я Великобританії, зібраними з 1998 по 2005 роки, серед 61 187 пацієнтів, яким була виконана біопсія печінки, загальна смертність від її наслідків склала 2 випадки на 1000 проведених біопсій (95%, довірчий інтервал 1,8 – 2,5) [173].

Також, вірогідними є діагностичні помилки при оцінюванні гістологічної активності та ступеню фіброзу, внаслідок нерівномірного розподілу фіброзної тканини [174]. Так, у дослідженні Federica Vernuccio (2019 р.), дагностична точність біопсії печінки, проведеної серед 389 пацієнтів, склала 89,4%, а частота хибнонегативних результатів склала 6,5% [175].

Інформативність морфологічного опису залежить також від кваліфікації та досвіду патоморфолога. Під час опису біоптатів печінки у пацієнтів з НАХЖП, що була оцінена двічі одним і тим же патоморфологом, сума 2-х незалежних висновків продемонструвала значну різницю результатів оцінювання між першим та другим описом [176].

В сучасній медичній практиці в діагностиці НАЖХП найбільш широко використовується УЗД печінки. УЗД-ознаками стеатозу печінки є підвищення її ехогенності в порівнянні з паренхімою коркового шару нирок, яскравий малюнок з судинним розмиванням, який визначають при глибокому згасанні хвилі, і вогнищевий гіпостеатоз [177]. Безумовними перевагами УЗД печінки є його безпека і відносно низька вартість, що робить можливим проведення повторних досліджень. [178]. Однак, за умов рівня стеатозу печінки $<20\%$ та ІМТ >40 кг/м², чутливість та точність УЗД печінки для верифікації діагнозу НАЖХП є обмеженою [179-181]. Не дивлячись на те, що якість УЗД-діагностики залежить від досвіду та кваліфікації спеціаліста, УЗД дозволяє достовірно діагностувати стеатоз середнього та важкого ступеню, та надає додаткову інформацію про стан гепатобіліарної системи [182].

Високою діагностичною цінністю у діагностиці НАЖХП володіє комп'ютерна томографія (КТ) печінки без контрастування у зв'язку з її доступністю, простотою виконання та точності у візуалізації стеатозу печінки [183]. Поріг ослаблення СТ 40 або 45 HU широко використовується для діагностики помірного та вираженого стеатозу [184]. КТ печінки з контрастуванням є більш складним методом з точки зору кількісного визначення жировідкладення в печінці у зв'язку з накладеним паренхіматозним посиленням КТ-сигналу печінки [185-186]. Тим не менш, КТ печінки з контрастуванням ворітної вени є діагностично цінним методом діагностики помірного та вираженого стеатозу у пацієнтів з НАЖХП [187]. Однак, КТ-дослідження не може виявити початковий ФП. А також, потенційна небезпека іонізуючого випромінювання робить КТ печінки непридатним для тривалого спостереження за пацієнтами з НАЖХП [188].

Ще одним методом візуалізації НАЖХП є проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) печінки [189]. Стандартна МРТ печінки, в тому числі візуалізація з хімічним зсувом хвилі з вхідною та протилежною фазами є діагностично обгрунтованою для діагностики стеатозу печінки в цілому, однак цей метод не надає даних щодо об'єктивної кількісної оцінки жиру в печінці [190]. До недавнього часу, еталонним стандартом неінвазивної візуалізації та кількісної

оцінки печінкового жиру була МР-спектроскопія [191]. Однак, проведення даного методу займає велику кількість часу, та, як і в випадку з біопсією печінки, схильне до помилок інтерпритації даних [192].

Досить ефективним сучасним методом променевої діагностики НАЖХП та її стадій є еластографія [193]. Еластографія має можливість продемонструвати підвищену жорсткість паренхіми печінки в результаті запалення або фібротичних змін в печінці [194]. Одним із видів еластографії є транзиторна еластографія (ТЕ). ТЕ являє собою неінвазивну методику, рекомендовану в якості альтернативного методу морфологічного дослідження печінки, що дозволяє швидко оцінити наявність ФП, в тому числі і в динаміці [195]. Також, ТЕ є методом візуалізації, який дозволяє неінвазивно оцінити стадію ФП у пацієнтів з НАЖХП, особливо у пацієнтів з вираженим фіброзом та ЦП [196]. Однак, основним недоліком ТЕ є ненадійність результатів при високому ІМТ пацієнта та/або значному потовщенню грудної складки [197].

Одним із провідних методів кількісної еластографії печінки стала перехідна еластографія під торговою маркою «FibroScan» [198]. В основі методики лежить визначення фіброзу печінки з розповсюдженням пружних хвиль з 20-30 ультразвукових імпульсів з подальшим обчисленням середнього значення тиску деформації в кілопаскалях (кПа) [199]. Максимальна діагностична точність еластографії досягнута у хворих зі стадією фіброзу печінки F3 і F4 за результатами напівкількісної оцінки фіброзу (гістологічна шкала Metavir). Інформативність методу за стадіями фіброзу печінки: F0-F1 – 88-90%, F2- F3 – 90-94, F4 – 94-98% [200].

Однак процедура не рекомендована пацієнтам зі встановленими кардіостимуляторами та вагітним жінкам через високу акустичну потужність імпульсу. Також даний метод має високу вартість та не дає точної локалізації зони інтересу, так як виконується «наосліп» і має межу глибини 5 см з фіксованим розміром контрольного обсягу 4 см [201]. Істотним обмеженням методу є зниження значущості результатів у пацієнтів з надмірною вагою, а враховуючи, що більшість пацієнтів з НАЖХП мають супутнє, дана обставина є істотним недоліком [202].

Для неінвазивної діагностики НАЖХП також використовуються різні бальні шкали і біомаркери. Одним із таких біомаркерів розрахунку стеатозу печінки є індекс ожиріння печінки (fatty liver index). Повідомлялося, що індекс ожиріння печінки є предиктором ІР та тісно пов'язаний з НАЖХП [203]. Даний біомаркер розраховується за наступною формулою:

$$\text{Індекс ожиріння печінки} = \frac{[e^{0,953 \cdot \log_e(\text{ТГ}) + 0,139 \cdot \text{ІМТ} + 0,718 \cdot \log_e(\text{ГГТ}) + 0,053 \cdot \text{ОТ} - 15,745}]}{[1 + e^{0,953 \cdot \log_e(\text{ТГ}) + 0,139 \cdot \text{ІМТ} + 0,718 \cdot \log_e(\text{ГГТ}) + 0,053 \cdot \text{ОТ} - 15,745}]} * 100,$$

де e — число Ейлера, є основою натурального логарифма, математична константа, ірраціональне і трансцендентне число, яке рівне 2,71828; ТГ – рівень тригліцеридів (ммоль/л), ІМТ – індекс маси тіла (кг/м²), ГГТ – рівень гамма-глутамілтрансферази (МО/л), ОТ – окружність талії (см). Діагноз НАЖХП в стадії стеатозу встановлюється при індексі ожиріння печінки ≥ 60 [204].

Ще однією шкалою для верифікації стеатозу печінки є шкала вмісту жиру при НАЖХП (NAFLD liver fat score). Дана шкала є достовірною прогностичною шкалою прогнозування жировідкладення в печінці (AUROC 0,775–0,786) [205]. Шкала вмісту жиру при НАЖХП розраховується за наступною формулою:

$$\text{Шкала вмісту жиру при НАЖХП} = - 2,89 + 1,18 * \text{МС (так-1, ні-0)} + 0,45 * \text{ЦД 2 типу (так-1, ні-0)} + 0,15 * \text{І} + 0,04 * \text{АСТ} - 0,94 * \text{АСТ/АЛТ},$$

де МС – метаболічний синдром (його наявність - 1 балл, відсутність - 0 балів), ЦД 2 типа – цукровий діабет 2 типа (його наявність - 1 балл, відсутність - 0 балів), І – рівень інсуліну (мкОд/мл), АСТ/АЛТ – відношення рівня АСТ (МО/л) до рівня АЛТ (МО/л). Наявність стеатозу печінки встановлювалося при значеннях шкали вмісту жиру при НАЖХП більше - 0,64 [206].

Також для оцінки стеатозу печінки при НАЖХП є індекс стеатозу печінки (hepatic steatosis index). Повідомлялося, що індекс стеатозу печінки являється опосередкованим маркером стеатозу печінки та МС у пацієнтів з НАЖХП [207]. У дослідженні, проведеному Jun Hyung Kim (2020 р.), чутливість індексу стеатозу печінки склала 90%; специфічність – 74%; відношення правдоподібності – 3,46; позитивна прогностична цінність – 0,64; і негативна прогностична цінність – 0,93 [208]. Індекс стеатозу печінки можна розрахувати за формулою:

Індекс стеатозу печінки = $8 * \text{АЛТ} / \text{АСТ} + \text{ІМТ}$ (+2 бали при ЦД 2 типу; +2 бала у випадку, якщо пацієнт жіночої статі),

де АСТ/АЛТ – співвідношення рівня АСТ (МО/л) до рівня АЛТ (МО/л), ІМТ – індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$) (+2 бала за наявності ЦД 2 типу, +2 бала у випадку, якщо пацієнт жіночої статі).

Результат розрахунку індексу стеатозу печінки в діапазоні 30 – 36 може свідчити про наявність НАЖХП в стадії стеатозу. Відповідно, при значеннях <30 або >36 – НАЖХП не діагностується [209].

За даними літератури, існують також непрямі біохімічні маркери НАЖХП — це молекули, що вивільняються в кров через патологічний процес, що відбувається в печінці та здатні також відображати наявність запалення та його активність. Вони представлені амінотрансферазами АЛТ та АСТ; молекулами, що синтезовані в гепатоцитах печінкою, наприклад: ЛФ, ГГТ, аполіпопротеїн А1, альфа-2-макроглобулін (А2М), ферритин, гаптоглобін; факторами згортання; ЗХ і білірубінном, а також маркерами патологій, які виникають при пошкодженні функції печінки [210-216].

Стандартна панель комплексного дослідження функціонального стану печінки включає в себе вимірювання рівня АСТ, АЛТ, ЛФ, загального білірубину та альбуміну сироватки крові. Амінотрансферази (АЛТ та АСТ) – це ферменти печінки, які беруть участь в переносі аміногруп аспартату та аланіну на кетоглутарову кислоту, і являють собою маркери гепатоцелюлярного пошкодження [217]. Активність АСТ найбільш виражена в тканині в печінки, серцевому м'язі, нирках та мозку [218], в той час як активність АЛТ виражена в основному в тканині печінки, завдяки чому підвищення рівня АЛТ є більш специфічним маркером пошкодження гепатоцитів [219]. Результати численних досліджень продемонстрували, що наявність підвищеного рівня АЛТ пов'язана з підвищеною смертністю пацієнтів із захворюваннями печінки, в тому числі НАЖХП [220]. Також предиктором тяжкості захворювання печінки є співвідношення АСТ та АЛТ, так званий коефіцієнт де Рітіса, значення якого

більше 1 може вказувати на наявність виражених фібротичних змін в печінці або формування ЦП у пацієнтів з НАЖХП [221].

ЛФ є частиною сімейства ферментів металопротеїназ цинку, які каталізують гідроліз складних ефірів фосфорної кислоти в умовах лужної рН [222]. Даний фермент знаходиться в гепатоцитах на каналцевої мембрані, а також в кістковій тканині, плаценті, кишківнику та нирках. Ізольоване підвищення рівня ЛФ може спостерігатись після прийому жирної їжі, при обструкції жовчних протоків, під час вагітності, а також при пошкодженні печінки [223]. У випадку підвищення рівня ЛФ, для підтвердження пошкодження тканини печінки, необхідним є додаткове визначення рівня каналцевого ферменту печінки – ГГТ. Підвищення рівня ЛФ у комплексі з підвищенням рівня ГГТ достовірно вказують на процес пошкодження гепатоцитів, в тому числі при НАЖХП [224]. Слід враховувати також, що ізольоване підвищення рівня ЛФ, особливо у жінок старше 50-ти років, може вказувати на процес порушення синтезу кісткової тканини [225-226].

Загальний білірубін синтезується в результаті фізіологічного розпаду еритроцитів і циркулює в некон'югованій формі. Некон'югований білірубін, за реакцією Ван ден Берга, визначається як непрямий, і складає біля 70% від загального білірубіну сировотки крові [227]. Існують наукові дані, які свідчать, що підвищення рівня загального білірубіну пов'язане з ризиком розвитку ССЗ, ГХ, ЦД 2 та МС [228-230]. Також існують дані, які асоціюють підвищення рівня циркулюючого білірубіна з розвитком НАЖХП та ризиком прогресування НАСГ [231-232].

Аполіпопротеїн А1 – є поліпептидом з 243 амінокислот, який, основним чином, присутній в плазмі крові як компонент ЛПВЩ, та має суперечливе значення в якості маркера НАЖХП та її стадій. [233]. Повідомлялось, що підвищений рівень аполіпопротеїну А1 в сировотці крові достовірно пов'язаний з розвитком НАЖХП, незалежно від наявності МС [234]. Однак, у дослідженні Reza Fadaei (2018 р.), проведеному серед 50-ти пацієнтів з гістологічно підтвердженою НАЖХП, було продемонстровано, що рівні циркулюючого аполіпопротеїну А1 були нижчими в групі пацієнтів з НАЖХП в порівнянні з групою контролю [235].

Гаптоглобін, вперше описаний Полоновскі та Джейлом [236] являє собою тетрацепний глікопротеїн, який в нормі циркулює в плазмі крові в кількості 0,3 – 3 г/л. Гаптоглобін вважається маркером гострого запалення, який синтезується в печінці та імунних клітинах, включаючи нейтрофіли та моноцити [237]. Накопичені дані про функцію даного білка встановили його тісний зв'язок з неінфекційними захворюваннями, в основі яких лежить розвиток хронічного системного запального процесу (ожиріння, ССЗ, артеріальна гіпертензія) [118]. Загальновідомим є факт, що визначення гаптоглобіну входить до панелі біохімічних маркерів визначення ФП «FibroTest» та «Actitest» у пацієнтів з НАЖХП [119]. У дослідженні Chwist A. et al. (2014) повідомлялося, що рівень гаптоглобіну був достовірно вищим в групі пацієнтів з НАЖХП в стадії ФП F2-3 у порівнянні з групою пацієнтів з НАЖХП в стадії ФП F0-1 та з групою контролю [120].

Отже, існує значна кількість інвазивних та неінвазивних методів діагностики НАЖХП. Але застосування вказаних методів представляє собою певні труднощі, пов'язані зі складністю їх проведення, значним ризиком ускладнень, високою вірогідністю суб'єктивності та помилкових суджень в інтерпретації результатів, низької комплаєнтності пацієнтів, неможливістю використання в динаміці і високою вартістю досліджень.

Також необхідно зазначити, що станом на сьогодні, кількість досліджень щодо діагностичної тактики у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ є незначним, а питання неінвазивної діагностики НАЖХП та її стадій, у пацієнтів з супутньою ГХ, залишається відкритим. Одже, майбутнє діагностичної гепатології полягає у використанні неінвазивних методів діагностики НАЖХП на тлі ГХ із застосуванням специфічних сироваткових біомаркерів з можливістю ранньої неінвазивної діагностики НАЖХП та диференціювання стеатозу, НАСГ та фіброзу печінки.

1.3 Роль пентраксину-3 в ранній неінвазивній діагностиці неалкогольного стеатогепатиту та фіброзу печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби

Останнім часом увагу вчених привертає біомаркер системної запальної відповіді пентраксин-3 — запальний цитокін, який, за даними численних досліджень, має значний потенціал в діагностиці НАСГ [238]. Пентраксин-3 є білком гострої фази запалення та належить до тієї ж родини гострофазових білків, що і С-реактивний белок. Пентраксин-3 є членом суперсімейства пентраксинів, що характеризується циклічною мультімерною структурою [239]. Пентраксин-3 швидко продукується і вивільняється декількома типами клітин, зокрема, мононуклеарними фагоцитами, дендритними клітинами, фібробластами, гепатоцитами і судинними ендотеліальними клітинами у відповідь на первинні запальні сигнали [240].

Даний біомаркер поводиться як білок гострої фази, так як його рівні в крові, низькі в нормальних умовах (близько 25 нг/мл у мишей, <2 нг/мл у людей), швидко зростають (набувають піку через 6-8 год після індукції) і різко досягають високих значень (200-800 нг/мл) під час ендотоксичного шоку, сепсису та інших запальних і інфекційних станів, що корелює з тяжкістю захворювання сигнали [241]. У цих умовах пентраксин-3 є швидким маркером первинної локальної активації запалення. Також експресія пентраксину-3 індукується запальними цитокінами у відповідь на запальні стимули в декількох мезенхімальних і епітеліальних клітинних типах, особливо в ендотеліальних клітинах і мононуклеарних фагоцитах. Він також грає роль в ангиогенезі і ремоделюванні тканин. Крім того, пентраксин-3 продукується печінкою у відповідь на запальні медіатори і являє собою системну відповідь на місцеве запалення [242].

Механізмом розвитку системної запальної відповіді є наступний каскад реакцій: запальні цитокіни, toll-подібні рецептори (класс клітинних рецепторів, які розпізнають консервативні структури мікроорганізмів та активують клітинну імунну відповідь), мікроорганізми і мікробні фрагменти стимулюють секрецію

пентраксину-3 поліморфноядерними нейтрофілами, макрофагами і дендритними клітинами [243].

Секреція пентраксину-3 за допомогою нейтрофілів відбувається швидко і дає негайну захисну відповідь. Фактично, нейтрофіли мають цитозольні гранули, що містять накопичений, готовий до випуску, пул пентраксину-3 [244]. Макрофаги і дендритні клітини є іншими ефекторами, які синтезують пентраксин-3. Цей вид синтезованого пентраксину-3 відповідає за більш повільне його вироблення на дію інфекційних агентів, які можуть зберігатися навіть через кілька днів. Синтезований пентраксин-3 регулює запальні реакції, діючи через кілька механізмів. Перший механізм, за допомогою вивільнення пентраксину-3 нейтрофілами, підвищує рівень нейтрофільних позаклітинних фібрилярних компонентів, де деякі ядерні компоненти, такі як ДНК і гістони, зв'язуються з різними бактерицидними білками, такими як азуроцідін-1 і мієло-пероксидаза.

Після зв'язування з бактерицидними білками пентраксин-3 інактивує і знищує інфекційні агенти [245]. Що стосується другого механізму, регуляція запальних реакцій полягає в наступному: пентраксин-3, що вивільнюється у позаклітинному просторі, зв'язується з конкретними мікробними лігандами і активує комплементарний каскад за допомогою взаємодії з C1q-частинками (класичний шлях) або фіколінами і манозо-зв'язуючими лектинами (лектин-опосередкований шлях) [246].

Активация комплементу, індукована пентраксином-3, підсилює запальну реакцію. Нарешті, третім механізмом є опсонізація мікроорганізмів позаклітинним пентраксином-3 за рахунок зв'язування останнього з певними молекулами на поверхні фагоцитарної клітини. Така різноманітність механізмів системної запальної відповіді зумовлена синтезом пентраксину-3 в різних типах клітин, включаючи судинні ендотеліальні клітини, фібробласти, гепатоцити, моноцити, макрофаги і дендритні клітини [247].

Йонеда М. і співавтори (2008 р.) досліджували клінічну цінність рівня плазмового пентраксину-3 для прогнозування НАСГ. Пентраксин-3 вимірювали у 70 пацієнтів з гістологічно підтвердженою НАЖХП. Результати дослідження

показали, що рівень пентраксину-3 в плазмі крові був значно вище у випадках НАСГ, ніж у випадках стеатозу печінки ($p=0,002$) і контрольних суб'єктів ($p=0,045$). Дане дослідження демонструє значне підвищення рівня пентраксину-3 в плазмі крові пацієнтів з НАСГ в порівнянні з групою пацієнтів зі стеатозом печінки і контрольною групою. Також отримані результати свідчать про те, що рівень пентраксину-3 в плазмі крові використовується як маркер тяжкості фіброзу печінки при НАСГ [248].

З метою можливості прогнозування фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП, в подальшому були проведені численні дослідження, які позиціонували пентраксин-3 як новий неінвазивний маркер прогнозування фіброзу. Також було опубліковане дослідження Voga S.I. і Koksai A.R. (2015 р.), яке продемонструвало значно вищий рівень пентраксину-3 у пацієнтів з гістологічно підтвердженим НАСГ у порівнянні з групою пацієнтів зі стеатозом печінки. Було виявлено, що плазмовий пентраксин-3 може бути багатообіцяючим біомаркером для діагностики НАСГ [249].

Kadir Ozturk спільно зі співавторами (2016 р.) досліджували роль пентраксину-3 в неінвазивній діагностиці НАСГ у пацієнтів з НАЖХП. У дослідження були включені 54 пацієнта з гістологічно підтвердженим НАСГ. Рівень пентраксину-3 у пацієнтів з НАСГ був вище, ніж у пацієнтів із стеатозом печінки та контрольною групи ($p = 0,032$ і $p = 0,028$ відповідно). Підвищений рівень пентраксину-3 в плазмі крові був пов'язаний з наявністю НАСГ у пацієнтів з НАЖХП, незалежно від компонентів метаболічного синдрому. Це дослідження продемонструвало тісний зв'язок між підвищенням рівня пентраксину-3 та розвитком НАСГ [250].

У дослідженні Hamza R.T., Elfaramawy A.A. (Швейцарія, 2016 р.) повідомлялося, що неінвазивний моніторинг рівня сироваткового пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП може бути використаний в якості надійного інструменту для диференціації НАСГ від стеатозу печінки [251].

Також повідомлялось, що підвищений рівень пентраксину-3 в сироватці крові достовірно пов'язаний з розвитком та прогресуванням ЕД та ССЗ [252]. Результати ряду досліджень продемонстрували зв'язок пентраксину-3 з розвитком ЕД та ідентифікували патогенетичні шляхи впливу пентраксину-3 на розвиток ЕД. Так, в

дослідженні Alexandru Zlibut (2019 р.) повідомляється, що в ендотеліальних клітинах пентраксин-3 знижує синтез NO, пригнічує проліферацію ендотеліальних клітин, та впливає на порушення їх функції [253]. Окрім того, слід зазначити, що рівень пентраксину-3 достовірно пов'язаний з розвитком нефропатії, ретинопатії та ГХ [254].

Таким чином, результати численних досліджень демонструють значне підвищення рівня пентраксину-3 у пацієнтів з НАСГ, діагноз яких був встановлений за результатами біопсії печінки, золотому стандарті діагностики НАЖХП та її стадій. Було встановлено, що підвищення рівня пентраксину-3 в плазмі крові пов'язано з наявністю фіброзу у пацієнтів з НАЖХП, незалежно від компонентів МС.

Також проведені дослідження позиціонують пентраксин-3 не тільки як потужний маркер для диференціації НАСГ від стеатозу печінки, але і як клінічний інструмент для визначення стадії фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП.

Проте, питання використання пентраксину-3 в якості неінвазивної діагностики стадій НАЖХП у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ залишається відкритим та вельми актуальним. Неінвазивний моніторинг рівня пентраксину-3 в плазмі крові у таких пацієнтів може бути надійним перспективним біомаркером для первинної діагностики, великомасштабного скринінгу, а також для визначення тяжкості НАСГ та ФП у пацієнтів з НАЖХП.

1.4 Огляд сучасних методів лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки, гіпертонічною хворобою та з їх коморбідним перебігом

Згідно з епідеміологічними даними, розвиток НАЖХП тісно пов'язаний з нездоровим образом життя, а саме: вживанням висококалорійної їжі, зниженням фізичної активності та порушенням режиму праці/відпочинку [255]. Саме тому, розпочинати лікування пацієнтів з НАЖХП слід з проведення бесіди та надання рекомендацій пацієнту щодо модифікації образу життя.

Результати мета-аналізу восьми рандомізованих досліджень серед пацієнтів з НАЖХП продемонстрували, що загальна втрата ваги пацієнтів на 7% була пов'язана зі зменшенням активності НАСГ у досліджуваних пацієнтів [256]. Ці результати були підтверджені у дослідженні Vilar-Gomes (2015 р.), в якому взяли участь 261 пацієнт з НАЖХП, підтверженою біопсією печінки. У даному дослідженні було продемонстровано, що втрата ваги на 10% була достовірно пов'язана зі зменшенням виразності запальних процесів в печінці, а також зниженням активності портального запалення та фібротичних змін в печінці. Слід також зазначити, що навіть 5%-ва втрата ваги впливала на зменшення фібротичних змін печінки у 94% пацієнтів з НАЖХП [257]. Також повідомлялося, що дотримання дієти з обмеженою кількістю калорій протягом тривалого часу, впливає на зменшення кількості жиру в печінці, проявів ІР та ризику виникнення атеросклерозу та ССЗ у пацієнтів з НАЖХП, незалежно від її стадії [258-259]. Було встановлено, що зменшення споживання калорій щонайменше на 30% в день (або на 750-1000 ккал/день) призводить до зменшення проявів ІР та зниження активності НАСГ у пацієнтів з НАЖХП [260-261].

Також, одним із важливих методів лікування пацієнтів з НАЖХП є надання рекомендацій щодо підвищення фізичної активності. У дослідженні Church T. (2006 р.) повідомлялося, що мінімальна фізична активність була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку МС та НАЖХП [262]. Існують дані, які свідчать про те, що пацієнти з НАЖХП, фізична активність яких займає більше 150 хвилин/тиждень, мають достовірно нижчі рівні АЛТ та АСТ у порівнянні з

пацієнтами з малорухомих образом життя [263]. Ці дані були підтверджені у дослідженні Sung K. (2016 р.), яке демонструє, що частота помірних фізичних навантажень (їзда на велосипеді в рівномірному темпі, гра в теніс біля 10 хв., тощо) щонайменше 5 разів на тиждень, пов'язана зі зменшенням ризику розвитку НАЖХП та покращенням загального стану пацієнтів з уже наявною НАЖХП [264].

У дослідженні Kurklinsky A. (2011 р.) повідомляється, що призначення комбінованої програми дієтичного харчування та регулярних аеробних вправ пацієнтам з НАЖХП призводить до зменшення кількості жиру в печінці та/або зниження рівнів АЛТ, АСТ за 6 місяців спостереження [265]. Результати дослідження Vilar-Gomes (2015 р.) також повідомляють, що призначення комбінації дієтичного харчування (750 ккал/день) та фізичних навантажень (ходьба до 200 хв/тиждень) призводило до покращення гістопатологічної картини у пацієнтів з НАЖХП, а саме: зниження активності запалення, балонування гепатоцитів та фібротичних змін тканини печінки [257].

Згідно з рекомендаціями МОЗ України «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит», Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL, 2016 р.) та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD, 2018 р.), пацієнтам з НАЖХП в стадії НАСГ, в разі ризику його прогресування до ФП, а також пацієнтам >50 років, з супутнім перебігом ГХ, ЦД 2 типу або МС, додатково до модифікації образу життя необхідним є призначення медикаментозної терапії [9, 266, 267].

У випадку розвитку ІР у пацієнтів з НАЖХП, необхідним є призначення сенсibiliзаторів інсуліну, таких як: метформін, тіазолідиндіони [268, 269].

Існує ряд досліджень, в яких вивчався вплив метформіну на рівень амінотрансфераз та гістологічні зміни у пацієнтів з НАЖХП. [270-272]. Вплив метформіну на зниження кількості жировідкладення в печінці є незначним у зв'язку тим, що метформін практично не має впливу на рівень адипонектину [273]. Однак, результати деяких досліджень повідомляють про позитивний вплив метформіну на зниження ризику розвитку ГЦК у пацієнтів з НАЖХП [274].

Тіазолідиндіони є лігандами активованого фактора ядерної транскрипції γ (PRAR), які впливають на рівень глюкози, метаболізм ліпідів та розвиток запалення [269]. Тіазолідиндіони (піоглітазон, розиглітазон) підвищують чутливість клітин до інсуліну шляхом впливу на жирову тканину та печінку, де вони підвищують утилізацію глюкози та зниження її синтезу [275]. Результати дослідження з розиглітазоном демонструють його участь у регресі стеатогепатозу у пацієнтів з НАЖХП, однак було визначено, що на регрес НАСГ та ФП розиглітазон не впливає [276-277].

Значну увагу науковців привертає визначення ролі агоністів глюкагонподібного пептиду-1 в якості терапевтичного засобу для лікування пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ЦД 2 типу [278-281]. Результати застосування ліраглутиду, у дослідженні Armstrong M. (2016 р.), проведеного серед 52 пацієнтів з НАЖХП в стадії НАСГ, продемонстрували участь даного препарату у зниженні активності НАСГ та зменшенні ступеню ФП [279].

Одним із препаратів, який має вплив на регрес стеатозу та ГАСГ у пацієнтів з НАЖХП, є вітамін Е [282]. Більшість досліджень щодо визначення ролі вітаміну Е у регресі стадій НАЖХП були відносно слабкими та не мали надійної достовірності у зв'язку з різними критеріями вступу пацієнтів до дослідження та призначенням різних доз даного препарату, що може впливати на його біодоступність [283-285]. Однак, попри вказані обмеження, необхідно зазначити, що використання вітаміну Е асоціюється зі зменшенням рівня амінотрансфераз, регресом стеатозу та зниженням активності НАСГ у пацієнтів з НАЖХП [286]. Слід зазначити, що питання щодо довготривалого застосування вітаміну Е у пацієнтів з НАЖХП є неоднозначним, у зв'язку з його впливом на рівень загальної смертності, та потребує подальших досліджень [287].

Існують дані щодо використання урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у пацієнтів з НАЖХП [288]. Результати ряду досліджень повідомляють про вплив УДХК на зниження рівня амінотрансфераз та регрес стеатозу печінки у пацієнтів з НАЖХП в стадії стеатозу печінки [289-291]. Також є дані, що вказують на відсутність впливу УДХК на регрес НАСГ та ФП [292-293].

Результати деяких досліджень демонструють, що застосування омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) має позитивний вплив на регрес стеатозу у пацієнтів з НАЖХП [294]. Однак, існують дослідження, результати яких повідомляють, що застосування ПНЖК не має впливу на регрес стадій НАЖХП [295-296]. Результати дослідження Scorletti E. (2014 р.) також демонструють, що призначення ПНЖК не має переконливої терапевтичної користі в якості лікування пацієнтів з НАЖХП [297].

Основне завдання сучасної гепатології полягає в пошуку ефективної терапевтичної стратегії для контролю процесу фіброгенеза і регресії гепатоцелюлярного пошкодження, враховуючи, що фіброгенез має оборотний характер [298].

Одним з таких препаратів є адеметіонін. Результати численних клінічних досліджень демонструють його ефективність в лікуванні ряду хронічних захворювань печінки [299-300]. Адеметіонін (S-аденозилметионин, SAdMe) є універсальним біологічним кофактором, який необхідний для більшості реакцій метилювання нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, гістонів, біогенних амінів і білків [301]. SAdMe в організмі людини синтезується з L- метіоніну за допомогою двоступеневої реакції перенесення аденозильної частини АТФ, каталізатором якої являється печінковий фермент метіонін-аденозилтрансфераза (MAT) [302].

В гепатоциті адеметіонін утворюється в результаті взаємодії між метіоніном і аденозинтрифосфатом під дією ферменту метіонін-аденозилтрансферази (MAT), в той час як його розпад каталізується ферментом гліцин-N-метилтрансфераза (GNMT). MAT складається з 2 субодиниць: $\alpha 1$ і $\alpha 2$, кодованих ділянками гена MAT1A і MAT2A відповідно. MAT1A експресується переважно в гепатоцитах, в той час як MAT2A широко поширена і були отримані дані про її ролі в розвитку МЦД [303]. Слід підкреслити, що до 85% всіх реакцій трансметилювання доводиться на печінку, де адеметіонін виступає донатором метильної групи для гормонів, нейротрансмітерів, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів та інших біологічно активних речовин [304].

Встановлено, що здорова печінка людини, в основному за рахунок активності МАТ, може синтезувати до 8 грам SАМе на добу. Печінка також є і основним органом, який споживає це з'єднання. Так, до 85% всіх реакцій метилювання, в яких бере участь SАМе, протікають саме в печінці, і саме в цьому органі метаболізується до 45% споживаного метіоніну [305]. SАМе є важливою метаболічно плейотропною молекулою, яка бере участь в багатьох клітинних реакціях і впливає на численні клітинні функції. Біохімічно, він бере участь в трьох типах реакцій: трансметилювання, транссульфурація і амінопропілірування [306]. Численні дослідження повідомляють, що порушення метаболізму метіоніну, що приводить до дефіциту SАМе, спостерігається у пацієнтів з НАЖХП в стадії фіброзу та цирозу печінки, а також у пацієнтів з гепатоцелюлярної карциномою (ГЦК) [307].

Дефіцит адеметіоніна виявлений при всіх хронічних захворюваннях печінки, в тому числі при НАЖХП, при якій він може брати участь в якості попередника для глутатіону і донора метильних груп при синтезі фосфатидилхоліну, який необхідний для експорту ТГ з гепатоцита [308]. Порушення метаболізму адеметіоніна і його дефіцит обґрунтовує доцільність екзогенної компенсації його дефіциту [307].

У ряді досліджень застосування адеметіоніна у пацієнтів з НАСГ продемонстровано значне підвищення рівня глутатіону після лікування адеметіоніном за рахунок збільшення вмісту відновленого глутатіону в мітосомах печінки і пригнічення перекисного окислення ліпідів [309].

Відомо, що глутатіон є одним з основних компонентів антиоксидантної системи, що є протективним фактором при розвитку стеатогепатиту і фіброгенеза печінки [310]. В іншому дослідженні показано, що застосування адеметіоніна у пацієнтів з НАСГ і ожирінням при дотриманні дієтичних рекомендацій сприяло зменшенню активності печінкових трансаміназ, поліпшенню ультрасонографічної картини печінки і нівелювання проявів астенії і депресії [311].

Дані цілого ряду клінічних досліджень щодо застосування адеметіоніна при хронічних захворюваннях печінки дозволяють припустити його ефективність при НАСГ, в тому числі в стадії фіброгенеза печінки. Так, аналіз результатів

рандомізованого клінічного дослідження Тао Guo і співавт. (Китай, 2015 г.) продемонстрував, що даний препарат ефективно покращує функцію печінки і може бути основою терапії при її патології [312].

Таким чином, огляд світових літературних даних щодо лікування пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ свідчить про недостатню обізнаність світової медичної спільноти в механізмах, за допомогою яких НАЖХП сприяє розвитку ССЗ, в тому числі ГХ.

Також недостатньо вивченими залишаються механізми медикаментозної корекції зазначеної коморбідної патології. Отже, пошук ефективних схем лікування пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ являє собою актуальну проблему сучасної внутрішньої медицини.

За матеріалами розділу 1 було опубліковано:

1. Голенко Т.М., Бабак О.Я. Роль пентраксину-3 та нових неінвазивних методів у діагностиці неалкогольного стеатогепатиту / О. Я. Бабак, Т. М. Голенко // Сучасна гастроентерологія. – 2018. – №. 4 (102). – С. 124-128. *(Здобувач здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстеженого контингенту пацієнтів

Дисертаційна робота виконана на базі КНП «Лозівське територіальне медичне об'єднання», стаціонар №1, в межах НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності» (№ держ. реєстрації 0118U000937), строки виконання: 01.01.2018 р.-01.12.2021 р. Для виконання лабораторних та інструментальних методів дослідження співпрацювали з ЦНДЛ ХНМУ МОЗ України.

Усім пацієнтам було виконано збір анамнезу захворювання та життя, скарг, опитування щодо вживання алкоголю за допомогою опитувальника настанови керівної групи лікарів Великої Британії щодо безпечного вживання алкоголю (UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines). Всім пацієнтам було проведено визначення антропометричних даних (вага, зріст, ІМТ, ОТ, ОС, відношення ОТ/ОС), вимірювання САТ, ДАТ, дослідження біохімічних показників функціонального стану печінки (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ), дослідження показників ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА), дослідження показників інсулінорезистентності (глюкоза натще, інсулін, індекс НОМА-IR), визначення показників ендотеліальної дисфункції (ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS), сечова кислота (СК), фібриноген, ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії (ЕЗВД ПА)), дослідження показників системної запальної відповіді (С-реактивний білок (СРБ), ІЛ-6, ІЛ-4, гаптоглобін), визначення рівня пентраксину-3 в плазмі крові за допомогою імуноферментного методу.

Обстежений контингент пацієнтів склав 102 пацієнтів, які були розподілені на наступні групи (рис.2.1.1):

- основна група – 40 пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ;
- група порівняння – 42 пацієнти з ізольованим перебігом НАЖХП;
- група контролю – 20 відносно здорових осіб.

Дослідження було виконане з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагноз ГХ був встановлений за наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» та критеріями європейських (ESH/ESC) клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії, 2013 року. Ступінь та стадія ГХ були визначені на підставі настанови Європейського товариства кардіологів з клінічної практики ведення пацієнтів з ГХ 2018 р. (ESC/ESH Clinical Practice Guidelines, 2018).

Діагноз НАЖХП в стадії стеатозу був встановлений на підставі ультразвукового методу дослідження печінки, критеріїв Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL, 2016 р.), Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD, 2018 р.). Також для верифікації стеатозу печінки були використані такі біомаркери, як розрахунок індексу ожиріння печінки (fatty liver index), шкала вмісту жиру при НАЖХП (NAFLD liver fat score), та індекс стеатозу печінки (hepatic steatosis index).

Діагноз НАЖХП в стадії НАСГ визначали на підставі Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 06 листопада 2014 року № 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит», Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL, 2016 р.), Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD, 2018 р.), визначення активності ферментів печінки (АСТ, АЛТ, співвідношення

АСТ/АЛТ, ГГТ, ЛФ), а також визначення рівнів ІЛ-6, ІЛ-4, СРБ. Також для верифікації НАСГ була використана GULAB-шкала, що базується на результатах УЗД печінки, показниках ліпідного спектра, рівня АЛТ, визначення ІМТ, а також врахування статі пацієнта.

Всім пацієнтам були надані рекомендації щодо корекції режиму харчування, калорійності раціону, систематичних фізичних навантажень та відпочинку. З метою оцінки впливу запропонованого лікування, пацієнтам з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ I стадії був призначений адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день та периндоприл в дозі 10 мг/добу. Пацієнтам з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ II стадії був призначений адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день та комбінація антигіпертензивних препаратів: периндоприл (у вигляді периндоприлу тозилату) в дозі 10 мг/добу та індапамід в дозі 2,5 мг/добу. Пацієнти з ізольованим перебігом НАЖХП отримували адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день. Тривалість лікування адеметіоніном складала 2 місяці.

Критеріями виключення з дослідження були: серологічно підтверджені інфекційні захворювання печінки (включаючи вірусні гепатити В і С), первинний біліарний цироз печінки, склерозуючий холангіт, застосування гепатотоксичних препаратів, та препаратів, які можуть підвищувати рівень пентраксину-3 в крові (аміодарон, дилтіазем, тамоксифен, глюкокортикоїди, статини) [312-313] не менше, ніж за 6 міс. до початку дослідження, вживання алкоголю більше 3-4 алкогольних юнітів в день для чоловіків та 1-2 алкогольних юнітів в день для жінок [9], наявність ознак печінкової недостатності, таких як: асцит, печінкова енцефалопатія, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу та інші. Також в дослідження не включалися пацієнти з хронічними запальними захворюваннями, цукровим діабетом, ожирінням, хронічною серцевою недостатністю, аутоімунними ревматологічними захворюваннями, захворюваннями щитоподібної залози,

онкологічними захворюваннями, нирковою недостатністю, вагітні жінки, а також пацієнти віком понад 55 років.

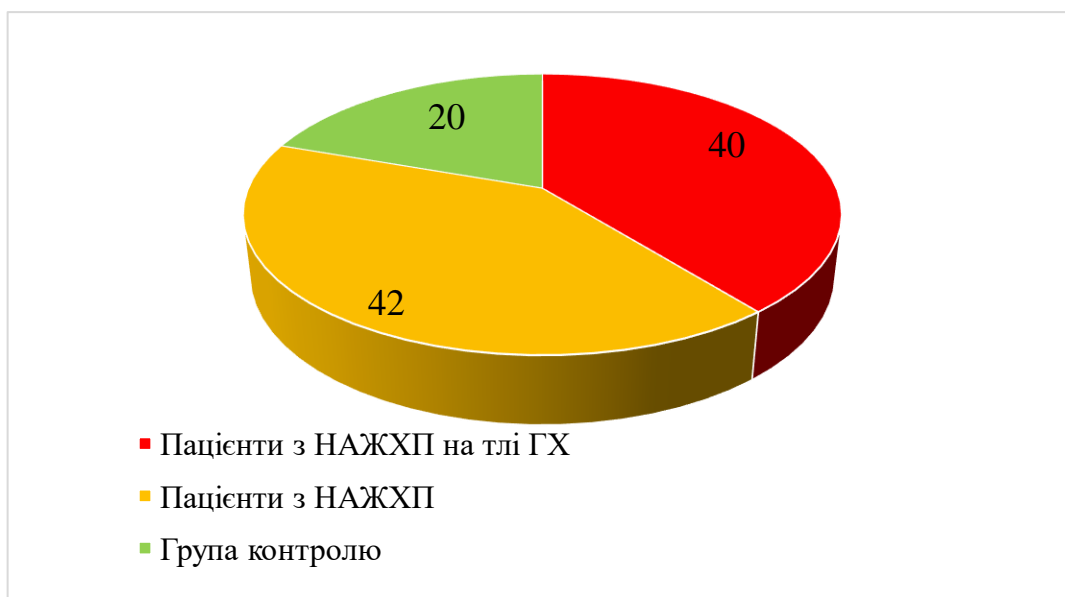


Рис 2.1.1. Розподіл пацієнтів на групи

Для більш детального вивчення перебігу досліджуваних патологій, групи пацієнтів були розподілена на підгрупи:

Основна група була розподілена розподілена на 2 підгрупи* (рис.2.1.2):

- Підгрупа 1 А (9 пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії);
- Підгрупа 1 В (21 пацієнт з НАЖХП та ГХ II стадії);

*Пацієнти з ГХ III стадії не були залучені до дослідження.

Група порівняння була розподілена була розподілена на 4 підгрупи* (рис.2.1.3):

- Підгрупа 2 А (10 пацієнтів із стеатозом печінки);
- Підгрупа 2 В (10 пацієнтів з НАСГ);
- Підгрупа 2 С (10 пацієнтів з фіброзом печінки F 0-1);
- Підгрупа 2 D (11 пацієнтів з фіброзом печінки F 1-2);

*Стадії фіброзу F3 та F4 у пацієнтів, залучених до дослідження, виявлені не були.

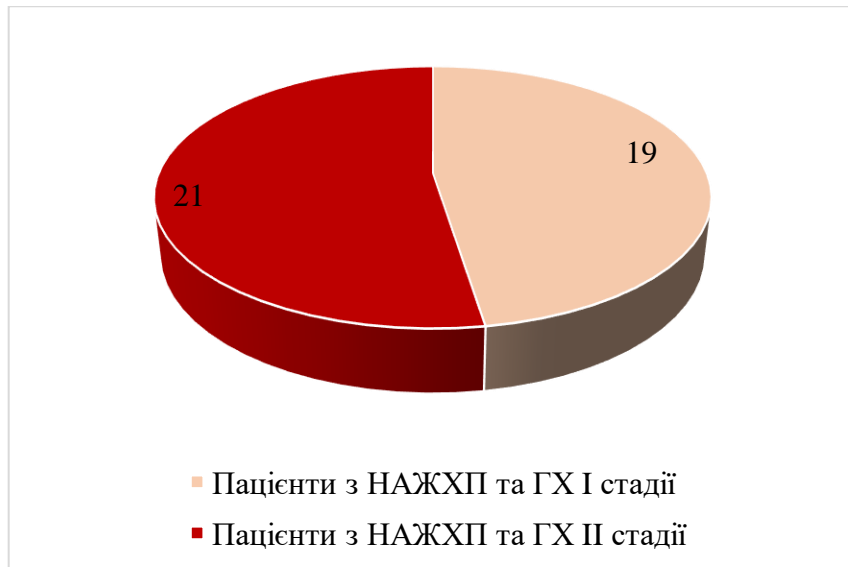


Рис 2.1.2. Розподілення основної групи пацієнтів на підгрупи

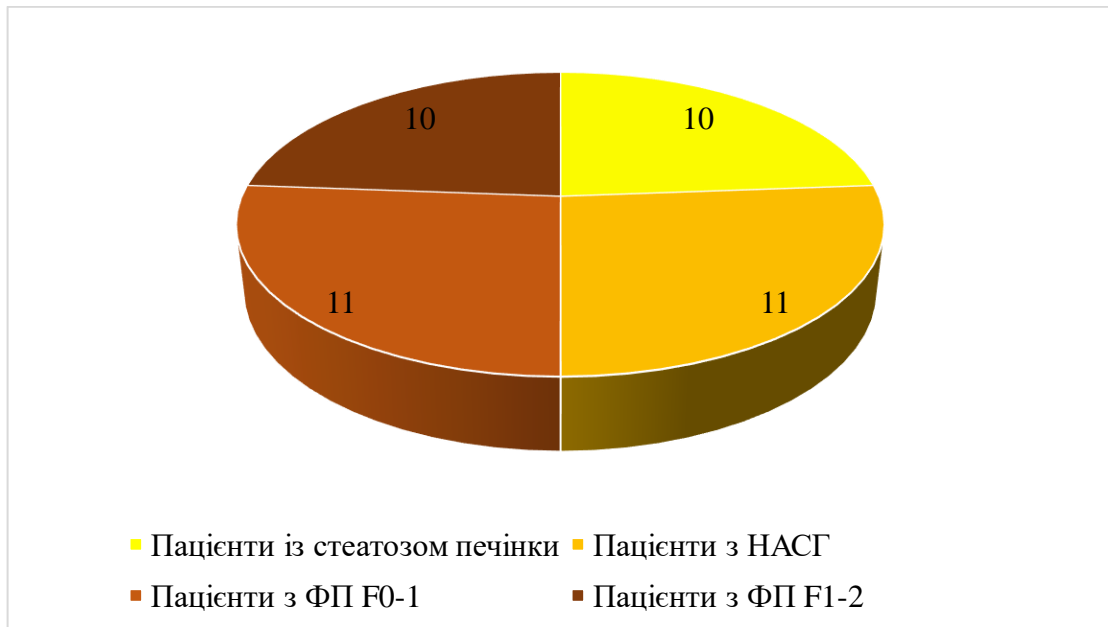


Рис 2.1.3. Розподілення групи порівняння на підгрупи

Середній вік всіх обстежених пацієнтів склав $(46,23 \pm 9,3)$ років. Всі пацієнти були розподілені за віком згідно з класифікацією вікових періодів життя людини за ВООЗ. Так, основну кількість обстежених склали пацієнти середнього віку (46-65 років) – 55 осіб (67%). Кількість обстежених, які увійшли до групи молодого віку (25-45 років) склала 27 осіб (33%). Серед усіх пацієнтів, залучених у дослідження, кількість чоловіків склала 55% ($n=45$), жінок – 45% ($n=37$). Вікові розбіжності між групами обстежених пацієнтів виявилися невіргодними ($p>0,5$).

Середній вік пацієнтів основної групи склав $(49,36 \pm 8,5)$ років, кількість чоловіків склала 45% ($n=18$), жінок – 55% ($n=22$). Середня тривалість перебігу ГХ у пацієнтів основної групи склала $(8,5 \pm 1,2)$ років, НАЖХП – $(7,2 \pm 3,5)$ років.

Середній вік пацієнтів групи порівняння склав $(43,56 \pm 6,3)$ років, кількість чоловіків склала 45% ($n=19$), жінок – 55% ($n=23$). Середня тривалість перебігу НАЖХП у пацієнтів групи порівняння склала $(5,7 \pm 2,4)$ років.

Основними скаргами пацієнтів основної групи (рис.2.1.4) при надходженні до стаціонару були: підвищена втомлюваність (у 55% пацієнтів), головний біль (34%), відчуття серцебиття (23%), загальна слабкість (65%), ниючий біль в правому підребер'ї (28%), зниження апетиту (31%), порушення сну (29%).

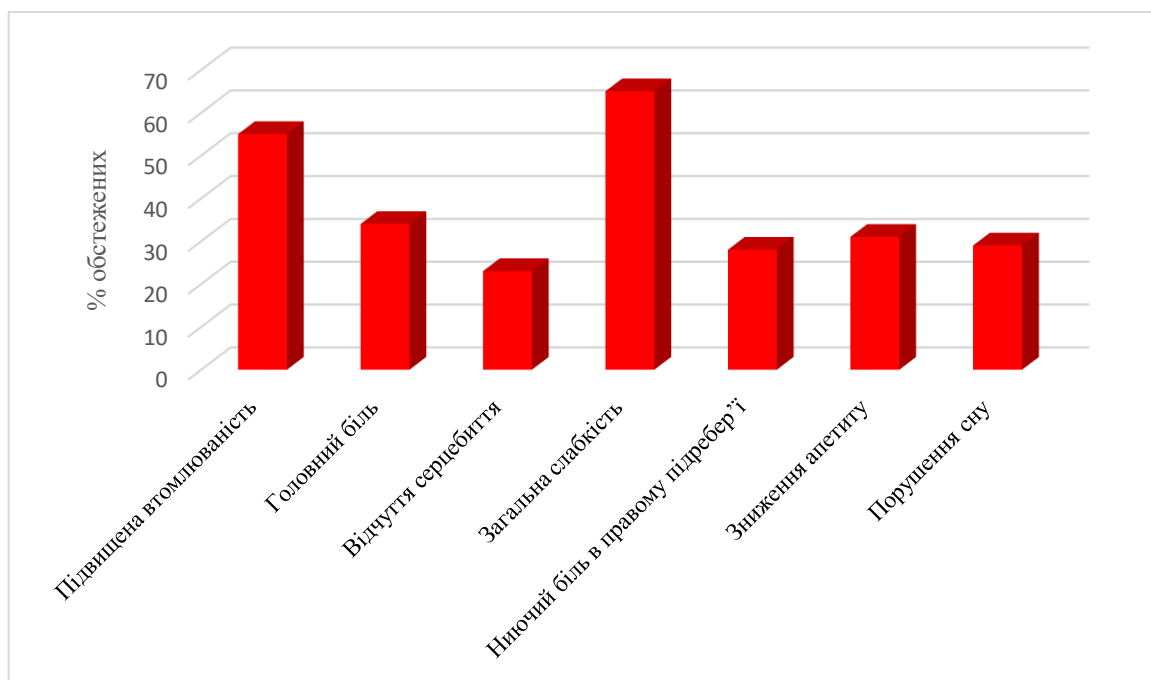


Рис 2.1.4. Скарги пацієнтів основної групи при надходженні до стаціонару

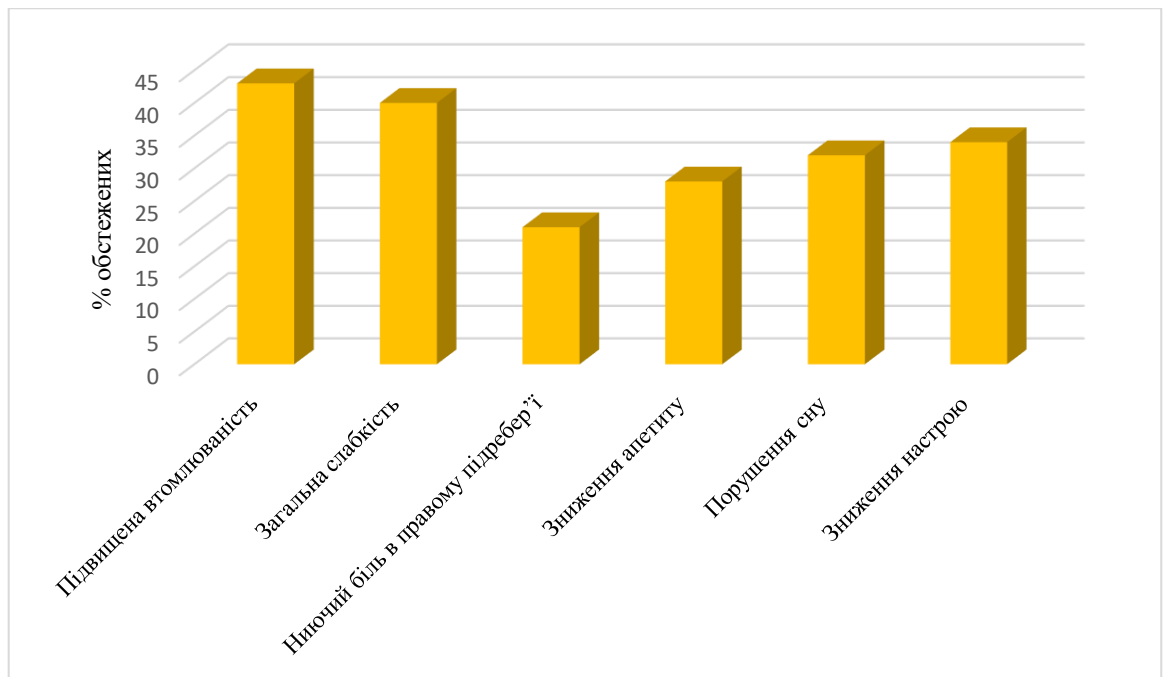


Рис 2.1.5. Скарги пацієнтів групи порівняння при надходженні до стаціонару

Основними скаргами пацієнтів групи порівняння (рис.2.1.5) при надходженні до стаціонару були: підвищена втомлюваність (у 43% пацієнтів), загальна слабкість (40%), нічний біль в правому підребер'ї (21%), зниження апетиту (28%), порушення сну (32%), зниження настрою (34%).

2.2 Антропометричні методи обстеження досліджуваних пацієнтів

Усім пацієнтам було проведено антропометричне дослідження шляхом вимірювання маси тіла, зросту, індексу маси тіла (ІМТ), об'єму стегон (ОС), об'єму талії (ОТ) та відношення ОТ/ОС. Визначення зросту пацієнтів було проведено за допомогою зростометра (точність до 1 мм) та сантиметрової стрічки (точність до 1 мм). Масу тіла вимірювали за допомогою медичних вагів (точність до 50 г). Перед проведенням вимірів пацієнту повідомляли про необхідність зняти верхній одяг та взуття. Вимірювання маси тіла було проведено вранці, перед прийомом їжі.

Визначення ІМТ проводили за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$$

Згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я США та Північно-Американської асоціації з вивчення ожиріння, ІМТ < 25 кг/м² відповідав класу нормальної маси тіла, ІМТ в межах (25,0 – 29,9) кг/м² відповідав класу надлишкової маси тіла (передожиріння), ІМТ в межах (30,0 – 34,9) кг/м² відповідав класу ожиріння I ступеню, ІМТ в межах (35,0 – 39,9) кг/м² відповідав класу ожиріння II ступеню, та ІМТ > 40 кг/м² відповідав класу ожиріння III ступеню [315].

Вимірювання ОС проводили в стандартному положенні у горизонтальній площині за допомогою сантиметрової стрічки в області найбільш виступаючих ділянок сідниць. Для визначення ОТ сантиметрову стрічку розміщували на відстані 5-6 см вище клубових гребнів у момент паузи між вдихом та видихом.

Середні показники ІМТ у пацієнтів основної групи відповідали класу передожиріння, в групі порівняння передожиріння визначалося лише у 25%, а в групі контролю – у 10% пацієнтів. Відношення ОТ/ОС у пацієнтів основної групи продемонструвало наявність абдомінального ожиріння у порівнянні із групою порівняння та групою контролю (рис.2.2.1).

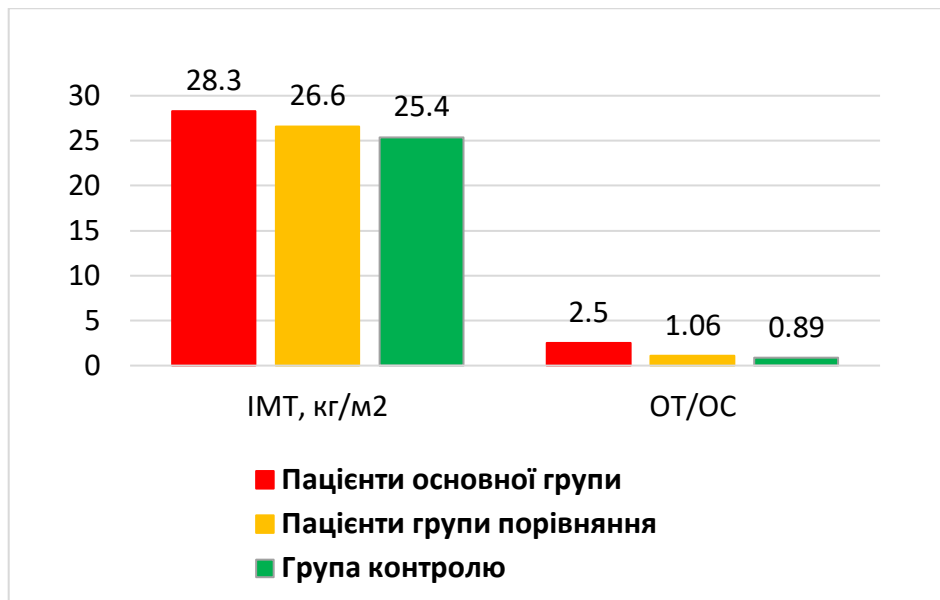


Рис 2.2.1. Середні значення ІМТ та ОТ/ОС у досліджуваних пацієнтів

Середні значення ІМТ серед пацієнтів основної групи склали $(28,3 \pm 2,14)$ кг/м², серед пацієнтів групи порівняння – $(26,6 \pm 2,85)$ кг/м² та серед учасників групи порівняння – $(25,4 \pm 1,35)$ кг/м² ($p < 0,05$).

Середні значення відношення ОТ/ОС у пацієнтів з коморбідною патологією склали $(2,5 \pm 0,8)$, у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП – $(1,06 \pm 0,5)$ та в групі контролю – $(0,89 \pm 0,2)$ ($p < 0,05$).

Всім пацієнтам було проведено вимірювання систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Вимірювання АТ всім пацієнтам проводили на плечовій артерії в області середньої третини плеча в положенні пацієнта сидячи в стані спокою, в ранкові години, тричі з інтервалом 4-5 хв. Нижній край манжети знаходився на 2 см вище ліктьової ямки. Пацієнтам з супутньою ГХ АТ вимірювали на 3-4-й день після відміни антигіпертензивної терапії.

Після проведення вимірювання САТ та ДАТ, були визначені їх середні рівні у кожній групі пацієнтів (рис.2.2.2).

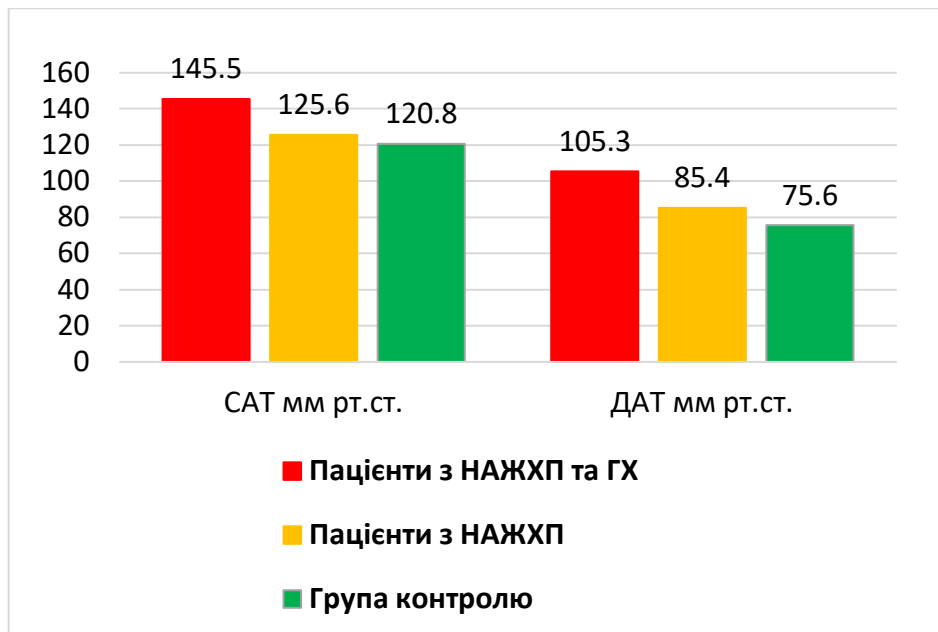


Рис 2.2.2 Середні значення САТ та ДАТ у досліджуваних пацієнтів

Так, середні рівні САТ серед пацієнтів основної групи склали $(145,5 \pm 10,0)$ мм рт.ст., групи порівняння – $(125,6 \pm 5,0)$ мм рт.ст., та групи контролю – $(120,8 \pm 5,0)$ мм рт.ст. Середні рівні ДАТ серед пацієнтів основної групи склали $(105,3 \pm 10,0)$ мм рт.ст., групи порівняння – $(85,4 \pm 5,0)$ мм рт.ст., та групи контролю – $(75,6 \pm 5,0)$ мм рт.ст.

Середні рівні АТ серед пацієнтів основної групи перевищували середні рівні АТ групи порівняння і групи контролю та відповідали першому та другому ступеню ГХ згідно з класифікацією ВООЗ (1999р.).

2.3 Клініко-біохімічні та інструментальні методи обстеження пацієнтів

З метою дослідження клініко-біохімічних показників, пацієнтам був проведений забір венозної крові. Забір крові проводився у умовах суворого дотримання правил асептики та антисептики натще (останній прийом їжі відбувався за 12 годин до забору крові).

Забір венозної крові відбувався з медіальної підшкірної вени верхньої кінцівки (*v. basilica*) та, у випадку її поганої візуалізації, з латеральної підшкірної вени верхньої кінцівки (*v. cephalica*). Здавлення судин при накладенні жгуту при заборі крові був мінімальний і не перевищував 1 хв. Забір венозної крові для імуноферментних досліджень відбувався у кількості 10 мл в пробірку «BD Vacutainer для дослідження плазми». Для зменшення травматизації пацієнта, венозна кров набиралася одночасно для біохімічних та імуноферментних досліджень без виконання зайвих ін'єкцій.

Зібрану кров центрифугували при 2000-3000 об/хв протягом 15 хв. Отриману плазму в об'ємі 1,5 мл відбирали в пластикові пробірки типу еппендорф та зберігали в морозильній камері при температурі -25°C . Транспортування пробірок з свіжозамороженою плазмою до лабораторії виконували в термобоксах, при температурі -20°C .

Усім пацієнтам було виконано дослідження наступних лабораторних показників: загальний аналіз крові, сечі, рівень загального білірубіну та його фракцій, загального білку крові, рівень печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ), дослідження показників ліпідного обміну (ЗХ, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА), дослідження показників інсулінорезистентності (глюкоза натще, інсулін, індекс НОМА-IR), визначення показників ендотеліальної дисфункції (eNOS, СК, фібриногену), дослідження показників системної запальної відповіді (СРБ, ІЛ-6, ІЛ-4, гаптоглобін), визначення рівня пентраксину-3, визначення маркерів вірусних гепатитів А, В, С, визначення показників активності щитоподібної залози (Т3, Т4, ТТ).

При дослідженні ліпідного обміну, визначення рівня ЛПНЩ проводили за формулою В. Фрідевальда [316]:

$$\text{ЛПНЩ} = 3X - \text{ЛПВЩ} - \text{TГ} / 2,29 \text{ (ммоль/л)};$$

Рівень ЛПДНЩ визначався за формулою:

$$\text{ЛПДНЩ} = \text{TГ} / 2,29 \text{ (ммоль/л)};$$

Коефіцієнт атерогенності був обчислений за формулою:

$$\text{КА} = (3X - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ};$$

Для оцінки стану вуглеводного обміну визначали рівень глюкози та інсуліну натще. Рівень інсуліну в плазмі крові визначали шляхом імуноферментного аналізу (аналізатор імуноферментних реакцій «Immunochem- 2100», 2014 р., (США) за допомогою набору реагентів інсулін – ІФА виробництва фірми DRG, (Німечина). Визначення рівня інсуліну заснований на методі твердофазного одностадійного імуноферментного аналізу типу "сендвіч". Використовувані в тесті два види моноклональних антитіл спрямовані за своєю дією на різні антигенні детермінанти молекули інсуліну. Під час інкубації присутній в зразку інсулін реагує з антитілами до інсуліну, кон'югованими з пероксидазою хрому, і одночасно з антитілами до інсуліну, пов'язаними в лунках мікропланшетів. Промивання видаляє незв'язані антитіла, мічені ферментом. Визначення кон'югату здійснювали за його зв'язком з ферментною реакцією з 3,3-субстратом, 5,5-тетраметилбензидину. Реакцію зупиняли додаванням кислоти, щоб отримати колориметричну кінцеву точку для вимірювання оптичної густини на спектрофотометрі. Діапазон вимірюваних концентрацій від 0-200 мМО/л, чутливість- 0,75 мМО/л.

Для визначення наявності та вираженості ІР, був обчислений індекс НОМА-ІР за наступною формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = (\text{інсулін} * \text{глюкоза}) / 22,5;$$

При значенні індексу НОМА-ІР > 2,77 була діагностована ІР.

Рівень фібриногену визначався за методом Клаусса, основанийому на вимірі часу, необхідного для утворення нерозчинного фібрин-полімеру в розведеною

плазмі крові після додавання великої кількості тромбіну за допомогою автоматичного коагулометра CS 5100i.

Визначення концентрації eNOS в плазмі крові проводилося методом імуноферментного аналізу. Для підготовки стандарту використовувалось серійне розведення висококонцентрованого розчину eNOS (набір «Human Nitric Oxide Synthase 3 (eNOS) ELISA KIT» фірми Biotech Co. (Китай). Стандарти та зразки разом з поліклональними антитілами до eNOS вносили у відповідні лунки мікропланшетів, покриті специфічними антитілами до eNOS. На наступному етапі в лунки вносили авідин, кон'югований з пероксидазою хрому та інкубували протягом необхідного часу. Ферментну реакцію зупиняли додаванням сірчаної кислоти, а інтенсивність отриманого забарвлення вимірювали за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі (450 ± 10) нм. Концентрацію eNOS в зразках визначали за отриманою оптичною щільністю зразків, побудованою за калібрувальною кривою.

Рівень сечової кислоти (СК) визначався ферментативним методом, який ґрунтується на здатності урикази розщеплювати дане з'єднання до аллантаїну, CO_2 і H_2O_2 . Кількість виділеного пероксиду водню визначалася за реакцією Тріндера – утворення хромогену жовтого кольору за рахунок протікання каталізуємою пероксидазою реакції H_2O_2 з 4-аміноантипіріну і 3,5-дихлор-2-гідроксибензолсульфонату.

Рівень СРБ був визначений за допомогою фотометричного турбодіметричного методу за допомогою біохімічного аналізатора Beckman Coulter AU 480 (США). Референтний діапазон виміру: 0 – 10 мг/л, чутливість – 3 мг/л.

Рівень ІЛ-6 був визначений за допомогою електрохемілюмінісцентного імуноаналізу з використанням біохімічного аналізатору Beckman Coulter AU 480 (США). Референтний діапазон виміру: 0,03 – 5 пг/мл, чутливість – 0,03 пг/мл.

Рівень ІЛ-4 визначався за допомогою електрохемілюмінісцентного імуноаналізу з використанням біохімічного аналізатору Beckman Coulter AU 480 (США). Референтний діапазон виміру: 0,03 – 5 пг/мл, чутливість методу: 2–30 пг/мл.

Рівень гаптоглобіну був визначений за допомогою імунотурбодіметричного методу, діапазон вимірювання: 0 – 400 мг/дл, референтний діапазон: 23 – 205 мг/дл (IFCC), чутливість – 1 мг/дл (Cobas Mira). В дослідженні рівня гаптоглобіну використовувався біохімічний аналізатор Beckman Coulter AU 480 (США).

Рівень петраксину-3 визначався методом імуноферментного аналізу за допомогою набору «Human Pentraxin-3 ELISA KIT» виробництва фірми Multisciences (Lianke) BiotechCo. (Китай) за допомогою аналізатора імуноферментних реакцій «Immunochem-2100» (США). Принцип методу полягав в з'ясовуванні ступеню зв'язування досліджуваних зразків з антитілами, специфічними до петраксину-3, що були попередньо нанесені на поверхню лунок мікропланшетів. Стандарти та зразки, що містять пентраксин-3, зв'язуються з іммобілізованими антитілами під час інкубації. Незв'язані матеріали видаляються, з послідуочим внесенням в кожен лунку біотинілірованих антитіл. Інкубація проводиться протягом 60 хвилин за температури +37°C. Після видалення незв'язаних залишків та промивки вноситься авігін–кон'югат з послідуочною інкубацією та внесенням тетраметилбензидину. Для припинення реакції після інкубації у темряві додається стоп–реагент. За допомогою аналізатора імуноферментних реакцій «Immunochem- 2100», 2014 р., (США) визначали концентрацію петраксину-3, вимірюючи оптичну густину на довжині хвилі – 450 нм. Діапазон вимірювання набору: 0 – 2000 Од/л, (1 Од/л = 1,24 рМ).

Для діагностики структурних змін печінки та вираженості стеатозу використовували метод УЗД за допомогою апарату «Vivid 3» (США) та Logiq 5(США). Дослідження проводилось натще за загальноприйнятою методикою із застосування датчиків із частотою 3 і 7,5 МГц. Оцінювали розміри печінки, її ехоструктуру, судинний малюнок. Діагностика гіперехогенності печінки як основної сонографічної ознаки жирової інфільтрації її паренхіми базувалася на порівнянні ехогенності печінки та коркового шару правої нирки, селезінки та коркового шару лівої нирки.

Оцінка вираженості фіброзу печінки була проведена за результатами транзиторної еластографії (ТЕ) та відповідала значенням міжнародної шкали

METAVIR, де F0 – відсутність фіброзу, F1 – портальний фіброз (зірчасте розширення портальних трактів) без септ, F2 – портальний фіброз і поодинокі септи, F3 - портальний фіброз і множинні септи без цирозу, F4 – цироз. ТЕ печінки проводилась за допомогою ультразвукового сканера експертного класу – SIEMENS – ACUSONS 3000 («Радмир» ДП АТ НДІРІ, Харків, Україна) з датчиком конвексного формату на частотах 2-5 МГц на глибині 10-50 мм від капсули.

За результатами ТЕ група пацієнтів з НАЖХП була розділена на підгрупи в залежності від стадії прогресування НАЖХП (рис. 2.3.1)

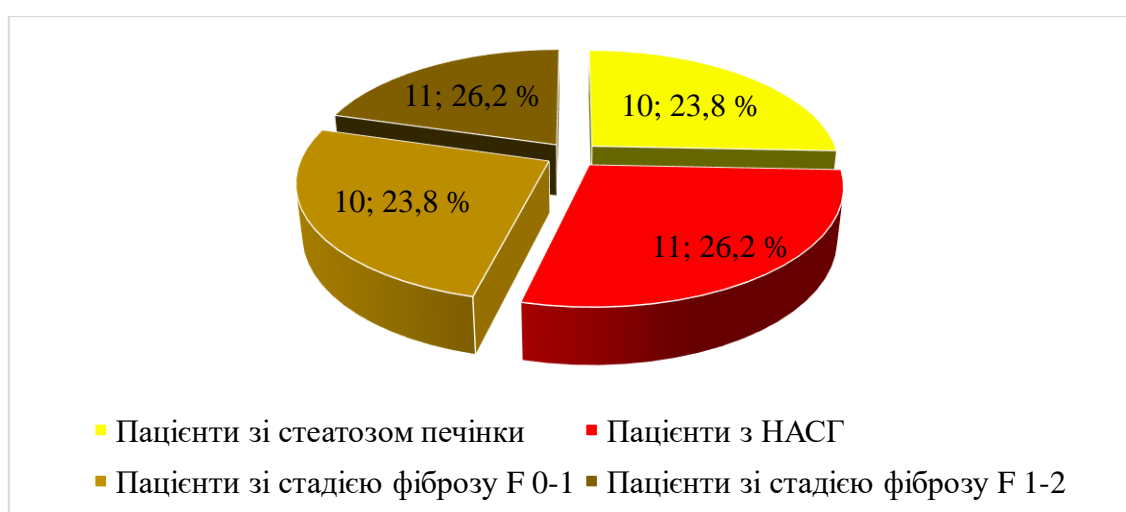


Рис. 2.3.1. Загальна кількість пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії НАЖХП

Згідно з результатами ТЕ, кількість пацієнтів в стадії стеатозу печінки становила 10 пацієнтів (23,8%), зі стадією НАСГ – 11 пацієнтів (26,2%), із стадією фіброзу F0-1 – 10 пацієнтів (23,8%) та зі стадією фіброзу F1-2 – 11 пацієнтів (26,2%). Стадії фіброзу F3 і F4 у пацієнтів, залучених до дослідження, виявлені не були.

Для оцінки функціонального стану ендотелію використовували неінвазивний ультразвуковий метод, викликаний потоком ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД), із застосуванням ультразвуку високої частоти [317]. Методика заснована на вимірі впливу ендотелій-залежного стимулу на діаметр судини (плечової артерії) та/або кровотік в ньому. Чинником, що викликає залежну від стану ендотелію

дилатацію периферичних артерій, є короткочасне припинення кровотоку в кінцівці. Діаметр судини та швидкість кровотоку була виміряна до декомпресії, через 30 сек після декомпресії та через 90 сек після декомпресії (у стані максимальної дилатації артерії). ЕЗВД плечової артерії (ПА) розраховували як відносну зміну діаметра ПА протягом доби з реактивною гіперемією, виражену у відсотках. Позитивною вважали реакцію ПА, за якої збільшення її діаметру було близьким до 10% від вихідного рівня.

2.4 Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою пакету програм Statistica ver. 6.0 for Windows і Excel 2010. Перевірка нормальності розподілу проводилася за допомогою критерію Вілкоксона, Колмогорова–Смирнова, Шапіро–Уїлкса. У разі ненормального розподілу використовувалися методи параметричної статистики, при ненормальному розподілі використовувалися методи непараметричної статистики [318].

Використовуючи статистичні методи, ми провели математичне комп'ютерне оброблення результатів за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StaSoft Inc, США). Обчислювалися середнє значення (M), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Для порівняльного аналізу вибірок з нормальним розподілом, достовірність різниць підтверджувалась використанням критерію Стьюдента (t). Для оцінювання ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Оцінку достовірності відмінностей між групами при нормальному розподілі робили за допомогою t -критерію Стьюдента, у разі ненормального розподілу за допомогою U -критерію Манна–Уїтні. Статистично достовірним вважали відмінності при $p < 0,05$. Порівняння частот наявності чоловіків і жінок у досліджуваних групах здійснювали за допомогою біноміального критерію. Виявлена однорідність груп за статтю. Оцінювання кореляцій проводилося за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена R [319-320].

За матеріалами розділу 2 було опубліковано:

1. Голенко Т.М., Бабак О.Я. Роль пентраксину-3 та нових неінвазивних методів у діагностиці неалкогольного стеатогепатиту / О. Я. Бабак, Т. М. Голенко // Сучасна гастроентерологія. – 2018. – №. 4 (102). – С. 124-128.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА РІВНЯ ПЕНТРАКСИНУ-3 ТА ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З ПОКАЗНИКАМИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ, ВУГЛЕВОДНОГО, ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП НА ТЛІ ГХ

3.1 Структурно-функціональний та ферментативний стан печінки пацієнтів з неалкогольною жирною хворобою печінки та її коморбідним перебігом з гіпертонічною хворобою

З метою вивчення структурно-функціональних особливостей печінки у пацієнтів з НАЖХП та її коморбідного перебігу з ГХ, було виконане УЗД печінки (Табл.3.1.1).

Табл. 3.1.1

Структурно-функціональні особливості печінки у пацієнтів з НАЖХП

УЗД-показник	Пацієнти з НАЖХП (n=42)	Група контролю (n=20)	p
Межі печінки	розширені	не розширені	>0,05
Судинний малюнок	нечіткий	чіткий	<0,05
Дистальне затухання ехосигналу	виявлено	не виявлено	<0,01
Ехоструктура паренхіми	неоднорідна	однорідна	<0,05
Ліва доля, мм (передньозадній розмір)	63,5±3,7	56±2,9	<0,01
Права доля, мм (передньозадній розмір)	143±4,5	116±2,1	<0,01
Внутрішньопечінкові жовчні протоки	не розширені	не розширені	>0,05

Примітка*: Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща (p<0,05)

Так, було виявлено, що структурно-функціональний стан печінки у пацієнтів з НАЖХП, у порівнянні з групою контролю, характеризувався наступними виявленими відмінностями: нечіткість судинного малюнку (у 79% пацієнтів), наявність дистального затухання ехосигналу (у 82%), неоднорідність ехоструктури паренхіми печінки (у 78%), збільшення розміру лівої долі в середньому до $(63,5 \pm 3,7)$ мм та правої долі до $(143 \pm 4,5)$ мм, розширення меж печінки (у 36%) пацієнтів.

Слід зазначити, що при порівнянні структурно-функціонального стану печінки між групами з коморбідним перебігом НАЖХП та її ізольованим перебігом, достовірних відмінностей не було виявлено ($p > 0,05$).

Також при порівнянні УЗД-даних між підгрупами пацієнтів в залежності від ступеню ГХ та стадії НАЖХП, достовірні відмінності щодо структурно-функціонального стану печінки також не були виявлені ($p > 0,05$).

В дослідженні було виконане вивчення характеру змін ферментативного стану печінки в групах пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, ізольованим перебігом НАЖХП та в групі контролю.

Було встановлено, що у пацієнтів основної групи середні рівні ферментів печінки були достовірно вищими у порівнянні з пацієнтами групи порівняння та групи контролю (рис.3.1.1).

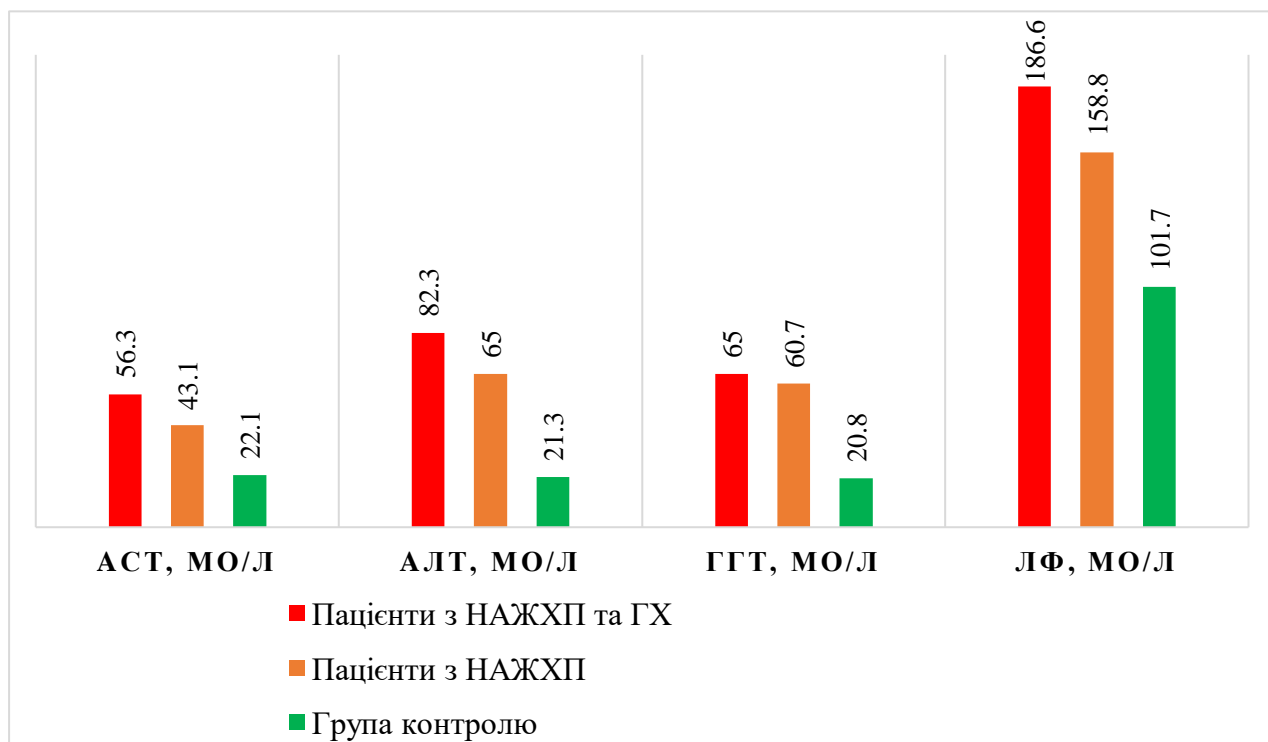


Рис 3.1.1 Середні значення показників ферментативного стану печінки в групах досліджуваних пацієнтів

Так, середні значення рівнів АСТ в групі пацієнтів з коморбідною патологією склали $(56,3 \pm 10,2)$ МО/л, в групі з ізольованим перебігом НАЖХП – $(43,1 \pm 8,6)$ МО/л, та в групі контролю – $(22,1 \pm 7,4)$ МО/л ($p < 0,05$). Середні значення рівнів АЛТ у досліджуваних пацієнтів були наступними: $(82,3 \pm 12,4)$ МО/л в групі пацієнтів з коморбідною патологією, $(65,0 \pm 10,3)$ МО/л в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та $(21,3 \pm 6,7)$ МО/л в групі контролю ($p < 0,05$).

Середні рівні ГГТ та ЛФ також відрізнялися при порівнянні груп досліджуваних пацієнтів з достовірним зростанням вказаних показників в групі з коморбідною патологією. Так, середній рівень ГГТ у досліджуваних пацієнтів був наступними: $(65,0 \pm 16,4)$ МО/л в групі пацієнтів з коморбідною патологією, $(60,7 \pm 13,5)$ МО/л в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та $(20,8 \pm 11,3)$ МО/л в групі контролю ($p < 0,05$). Середні рівні ЛФ були розподілені наступним чином: $(186,6 \pm 27,9)$ МО/л в групі пацієнтів з коморбідною патологією, $(158,8 \pm 23,4)$ МО/л в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та $(101,1 \pm 15,9)$ МО/л в групі контролю ($p < 0,05$).

З метою більш детального вивчення ферментативного стану печінки в залежності від стадії прогресування НАЖХП, в дослідженні було виконане вивчення характеру змін рівнів АСТ, АЛТ, ГГТ та ЛФ між підгрупами пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП.

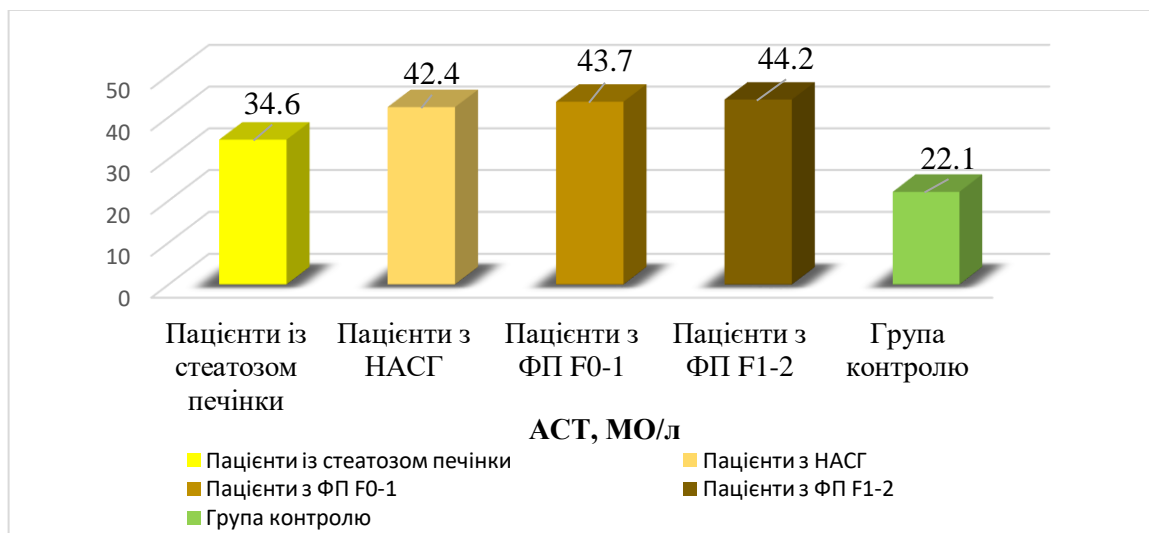


Рис 3.1.2 Середні значення рівнів АСТ у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП

Середні показники рівня АСТ (рис. 3.1.2) у пацієнтів із стеатозом печінки становили – $(34,6 \pm 9,4)$ МО/л, у пацієнтів з НАСГ – $(42,4 \pm 8,7)$ МО/л, у пацієнтів з ФП F0-1 – $(43,7 \pm 10,4)$ МО/л та у пацієнтів з ФП F1-2 – $(44,2 \pm 7,4)$ МО/л. Достовірна різниця показників рівня АСТ була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного ферменту між підгрупою пацієнтів із стеатозом печінки у порівнянні з групами пацієнтів з НАСГ ($p_1 < 0,05$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,01$).

Також була виявлена достовірна різниця показників АСТ при порівнянні підгруп пацієнтів з НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2 з групою контролю ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Однак, при порівнянні рівня АСТ у підгрупах пацієнтів з НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2 між собою, достовірної різниці не було виявлено ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$).

Середні показники рівня АЛТ (рис. 3.1.3) у пацієнтів із стеатозом печінки становили – $(55,3 \pm 8,4)$ МО/л, у пацієнтів з НАСГ – $(68,7 \pm 9,7)$ МО/л, у пацієнтів з ФП F0-1 – $(74,2 \pm 7,6)$ МО/л та у пацієнтів з ФП F1-2 – $(76,8 \pm 8,9)$ МО/л. Достовірна

різниця показників рівня АЛТ була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного ферменту між кожною підгрупою з різною стадією прогресування НАЖХП з групою контролю ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$, $p_4 < 0,01$).

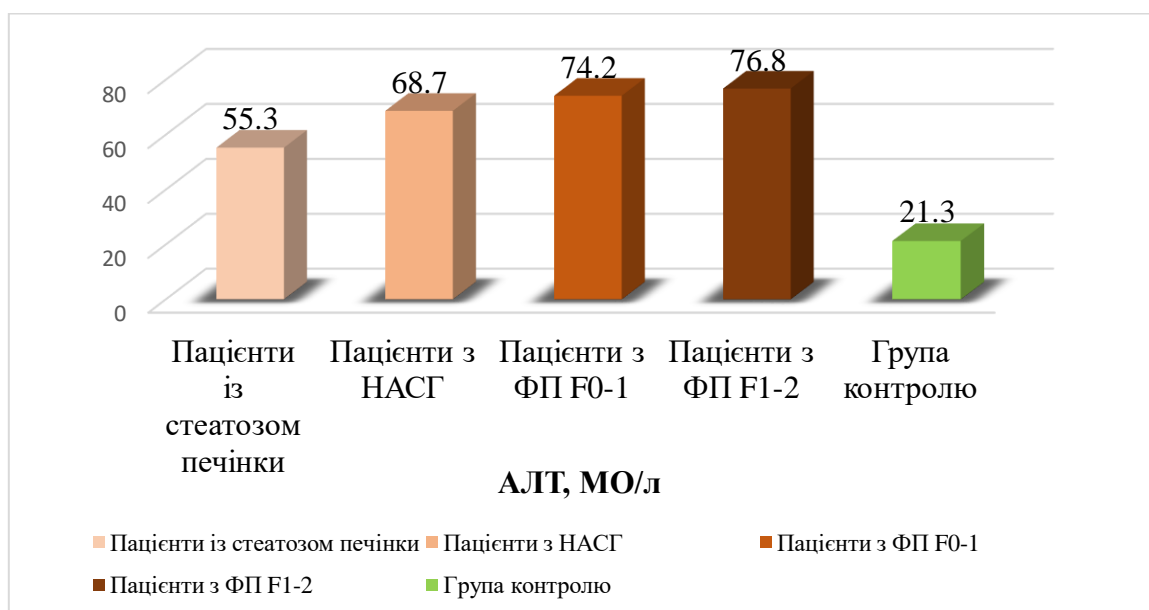


Рис 3.1.3 Середні значення рівнів АЛТ у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП

Також достовірна різниця рівнів АЛТ була зареєстрована при порівнянні рівнів досліджуваного показника в підгрупі пацієнтів із стеатозом печінки з підгрупами пацієнтів з НАСГ ($p_1 < 0,05$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$) та ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$). Однак, достовірної різниці рівня АЛТ при порівнянні підгруп пацієнтів з НАСГ, ФП F0-1, та ФП F1-2 виявлено не було ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$).

При порівнянні рівнів ГГТ та ЛФ між підгрупами пацієнтів з різною стадією прогресування НАЖХП, достовірної різниці рівнів вказаних ферментів печінки виявлено не було ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$). Слід зазначити, що при порівнянні рівнів АСТ, АЛТ, ГГТ та ЛФ між підгрупами пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ достовірної різниці досліджуваних показників також виявлено не було ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$).

Таким чином, достовірне підвищення рівнів ферментів печінки у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, у порівнянні з такими у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та групою контролю, вказує на незалежну роль ГХ

у впливі на каскад метаболічних реакцій, які зумовлюють розвиток запалення в тканині печінки з наступним підвищенням ферментативної функції печінки.

Також достовірне підвищення АСТ та АЛТ у підгрупі пацієнтів із стеатозом печінки в порівнянні з підгрупами пацієнтів з НАСГ, ФП F0-1, та ФП F1-2, підтверджує взаємозв'язок розвитку запального процесу та фіброгенезу в тканині печінки з підвищенням активності печінкових трансаміназ.

3.2 Показники інсулінорезистентності та стан ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП та в разі її коморбідного перебігу з ГХ

З метою виконання завдання дослідження, був проаналізований стан вуглеводного обміну в групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, ізольованим перебігом НАЖХП та в групі контролю.

Було встановлено, що у пацієнтів основної групи середні рівні показників вуглеводного обміну були достовірно вищими у порівнянні з пацієнтами групи порівняння та групи контролю (рис.3.2.1).

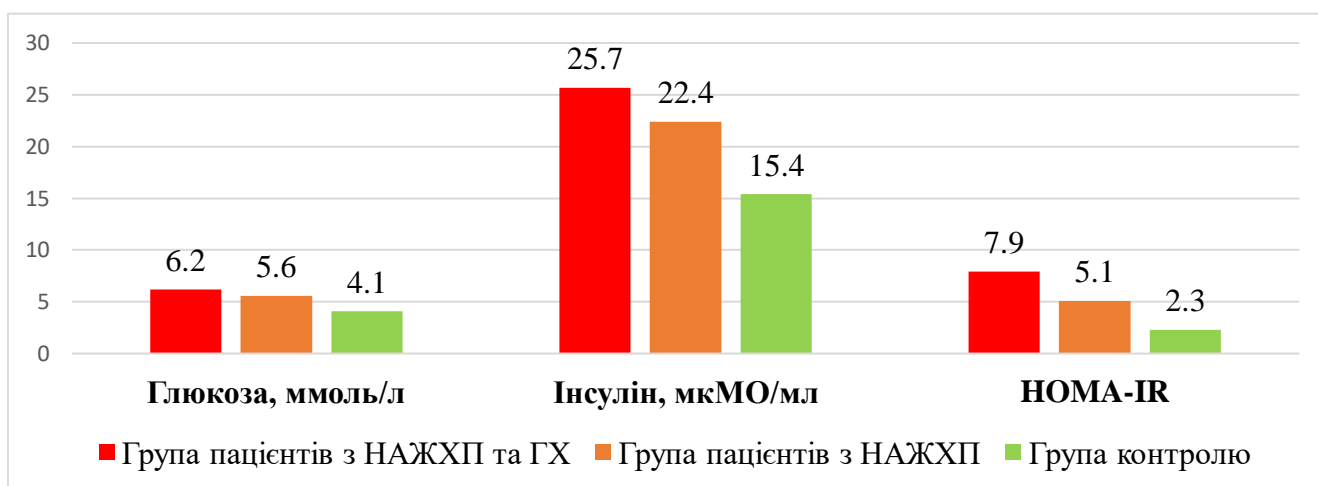


Рис 3.2.1 Середні значення показників вуглеводного обміну в групах досліджуваних пацієнтів

Порівняльний аналіз показників вуглеводного профілю виявив достовірно більш високі рівні інсуліну та більш виражений ступінь інсулінорезистентності у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, аніж в групі з ізольованим перебігом НАЖХП та в групі контролю.

Так, рівень інсуліну у пацієнтів з коморбідною патологією склав $(25,7 \pm 4,5)$ мкМО/мл, в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП – $(22,4 \pm 3,8)$ мкМО/мл, та в групі контролю – $(15,4 \pm 4,1)$ мкМО/мл ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$). Середні показники індексу НОМА-ІR склали: $(7,9 \pm 0,6)$ в групі з коморбідною

патологією, $(5,1 \pm 0,5)$ в групі з ізольованим перебігом НАЖХП та $(2,3 \pm 0,05)$ в групі контролю ($p_1 < 0,05$, $p_2 = 0,05$).

Середні показники рівня глюкози натще серед обстежених пацієнтів були наступними: $(6,2 \pm 1,3)$ ммоль/л в групі з коморбідною патологією, $(5,6 \pm 1,1)$ ммоль/л в групі з ізольованим перебігом НАЖХП та $(4,1 \pm 0,8)$ ммоль/л в групі контролю. Слід зазначити, що середні рівні глюкози натще при порівнянні груп пацієнтів з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП мали лише тенденцію до зростання ($p > 0,05$). Достовірна різниця рівнів глюкози натще була зареєстрована при порівнянні груп пацієнтів з поєднаним та ізольованим перебігом НАЖХП з групою контролю ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$).

При порівнянні показників вуглеводного обміну між підгрупами пацієнтів з НАЖХП та ГХ, в залежності від ступеню ГХ, достовірної різниці рівнів глюкози натще, інсуліну та індексу НОМА-IR встановлено не було ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$). При порівнянні рівнів досліджуваних показників вуглеводного обміну між підгрупами пацієнтів з НАЖХП, в залежності від стадії прогресування НАЖХП, достовірної різниці також не було виявлено ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$). Цей факт вказує на відсутність взаємозв'язку між поступовим розвитком запального процесу в тканині печінки та прогресуванням ІР у пацієнтів з НАЖХП.

З метою виконання завдання дослідження, був також проаналізований стан ліпідного обміну в групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, ізольованим перебігом НАЖХП та в групі контролю.

При порівнянні показників ліпідного профілю (рис. 3.2.2) у пацієнтів з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП з групою контролю, було виявлено достовірне підвищення показників ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА та зниження протиатерогенного показника ЛПВЩ ($p < 0,001$).

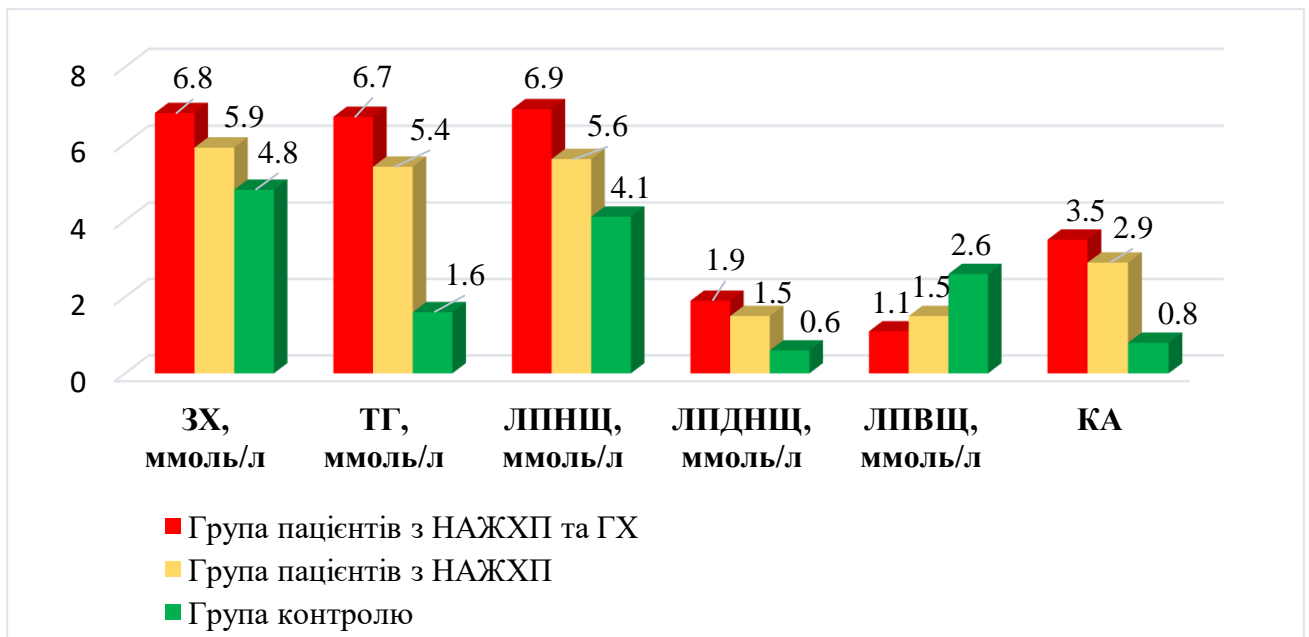


Рис 3.2.2 Середні значення показників ліпідного обміну в групах досліджуваних пацієнтів

Середні показники ЗХ в групі пацієнтів з коморбідною патологією склали $(6,8 \pm 0,6)$ ммоль/л, в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП – $(5,9 \pm 0,4)$ ммоль/л, та в групі контролю – $(4,8 \pm 0,3)$ ммоль/л. Середній рівень ТГ склав: $(6,7 \pm 0,5)$ ммоль/л в групі пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ, $(5,4 \pm 0,6)$ ммоль/л в групі пацієнтів з НАЖХП та $(1,6 \pm 0,4)$ ммоль/л в групі контролю.

При визначенні фракцій ЗХ, середній рівень ЛПНЩ в групі пацієнтів з коморбідною патологією склав $(6,9 \pm 0,7)$ ммоль/л, в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП – $(5,6 \pm 0,5)$ ммоль/л та в групі контролю – $(4,1 \pm 0,4)$ ммоль/л. Показники середнього рівня ЛПДНЩ та ЛПВЩ серед груп досліджуваних пацієнтів були наступними: $(1,9 \pm 0,06)$ ммоль/л та $(1,1 \pm 0,2)$ ммоль/л в групі пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, $(1,5 \pm 0,04)$ ммоль/л та $(1,5 \pm 0,3)$ ммоль/л в групі пацієнтів з НАЖХП та $(0,6 \pm 0,03)$ ммоль/л та $(2,6 \pm 0,1)$ ммоль/л в групі контролю відповідно. Середній рівень КА в групі коморбідної патології складав $(3,5 \pm 0,2)$, в групі пацієнтів з НАЖХП – $(2,9 \pm 0,1)$, та в групі контролю – $(0,8 \pm 0,03)$.

Порівняльний аналіз показників ліпідного профілю виявив достовірно більш високі рівні ЗХ, ТГ та ЛПНЩ у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ,

аніж в групі з ізольованим перебігом НАЖХП та в групі контролю ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$).

Під час аналізу рівнів ЛПДНЩ, ЛПВЩ та КА достовірні відмінності були визначені при порівнянні даних показників між групами пацієнтів з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП з групою контролю ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$), в той час як при порівнянні груп пацієнтів з коморбідним та ізольованим перебігом НАЖХП між собою, рівні ЛПДНЩ та КА мали лише тенденцію до зростання, а рівень ЛПВЩ – тенденцію до зниження в групі пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ ($p > 0,05$).

З метою більш детального вивчення стану ліпідного обміну в залежності від стадії прогресування НАЖХП, в дослідженні було виконане вивчення характеру змін показників ліпідного обміну між підгрупами пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП.

Так, при порівнянні середніх рівнів ЗХ у підгрупах пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП, було визначене поступове підвищення даного показника по мірі прогресування НАЖХП (рис.3.2.3).

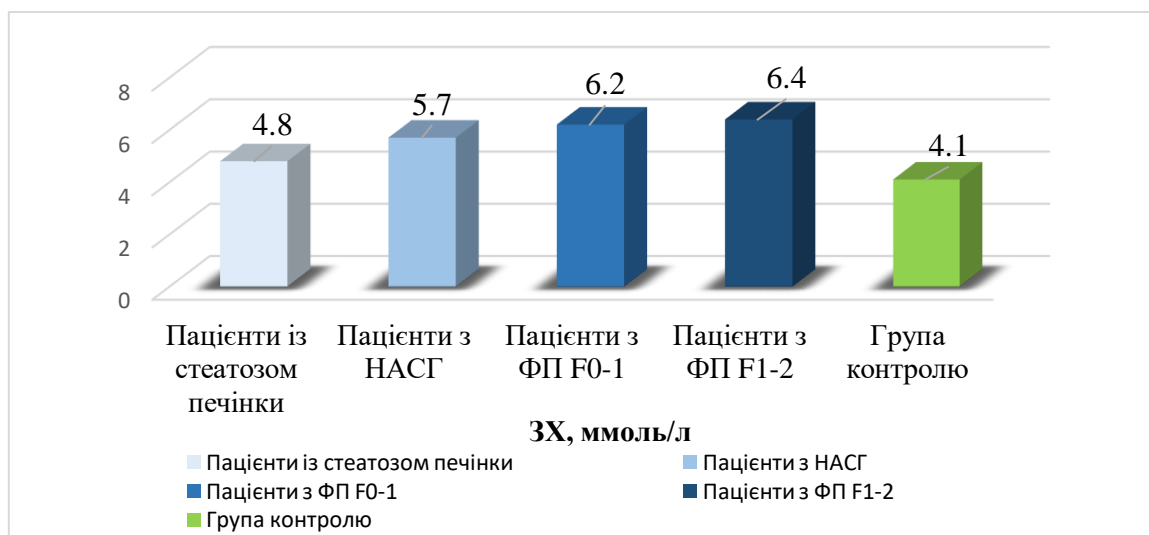


Рис 3.2.3 Середні значення рівнів ЗХ у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП

Середній рівень ЗХ у пацієнтів із стеатозом печінки склав ($4,8 \pm 0,9$) ммоль/л, ($5,7 \pm 0,6$) ммоль/л в підгрупі пацієнтів з НАСГ, ($6,2 \pm 0,3$) ммоль/л в підгрупі пацієнтів з ФП F0-1 та ($6,4 \pm 0,2$) ммоль/л в підгрупі пацієнтів з ФП F1-2.

Достовірна різниця рівня ЗХ була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного показника між підгрупою пацієнтів із стеатозом печінки у порівнянні з групами пацієнтів з НАСГ ($p_1 < 0,05$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,01$).

Також була виявлена достовірна різниця рівня ЗХ при порівнянні підгруп пацієнтів з НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2 з групою контролю ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Однак, при порівнянні рівня ЗХ у підгрупах пацієнтів з НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2 між собою, достовірної різниці не було виявлено ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$).

При порівнянні середніх рівнів ТГ у підгрупах пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП, було визначено поступове підвищення даного показника по мірі прогресування НАЖХП (рис.3.2.4).

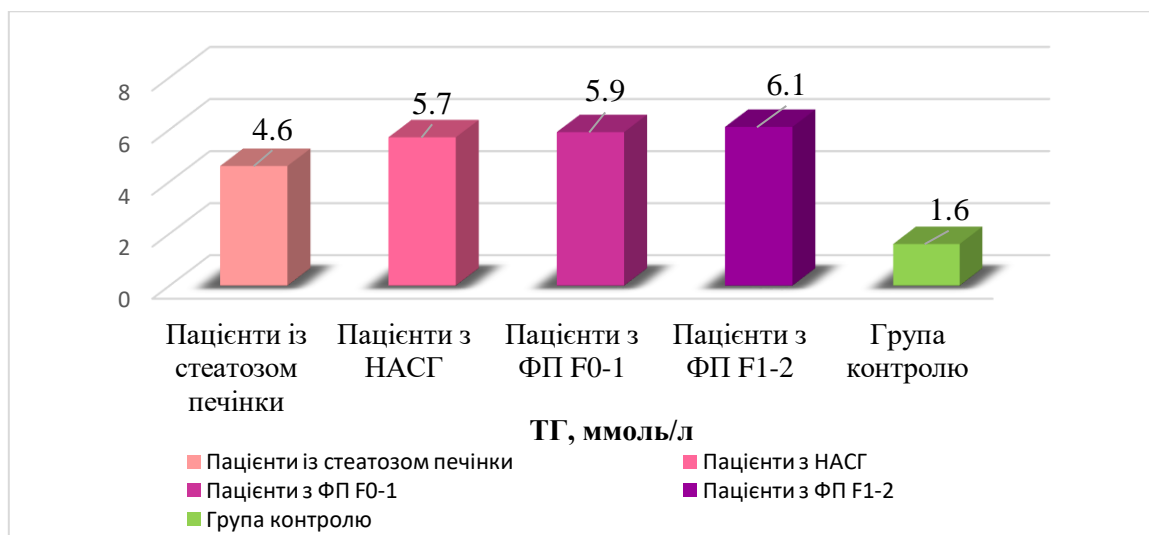


Рис 3.2.4 Середні значення рівнів ТГ у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП

Середній рівень ТГ у пацієнтів із стеатозом печінки склав ($4,6 \pm 0,6$) ммоль/л, ($5,7 \pm 0,3$) ммоль/л в підгрупі пацієнтів з НАСГ, ($5,9 \pm 0,2$) ммоль/л в підгрупі пацієнтів з ФП F0-1 та ($6,1 \pm 0,2$) ммоль/л в підгрупі пацієнтів з ФП F1-2.

Достовірна різниця рівня ТГ була визначена при порівнянні рівня вказаного показника між підгрупою пацієнтів із стеатозом печінки у порівнянні з групами пацієнтів з НАСГ ($p_1 < 0,05$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,01$).

Також була виявлена достовірна різниця рівня ТГ при порівнянні підгруп пацієнтів з НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2 з групою контролю ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Слід зазначити, що при порівнянні рівня ТГ між підгрупами пацієнтів з НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2, спостерігалася лише тенденція до його зростання по мірі прогресування запальних та фібротичних змін в тканині печінки ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$).

При порівнянні середніх рівнів ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ та КА між підгрупами пацієнтів з різною стадією прогресування НАЖХП, достовірних відмінностей визначено не було ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$). Також необхідно зазначити, що при порівнянні вказаних показників між підгрупами пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ, достовірної різниці між вказаними показниками не було знайдено ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$).

Аналізуючи результати вуглеводного стану у обстежених пацієнтів, був виявлений взаємозв'язок між наявністю супутньої ГХ у пацієнтів з НАЖХП та загальним погіршенням вуглеводного стану. Так, достовірно зростання рівня інсуліну та індексу НОМА-IR у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та групою контролю підтверджує незалежну роль ГХ в розвитку IR у пацієнтів з НАЖХП.

Аналіз показників ліпідного обміну виявив достовірне підвищення рівнів ЗХ, ТГ та ЛПНЩ у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, у порівнянні з показниками пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та групою контролю. Такі результати, ймовірно, говорять про негативний вплив ГХ та пов'язаних з нею метаболічних порушень на розвиток гіперліпідемії та як наслідок, посилення жирового переродження печінки.

Також достовірне підвищення ЗХ та ТГ у підгрупі пацієнтів із стеатозом печінки в порівнянні з підгрупами пацієнтів з НАСГ, ФП F0-1, та ФП F1-2, вказує на участь гіперліпідемії в створенні передумов для накопичення надлишкового жиру в печінці з подальшим прогресуванням НАЖХП.

3.3 Показники ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з НАЖХП та при її поєднаному перебігу з ГХ

Ураження судин, особливо при порушеннях ліпідного та вуглеводного обміну, суттєво пов'язане з дисфункцією ендотеліальних клітин, від стану яких значною мірою залежить синтез цілого ряду біологічно активних речовин. Виходячи з цього, цікавим є дослідження функціонального стану судинної стінки у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з пацієнтами з ізольованим перебігом НАЖХП та рівнем пентраксину-3.

Аналіз вмісту eNOS та СК (рис.3.3.1) в плазмі крові досліджуваних пацієнтів продемонстрував достовірну різницю їх рівнів при порівнянні груп пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, ізольованим перебігом НАЖХП, та групи контролю.

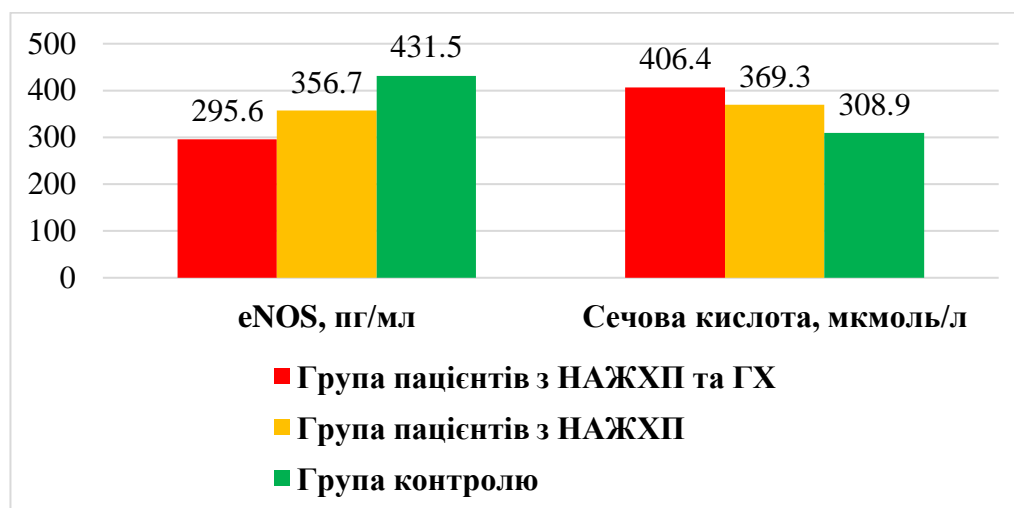


Рис 3.3.1 Середні значення рівня eNOS та СК в групах досліджуваних пацієнтів

Так, середній рівень eNOS у пацієнтів з коморбідною патологією склав $(295,6 \pm 35,67)$ пг/мл, у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП – $(356,7 \pm 28,34)$ пг/мл, та в групі контролю – $(431,5 \pm 25,65)$ пг/мл.

За наявності ГХ у пацієнтів з НАЖХП рівень СК мав достовірне підвищення в порівнянні з групою пацієнтів з ізольованою патологією та групи контролю ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$). Так, середній рівень СК серед досліджуваних пацієнтів був наступним: $(406,4 \pm 25,6)$ мкмоль/л у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ,

(369,3±27,8) мкмоль/л в групі пацієнтів з НАЖХП та (308,9±15,7) мкмоль/л в групі контролю.

Аналіз вмісту фібриногену та ЕЗВД ПА (рис.3.3.2) серед груп досліджуваних пацієнтів також продемонстрував їх достовірну різницю при порівнянні груп пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, ізольованим перебігом НАЖХП, та групи контролю ($p_1 < 0,05$, ($p_2 < 0,01$).

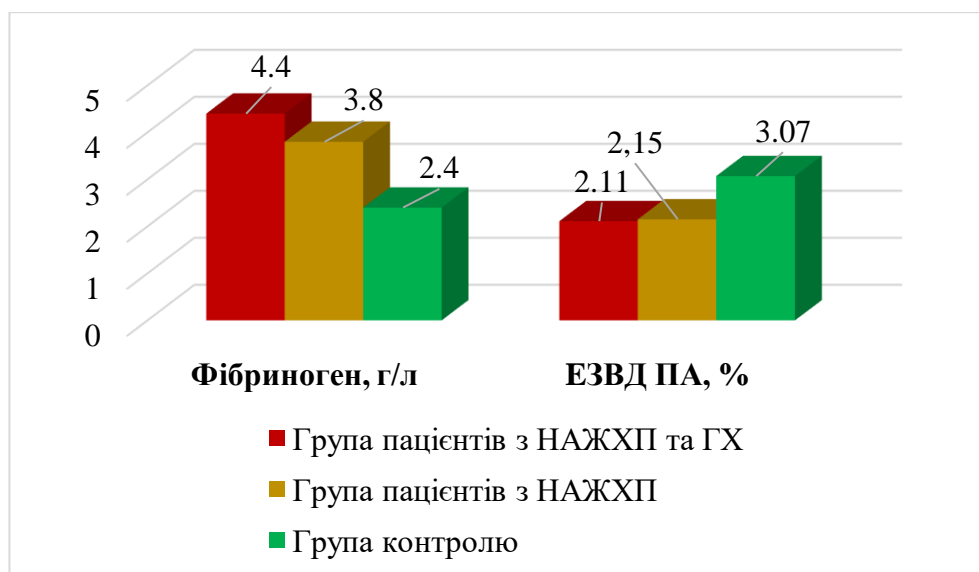


Рис 3.3.2 Середні значення рівня фібриногену та ЕЗВД ПА в групах досліджуваних пацієнтів

Середній рівень фібриногену у пацієнтів з коморбідною патологією склав (4,4±1,4) г/л, у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП – (3,8±1,3) г/л, та в групі контролю – (2,4±1,1) г/л. Середній рівень ЕЗВД ПА серед досліджуваних пацієнтів був наступним: (2,11±0,67) % у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, (2,15±0,48) % в групі пацієнтів з НАЖХП та (3,07±0,56) % в групі контролю.

Порівняльний аналіз показників функціонального стану ендотелію виявив достовірно більш високі рівні СК та фібриногену та достовірно більш низькі рівні eNOS та ЕЗВД ПА у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та в групі контролю ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$).

Вивчення стану судинної стінки в різні періоди механічного впливу виявило, що в середньому вже на першій хвилині після декомпресії плечової артерії порушення вазодилатуючих властивостей було притаманне пацієнтам як з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, так і з НАЖХП без ГХ (Табл.3.3.1).

Таблиця 3.3.3

Результати доплерографічного дослідження плечової артерії у обстежених пацієнтів

Показник	Група пацієнтів з НАЖХП з ГХ (n=40)	Група пацієнтів з НАЖХП (n=40)	Група контролю (n=20)	p*
Вихідний діаметр ПА, мм	3,72±0,08	3,92±0,06	4,32±0,09	<0,05
Діаметр ПА на 1 хв. після декомпресії, мм	4,03±0,23	4,29±0,13	5,19±0,13	<0,01
Діаметр ПА в період вазодилатації, мм	4,89±0,19	4,59±0,19	5,7±0,18	<0,01

Примітка*: Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща (p<0,05)

Аналіз результату визначення стану судинної стінки в різні періоди механічного впливу виявило, що у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ приріст діаметру плечової артерії на 1 хв. після декомпресії склав 7,3 %, а у пацієнтів з НАЖХП без ГХ – 8,9% (p<0,05).

Для більш детального вивчення функціонального стану ендотелію у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ, в дослідженні було виконане вивчення характеру змін eNOS, СК між підгрупами пацієнтів з різним ступенем ГХ (рис. 3.3.3).

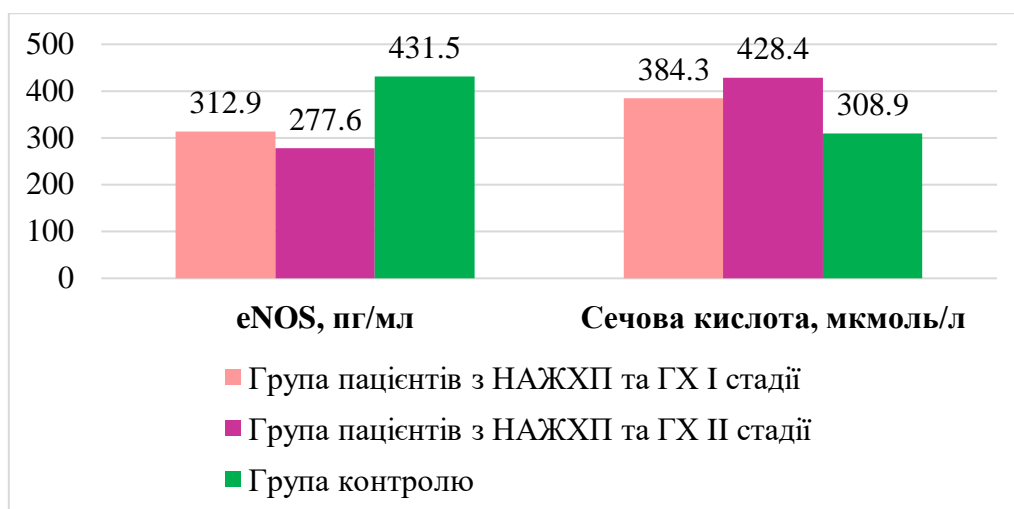


Рис 3.3.3 Середні значення рівня eNOS та СК в групах пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ

Аналіз вмісту eNOS продемонстрував достовірне зниження його рівня в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії в порівнянні з підгрупою пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії та з групою контролю ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$). Так, середній рівень eNOS в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії склав $(312,9 \pm 27,4)$ пг/мл, в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії – $(277,6 \pm 28,3)$ пг/мл та $(431,5 \pm 25,65)$ пг/мл в групі контролю.

Аналіз рівня СК виявив достовірне підвищення даного показника в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії в порівнянні з підгрупою пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії та з групою контролю ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$). Так, середній рівень СК склав $(384,3 \pm 4,21)$ мкмоль/л в групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії, $(428,4 \pm 3,15)$ мкмоль/л в групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії, та $(308,9 \pm 15,7)$ мкмоль/л в групі контролю.

Також з метою більш детального вивчення функціонального стану ендотелію у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ, в дослідженні було виконане вивчення характеру змін фібриногену та ЕЗВД ПА між підгрупами пацієнтів з різною стадією ГХ (рис. 3.3.4).

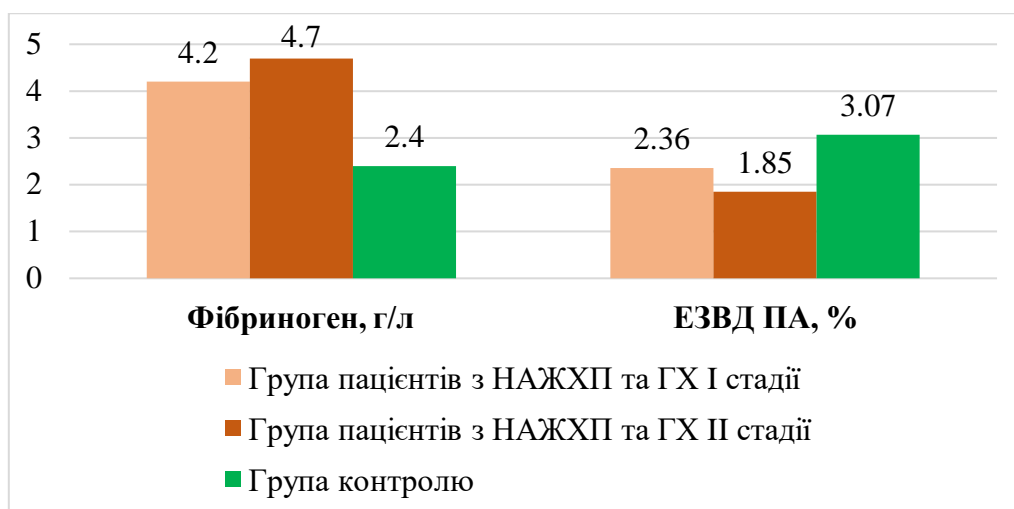


Рис 3.3.4 Середні значення рівня фібриногену та ЕЗВД ПА в групах пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ

При аналізуванні середніх рівнів фібриногену між підгрупами досліджуваних пацієнтів, була виявлена достовірна різниця даного показника при порівнянні його вмісту між групами пацієнтів з НАЖХП та ГХ I та II стадій з групою контролю ($p < 0,05$). Так, рівень фібриногену у групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії склав $(4,2 \pm 0,19)$ г/л, у групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії – $(4,7 \pm 0,13)$ г/л, та в групі контролю – $(2,4 \pm 1,1)$ г/л.

Однак, порівняльний аналіз рівня фібриногену між підгрупою пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії та підгрупою пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії виявив лише тенденцію до його зростання по мірі прогресування ГХ ($p > 0,05$).

Аналіз рівня ЕЗВД ПА виявив достовірне зниження даного показника при порівнянні його вмісту між групами пацієнтів з НАЖХП та ГХ I та II стадії між собою та з групою контролю ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). Так, рівень ЕЗВД ПА у підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії склав $(2,36 \pm 3,1)$ %, у підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії – $(1,85 \pm 3,4)$ % та в групі контролю – $(2,4 \pm 1,1)$ %.

При порівнянні показників функціонального стану ендотелію між підгрупами пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП була виявлена лише тенденція до зростання середніх рівнів фібриногену ($p_1 > 0,01$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,01$, $p_4 > 0,05$) та СК ($p_1 > 0,01$, $p_2 > 0,01$, $p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$) по мірі прогресування НАЖХП, та тенденція до зниження eNOS ($p_1 > 0,01$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,01$, $p_4 > 0,05$) та

ЕЗВД ПА ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,001$, $p_3 > 0,01$, $p_4 > 0,05$) по мірі прогресування стадій НАЖХП.

Таким чином, аналізуючи вміст показників функціонального стану ендотелію у обстежених пацієнтів, було встановлено, що у пацієнтів з НАЖХП, що плинє на тлі ГХ, показники ендотеліальної реактивності, такі як СК та фібриноген достовірно підвищувались, а рівень eNOS та ЕЗВД ПА достовірно знижувалися по мірі прогресування ГХ, що може вказувати на взаємообтяжуючий вплив НАЖХП та ГХ на розвиток ЕД.

3.4 Особливості показників системної запальної відповіді у пацієнтів з НАЖХП та при її поєднаному перебігу з ГХ

З метою виконання завдання дослідження, в роботі було виконане поглиблене вивчення характеру змін показників системної запальної відповіді, таких як: СРБ, ІЛ-6, ІЛ-4 та гаптоглобін.

Достовірно підвищення рівнів СРБ та ІЛ-6 (рис. 3.4.1) спостерігалось у групі пацієнтів як з коморбідним, так і з ізольованим перебігом НАЖХП при порівнянні груп досліджуваних пацієнтів з групою контролю, так і між собою ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$).

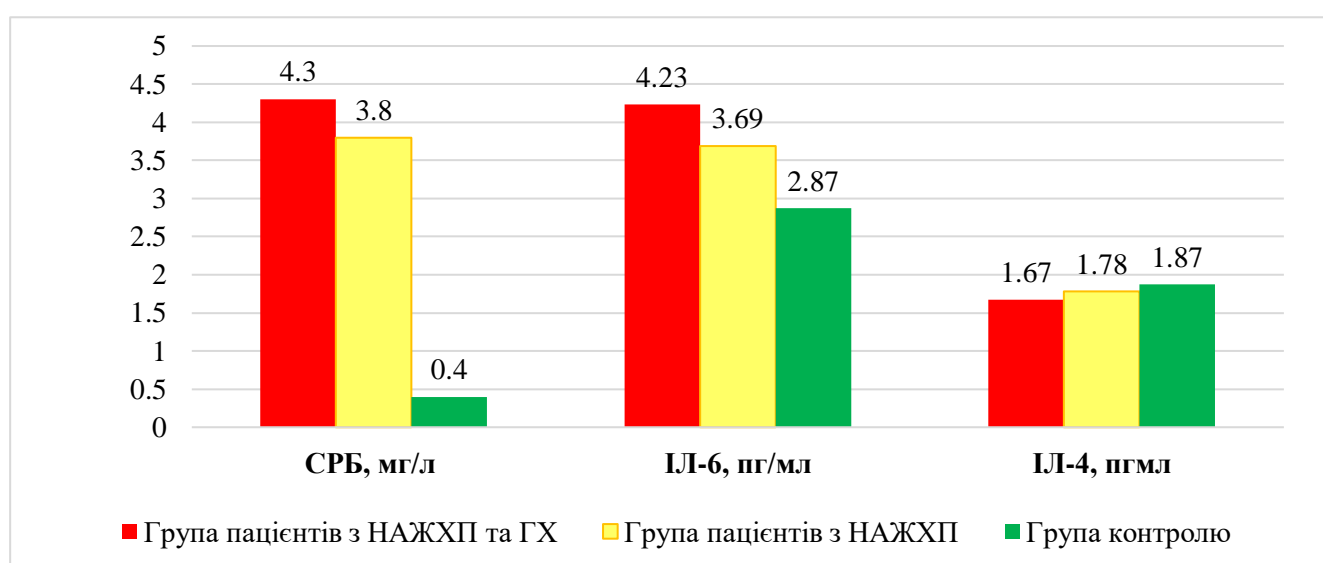


Рис 3.4.1 Середні значення показників системної запальної відповіді в групах досліджуваних пацієнтів

Середні рівні СРБ серед досліджуваних пацієнтів склали: $(4,3 \pm 1,2)$ мг/л в групі пацієнтів з коморбідною патологією, $(3,8 \pm 1,3)$ мг/л в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та $(2,4 \pm 1,1)$ мг/л в групі контролю.

Показники ІЛ-6 у досліджуваних пацієнтів були наступними: $(4,23 \pm 1,8)$ пг/мл в групі пацієнтів з коморбідною патологією, $(3,69 \pm 1,7)$ пг/мл в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та $(2,87 \pm 1,31)$ пг/мл в групі контролю.

Найвищий рівень протизапального цитокіну ІЛ-4 спостерігався у групі здорових осіб з поступовим його зниженням у групі пацієнтів з НАЖХП та групі з

поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$) та складав: $(1,67 \pm 1,4)$ пг/мл в групі пацієнтів з коморбідною патологією, $(1,78 \pm 1,5)$ пг/мл в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та $(1,87 \pm 0,8)$ пг/мл в групі контролю.

Достовірне підвищення рівня гаптоглобіну (рис.3.4.2) було виявлене у групі пацієнтів з коморбідною патологією в порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та групою контролю ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$).



Рис 3.4.2 Середні значення рівня гаптоглобіну в групах досліджуваних пацієнтів

Так, середні рівні гаптоглобіну серед досліджуваних пацієнтів склали: $(213,8 \pm 23,8)$ мг/дл в групі пацієнтів з коморбідною патологією, $(136,5 \pm 19,6)$ мг/дл в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та $(67,5 \pm 18,3)$ мг/дл в групі контролю.

З метою більш поглибленого вивчення змін показників системної запальної відповіді, в дослідженні було виконане вивчення рівнів між підгрупами пацієнтів з різними стадіями ГХ (рис. 3.4.3).

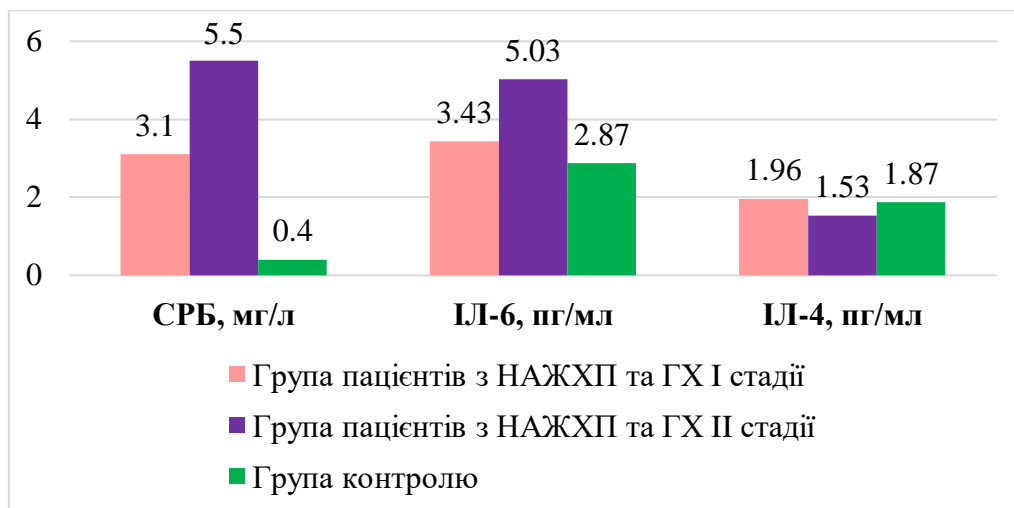


Рис 3.4.3 Середні значення показників системної запальної відповіді в підгрупах пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від стадії ГХ

Аналіз показників системної запальної відповіді в залежності від ступеню ГХ продемонстрував, що достовірне зростання рівнів СРБ та ІЛ-6 спостерігалось в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії в порівнянні з підгрупою пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії ($p < 0,05$) та в порівнянні вказаних підгруп з групою контролю ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$). Однак, при дослідженні рівня ІЛ-4, була виявлена лише тенденція до його зниження в підгрупах пацієнтів з НАЖХП та ГХ I та II стадії та групою контролю ($p_1 > 0,01$, $p_2 > 0,01$).

При вивченні змін рівнів гаптоглобіну у пацієнтів з коморбідною патологією в залежності від ступеню ГХ (рис. 3.4.4) було виявлене його достовірне зростання по мірі прогресування ГХ ($p < 0,05$).

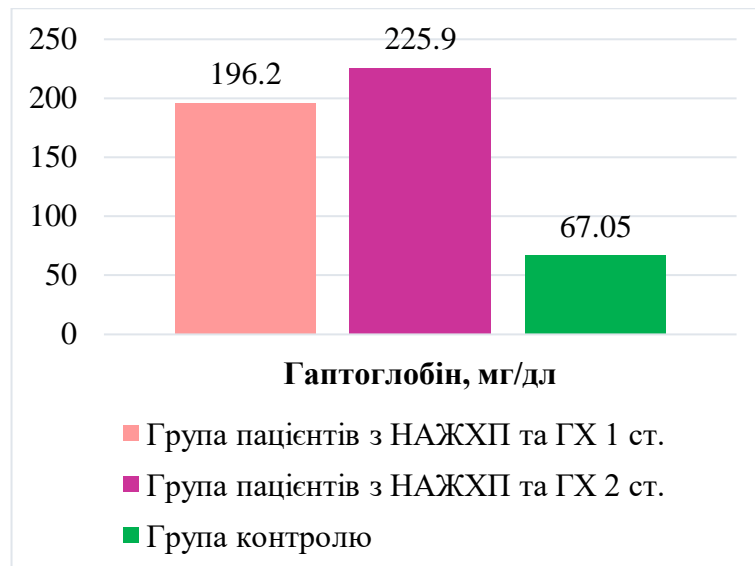


Рис 3.4.4 Середні значення гептоглобіну в підгрупах пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від стадії ГХ

Так, рівень гептоглобіну в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії склав $(196,2 \pm 14,6)$ мг/дл, в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії склав $(225,9 \pm 12,8)$ мг/дл, та в групі контролю – $(67,5 \pm 18,3)$ мг/дл.

В дослідженні також було проведене визначення змін вказаних показників в залежності від стадії прогресування НАЖХП.

Так, в дослідженні було виконане вивчення характеру змін рівнів СРБ (рис. 3.4.5), між підгрупами пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП.

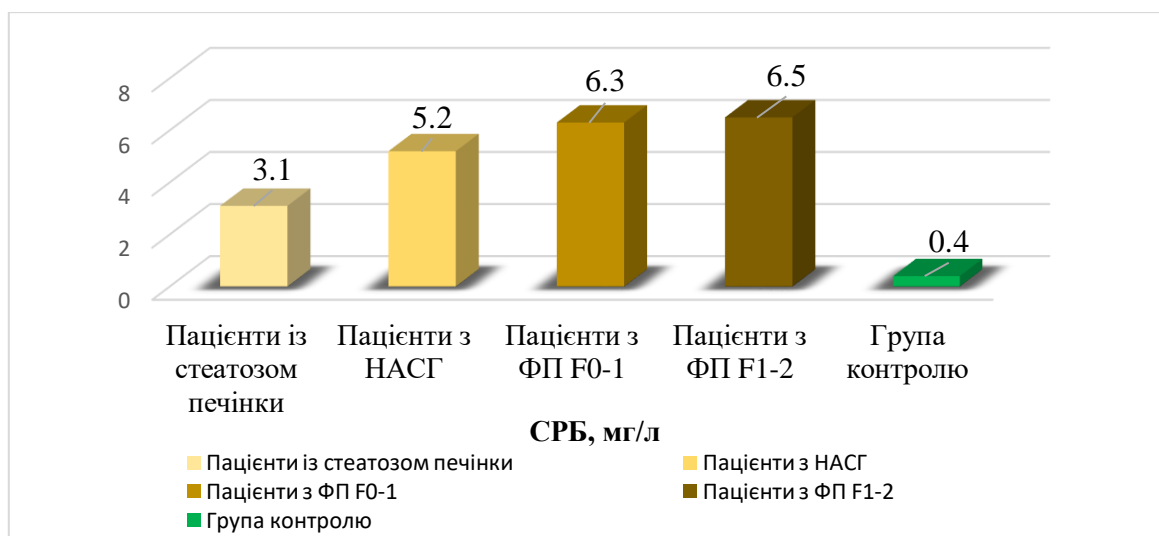


Рис 3.4.5 Середні значення рівня СРБ в підгрупах пацієнтів в залежності від стадії прогресування НАЖХП

Середній рівень СРБ у пацієнтів із стеатозом печінки склав $(3,1 \pm 1,4)$ мг/л, у підгрупі пацієнтів з НАСГ – $(5,2 \pm 1,7)$ мг/л, в той час як в підгрупі пацієнтів з ФП F0-1 рівень СРБ склав $(6,3 \pm 0,9)$ мг/л та $(6,5 \pm 1,3)$ мг/л в підгрупі пацієнтів з ФП F1-2.

Достовірна різниця рівня СРБ була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного показника між підгрупою пацієнтів з НАСГ у порівнянні з групами пацієнтів із стеатозом печінки ($p_1 < 0,05$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,01$).

Також була виявлена достовірна різниця рівня СРБ при порівнянні підгруп пацієнтів з стеатозом печінки, НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2 з групою контролю ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$, $p_4 < 0,01$). Однак, при порівнянні рівня СРБ у підгрупах пацієнтів з ФП F0-1 та ФП F1-2 між собою, достовірної різниці не було виявлено ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$).

Також в дослідженні було виконане вивчення характеру змін рівнів ІЛ-6 (рис. 3.4.6), між підгрупами пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП.

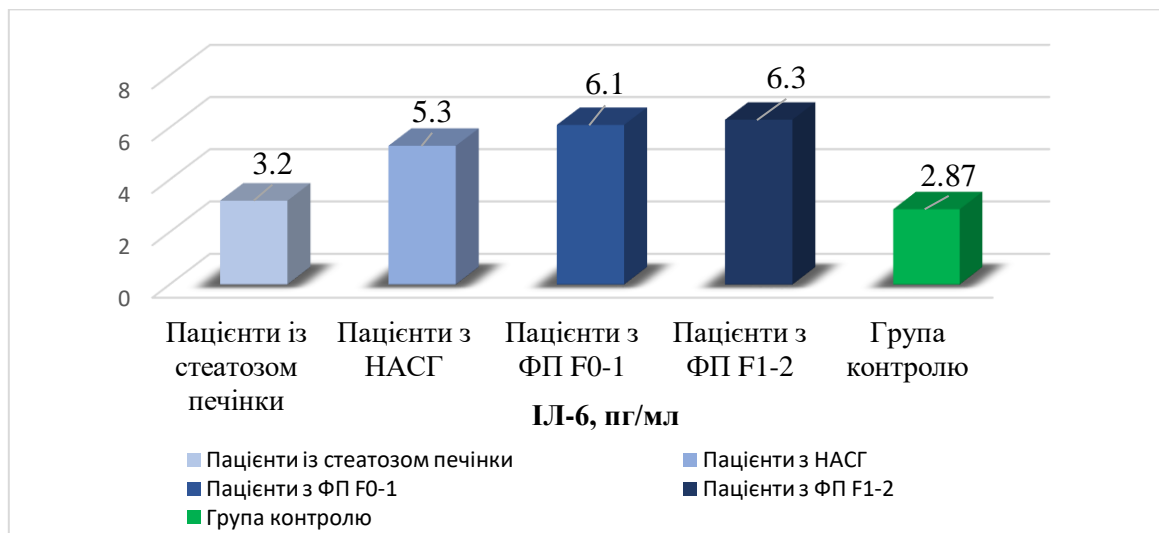


Рис 3.4.6 Середні значення рівня ІЛ-6 в підгрупах пацієнтів в залежності від стадії прогресування НАЖХП

Середній рівень ІЛ-6 у пацієнтів із стеатозом печінки склав $(3,2 \pm 1,2)$ пг/мл, у підгрупі пацієнтів з НАСГ – $(5,3 \pm 1,5)$ пг/мл, в той час як в підгрупі пацієнтів з ФП F0-1 рівень СРБ склав $(6,1 \pm 1,2)$ мг/л та $(6,3 \pm 0,9)$ пг/мл в підгрупі пацієнтів з ФП F1-2.

Достовірна різниця рівня ІЛ-6 була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного показника між підгрупою пацієнтів з НАСГ у порівнянні з групами пацієнтів із стеатозом печінки ($p_1 < 0,05$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,01$).

Також була виявлена достовірна різниця рівня ІЛ-6 при порівнянні підгруп пацієнтів з стеатозом печінки, НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2 з групою контролю ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$, $p_4 < 0,01$). Однак, при порівнянні рівня ІЛ-6 у підгрупах пацієнтів з ФП F0-1 та ФП F1-2 між собою, достовірної різниці не було виявлено ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$).

При дослідженні змін рівня ІЛ-4 серед підгруп пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП була виявлена тенденція до зниження даного показника по мірі прогресування НАЖХП ($p > 0,05$).

Аналіз рівня гаптоглобіну серед підгруп пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП виявив його достовірне зростання по мірі прогресування НАЖХП (рис 3.4.7).

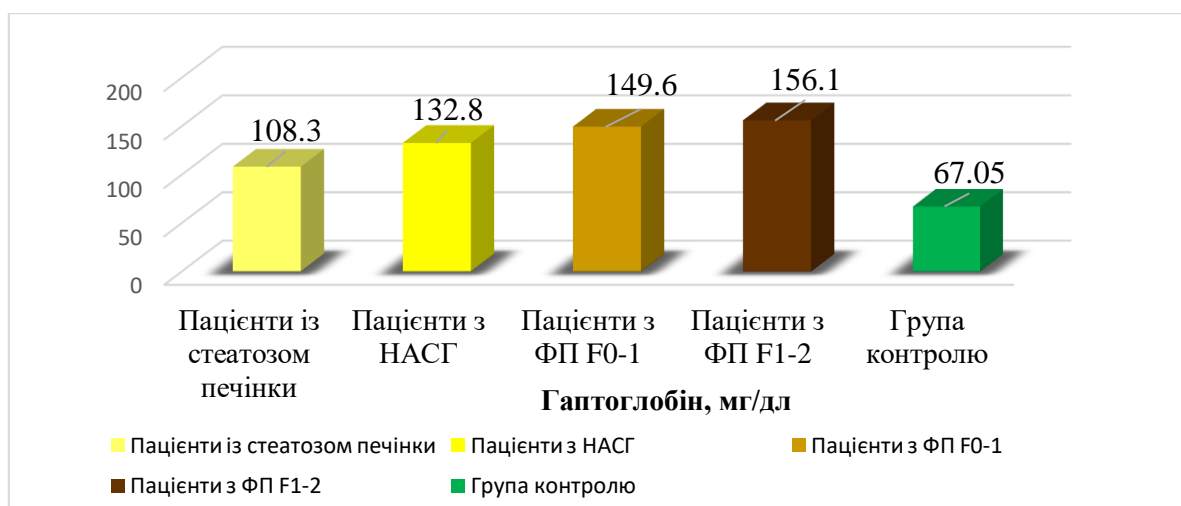


Рис 3.4.7 Середні значення рівня гаптоглобіну в підгрупах пацієнтів в залежності від стадії прогресування НАЖХП

Середній рівень гаптоглобіну у пацієнтів із стеатозом печінки склав $(108,3 \pm 10,2)$ мг/дл, у підгрупі пацієнтів з НАСГ – $(132,8 \pm 17,4)$ мг/дл, в той час як в підгрупі пацієнтів з ФП F0-1 рівень гаптоглобіну склав $(149,6 \pm 14,3)$ мг/дл та $(156,1 \pm 12,4)$ пг/мл в підгрупі пацієнтів з ФП F1-2.

Достовірна різниця рівня гаптоглобіну була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного показника між підгрупою пацієнтів з НАСГ у порівнянні з групами пацієнтів із стеатозом печінки ($p_1 < 0,05$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,01$).

Також була виявлена достовірна різниця рівня гаптоглобіну при порівнянні підгруп пацієнтів з стеатозом печінки, НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2 з групою контролю ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$, $p_4 < 0,01$). При порівнянні рівня гаптоглобіну у підгрупах пацієнтів з ФП F0-1 та ФП F1-2 між собою, також була виявлена достовірна різниця даного показника ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$).

Аналізуючи результати показників системної запальної відповіді у обстежених пацієнтів, був виявлений взаємозв'язок між наявністю супутньої ГХ у пацієнтів з НАЖХП та загальним підвищенням системного запалення. Так, достовірне зростання рівня СРБ, ІЛ-6 та гаптоглобіну у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та групою контролю підтверджує незалежну роль ГХ в розвитку хронічного системного запального процесу у пацієнтів з НАЖХП.

Аналіз показників СРБ, ІЛ-6 та гаптоглобіну виявив достовірне підвищення вказаних показників у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в залежності від прогресування ГХ. Такі результати підтверджують негативний вплив прогресування ГХ та пов'язаних з нею метаболічних порушень на розвиток хронічного системного запального процесу у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ.

Також достовірне підвищення СРБ, ІЛ-6 та гаптоглобіну у підгрупі пацієнтів з НАСГ в порівнянні з підгрупами пацієнтів із стеатозом печінки, ФП F0-1, та ФП F1-2, вказує на участь прозапальних цитокінів в розвитку запалення тканини печінки та подальшого прогресу стадій НАЖХП.

3.5 Рівень пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП та в разі її коморбідного перебігу з ГХ та його взаємозв'язки з досліджуваними показниками

З метою виконання завдання дослідження, в роботі було виконане поглиблене вивчення характеру змін прозапального цитокіну пентраксину-3 у досліджуваних пацієнтів.

Аналіз змісту пентраксину-3 в плазмі крові досліджуваних пацієнтів (рис. 3.5.1) виявив його достовірне підвищення в групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП ($p < 0,01$) та групою контролю ($p < 0,001$).

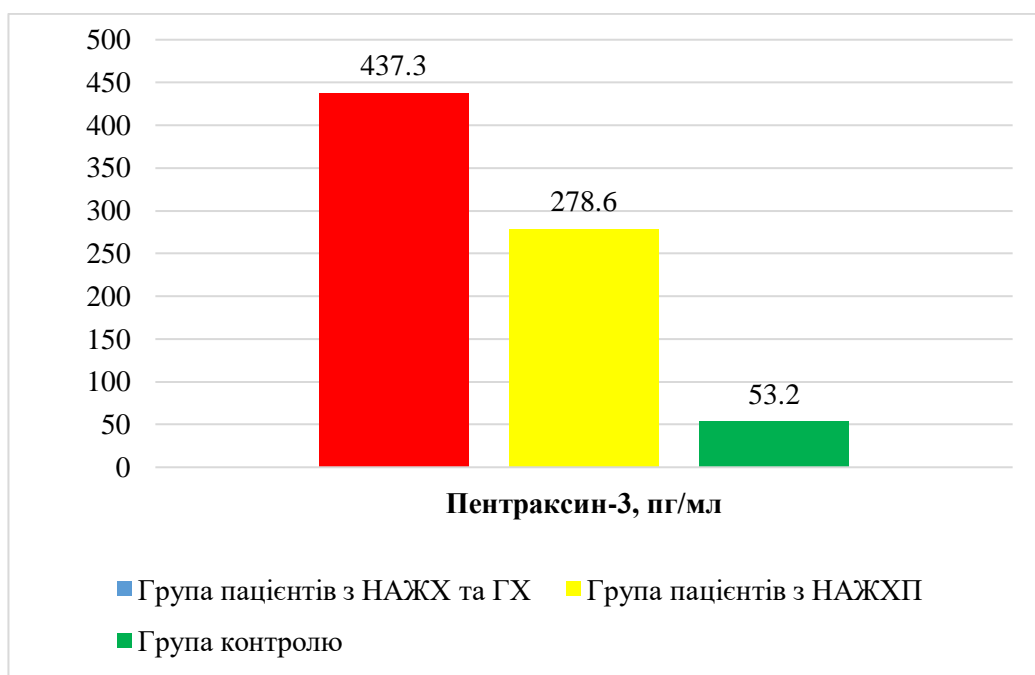


Рис 3.5.1 Середні значення рівня пентраксину-3 в групах досліджуваних пацієнтів

Так, середній рівень пентраксину-3 у групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ склав $(437,3 \pm 26,15)$ пг/мл, в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП – $(285,3 \pm 32,73)$ пг/мл та в групі контролю – $(53,2 \pm 28,31)$ пг/мл ($p < 0,001$).

Було також виявлене достовірне підвищення рівня пентраксину-3 в залежності від ступеню ГХ (рис. 3.5.2) у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ.

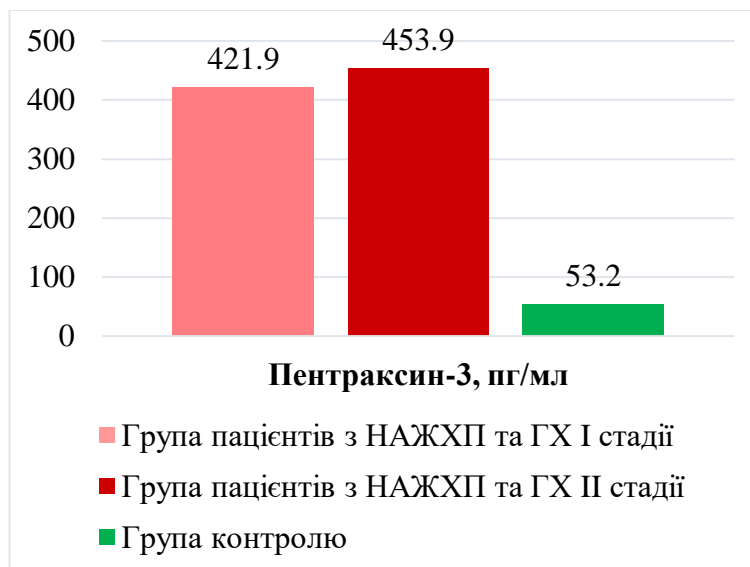


Рис 3.5.2 Середні значення пентраксину-3 в підгрупах пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ

Так, середній рівень пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії склав $(421,9 \pm 31,45)$ пг/мл, у пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії – $(453,9 \pm 33,72)$ пг/мл ($p < 0,001$). При вивченні змін рівня пентраксину-3 у пацієнтів з коморбідною патологією в залежності від ступеню ГХ було виявлене його достовірне зростання по мірі прогресування ГХ ($p < 0,05$).

Доповнено наукові дані щодо змін рівня пентраксину-3 в залежності від прогресування НАЖХП (рис. 3.5.3). Так, середній рівень пентраксину-3 достовірно підвищувався в залежності від стадій прогресування запальних та фібротичних змін в тканині печінки.

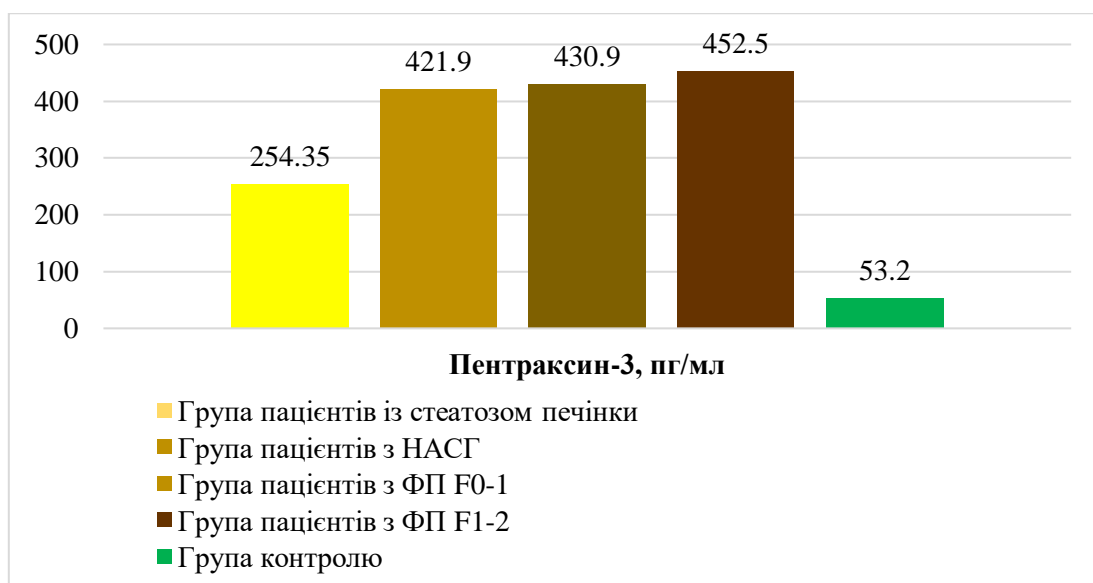


Рис. 3.5.3. Середній рівень пентраксину-3 в залежності від стадій прогресування НАЖХП

Було визначено, що середній рівень досліджуваного показника склав $(254,35 \pm 21,19)$ пг/мл у пацієнтів зі стеатозом печінки, $(421,9 \pm 26,37)$ пг/мл у пацієнтів з НАСГ, $(430,9 \pm 31,17)$ пг/мл у пацієнтів зі стадією фіброзу печінки F0-1 та відповідно $(452,5 \pm 39,43)$ пг/мл у пацієнтів зі стадією фіброзу печінки F1-2 ($p < 0,001$).

Достовірна різниця рівня пентраксину-3 була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного показника між підгрупою пацієнтів із стеатозом печінки у порівнянні з групами пацієнтів з НАСГ ($p_1 < 0,001$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,001$).

Також була виявлена достовірна різниця рівня пентраксину-3 при порівнянні підгруп пацієнтів з стеатозом печінки, НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2 з групою контролю ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$, $p_4 < 0,001$). Однак, при порівнянні рівня пентраксину-3 у підгрупах пацієнтів з НАСГ та ФП F0-1 між собою, достовірної різниці не було виявлено ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$).

Враховуючи те, що пентраксин-3 є специфічним маркером запальної відповіді, отримані дані дозволяють зробити припущення щодо наявності патогенетичного взаємозв'язку між розвитком хронічного системного запального процесу та

прогресуванням ГХ та її стадій у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ.

Отримані дані можуть свідчити про безпосередню або опосередковану роль пентраксину-3 в патогенетичних ланках формування запальної відповіді в тканині печінки з подальшим переходом в НАСГ та фіброз печінки. Окрім того, результати вмісту пентраксину-3 в плазмі крові пацієнтів з НАЖХП можуть позиціонувати даний цитокін в якості неінвазивного діагностичного маркера НАЖХП та прогресування її стадій.

У ході дослідження доведено наявність кореляційних зв'язків між пентраксином-3 та досліджуваними показниками.

Було встановлено, що порушення ферментативної активності печінки при поєднанні НАЖХП та ГХ асоціюється з достовірним підвищенням пентраксину-3 (Табл.3.5.1).

Таблиця 3.5.1

Кореляційні зв'язки пентраксину-3 з показниками ферментної активності печінки у досліджуваних пацієнтів

Показник	Група пацієнтів з НАЖХП та ГХ (n=40)				Група пацієнтів з НАЖХП (n=42)			
	Δ АСТ, МО/л	Δ АЛТ, МО/л	Δ ГГТ, МО/л	Δ ЛФ, МО/л	Δ АСТ, МО/л	Δ АЛТ, МО/л	Δ ГГТ, МО/л	Δ ЛФ, МО/л
ΔПентраксин-3, пг/мл	r=+0,85	r=+0,78	r=+0,72	r=+0,65	r=+0,64	r=+0,72	r=+0,61	r=+0,56

Так, у пацієнтів з коморбідною патологією коефіцієнт кореляції між рівнем пентраксину-3 та АСТ склав r=+0,85, АЛТ – r=+0,78, ГГТ – r=+0,72 та ЛФ – r=+0,65 (p=0,01).

У пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП коефіцієнти кореляції розподілилися наступним чином: Δпентраксин-3 і ΔАСТ: r=+0,64, Δпентраксин-3 і ΔАЛТ: r=+0,72, Δпентраксин-3 і ΔГГТ: r=+0,61, Δпентраксин-3 і ΔЛФ: r=+0,56 (p<0,05).

Отримані дані можуть вказувати на наявність патогенетичного зв'язку між розвитком запалення жирової тканини з подальшим порушенням клітинної цілісності гепатоцитів та індукцією локальної і системної імунної відповіді, а також на додатковий негативний вплив ГХ на функціональний стан печінки.

Таблиця 3.5.2

Кореляційні зв'язки пентраксину-3 з показниками вуглеводного обміну у досліджуваних пацієнтів

Показник	Група пацієнтів з НАЖХП та ГХ (n=40)			Група пацієнтів з НАЖХП (n=42)		
	ΔГлюкоза, ммоль/л	ΔІнсулін, мкМО/мл	ΔНОМА- IR	ΔГлюкоза, ммоль/л	ΔІнсулін, мкМО/мл	ΔНОМА- IR
ΔПентраксин- 3, нг/мл	r=+0,75	r=+0,54	r=+0,65	r=+0,67	r=+0,52	r=+0,61

Коефіцієнти кореляції між пентраксином-3 та показниками вуглеводного обміну (Табл.3.5.2) у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ були розподілені наступним чином: Δпентраксин-3 і Δ глюкоза натще: r=+0,75, Δпентраксин-3 і Δ інсулін: r=+0,54, Δпентраксин-3 і Δ НОМА-IR: r=+0,65 (p<0,01).

У пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП коефіцієнти кореляції були наступними: Δпентраксин-3 і Δ глюкоза натще: r=+0,67, Δпентраксин-3 і Δ інсулін: r=+0,52, Δпентраксин-3 і Δ НОМА-IR: r=+0,61 (p<0,05).

Отримані дані вказують на наявність взаємозв'язку між розвитком системної запальної відповіді та зниженням реактивності організму до метаболічної дії інсуліну, а також на опосередкований вплив ГХ на погіршення стану вуглеводного обміну у разі поєднаного перебігу НАЖХП та ГХ.

Кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією (Табл.3.5.3) були наступними: Δпентраксин-3 і ΔЗХ: r=+0,64, Δпентраксин-3 і ΔТГ: r=+0,65, Δпентраксин-3 і ΔЛПНЩ: r=+0,75,

Δ Пентраксин-3 і Δ КА: $r=+0,62$, Δ Пентраксин-3 і Δ ЛПДНЩ: $r=+0,44$, Δ Пентраксин-3 і Δ ЛПВЩ: $r= - 0,45$ ($p<0,05$).

Таблиця 3.5.3

Кореляційні зв'язки пентраксину-3 з показниками ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ

Показник	Група пацієнтів з НАЖХП та ГХ (n=40)					
	Δ ЗХ, ммоль/л	Δ ТГ, ммоль/л	Δ ЛПНЩ, ммоль/л	Δ ЛПДНЩ, ммоль/л	Δ ЛПВЩ, ммоль/л	Δ КА
Δ Пентраксин-3, пг/мл	$r=+0,64$	$r=+0,65$	$r=+0,75$	$r=+0,44$	$r= - 0,45$	$r=+0,62$

У разі ізольованого перебігу НАЖХП (Табл.3.5.4) кореляції між пентраксином-3 та показниками ліпідного обміну були: Δ Пентраксин-3 і Δ ЗХ: $r=+0,61$, Δ Пентраксин-3 і Δ ТГ: $r=+0,57$, Δ Пентраксин-3 і Δ ЛПНЩ: $r=+0,68$, Δ Пентраксин-3 і Δ КА: $r=+0,56$, Δ Пентраксин-3 і Δ ЛПДНЩ: $r=+0,41$, Δ Пентраксин-3 і Δ ЛПВЩ: $r= - 0,38$ ($p<0,05$).

Таблиця 3.5.4

Кореляційні зв'язки пентраксину-3 з показниками ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП

Показник	Група пацієнтів з НАЖХП (n=42)					
	Δ ЗХ, ммоль/л	Δ ТГ, ммоль/л	Δ ЛПНЩ, ммоль/л	Δ ЛПДНЩ, ммоль/л	Δ ЛПВЩ, ммоль/л	Δ КА
Δ Пентраксин-3, пг/мл	$r=+0,61$	$r=+0,57$	$r=+0,68$	$r=+0,41$	$r= - 0,38$	$r=+0,56$

Виявлені сильні прямі кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та ЗХ, ТГ та ЛПНЩ можуть вказувати на додатковий вплив системного запалення та ГХ на метаболізм ліпідів та їх фракцій.

Виявлені наступні кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та показниками системної запальної відповіді у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ (Табл.3.5.5)

Таблиця 3.5.5

Кореляційні зв'язки пентраксину-3 з показниками системної запальної відповіді у пацієнтів з НАЖХП та ГХ

Показник	Група пацієнтів з НАЖХП та ГХ (n=40)			
	ΔСРБ, мг/мл	ΔІЛ-6, пг/мл	ΔІЛ-4, пг/мл	Δгаптоглобін, мг/дл
ΔПентраксин-3, пг/мл	r=+0,94	r=+0,78	r= - 0,45	r=+0,78

Так, коефіцієнти кореляції між рівнем пентраксину-3 та маркерами системної запальної відповіді були наступними: Δпентраксин-3 і ΔСРБ: r=+0,94, Δпентраксин-3 і ΔІЛ-6: r=+0,78, Δпентраксин-3 і ΔІЛ-4: r= - 0,45, Δпентраксин-3 і Δгаптоглобін: r=+0,78 (p<0,05).

У пацієнтів з НАЖХП без ГХ (Табл.3.5.6) коефіцієнти кореляції розподілилися наступним чином: Δпентраксин-3 і ΔСРБ: r=+0,92, Δпентраксин-3 і ΔІЛ-6: r=+0,72, Δпентраксин-3 і ΔІЛ-4: r= - 0,41, Δпентраксин-3 і Δгаптоглобін: r=+0,64 (p<0,01).

Таблиця 3.5.6

Кореляційні зв'язки пентраксину-3 з показниками системної запальної відповіді у пацієнтів з НАЖХП

Показник	Група пацієнтів з НАЖХП (n=42)			
	ΔСРБ, мг/мл	ΔІЛ-6, пг/мл	ΔІЛ-4, пг/мл	Δгаптоглобін, мг/дл
ΔПентраксин-3, пг/мл	r=+0,92	r=+0,72	r= - 0,41	r=+0,64

Таким чином, сильні позитивні кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та СРБ, ІЛ-6 та гаптоглобіном були дещо сильнішими у разі коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ, що може свідчити про самостійний вклад метаболічних порушень при ГХ в розвиток посилення системної запальної відповіді.

Було також виявлено ряд кореляційних зв'язків між пентраксином-3 та показниками ЕД (Табл.3.5.7).

Таблиця 3.5.7

Кореляційні зв'язки пентраксину-3 з показниками ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з НАЖХП та ГХ

Показник	Група пацієнтів з НАЖХП та ГХ (n=40)			
	ΔeNOS, пг/мл	Δфібриноген, г/л	ΔСК, мкмоль/л	ΔЕЗВД ПА, %
ΔПентраксин-3, пг/мл	r= - 0,85	r=+0,78	r=+0,73	r= - 0,66

У пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ коефіцієнти кореляції між пентраксином-3 та маркерами ендотеліальної дисфункції розподілилися наступним чином: Δпентраксин-3 і ΔeNOS: r= - 0,85, Δпентраксин-3 і Δфібриноген: r=+0,78, Δпентраксин-3 і ΔСК: r=+0,73 та Δпентраксин-3 і ΔЕЗВД ПА: r= - 0,66 (p<0,05).

У разі ізольованого перебігу НАЖХП коефіцієнти кореляції між вказаними показниками були наступними (Табл.3.5.8): Δпентраксин-3 і ΔeNOS: r= - 0,81, Δпентраксин-3 і Δфібриноген: r=+0,67, Δпентраксин-3 і ΔСК: r=+0,66 та Δпентраксин-3 і ΔЕЗВД ПА: r= - 0,61 (p<0,01).

Кореляційні зв'язки пентраксину-3 з показниками ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з НАЖХП

Показник	Група пацієнтів з НАЖХП (n=42)			
	ΔeNOS, пг/мл	Δфібриноген, г/л	ΔСК, мкмоль/л	ΔЕЗВД ПА, %
ΔПентраксин-3, пг/мл	r= - 0,81	r=+0,67	r=+0,66	r= - 0,61

Встановлені сильні кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та показниками ендотеліальної реактивності у досліджуваних пацієнтів вказують на достовірну залежність між підвищенням досліджуваного цитокіну, а також самостійним впливом ГХ, на розвиток дисфункції ендотелію.

За матеріалами розділу 3 було опубліковано:

1. Holenko T.M., Babak O.Ya. Pentraxin-3 level in patients with nonalcoholic fatty liver disease and arterial hypertension comorbide course depending on endothelial dysfunction / Babak O.Ya., Holenko T.M. // Проблеми ендокринної патології. – 2019. – №. 4(70). – С. 14-22;

2. Голенко Т.М., Бабак О.Я. Клінічне значення пентраксину-3 в диференціюванні стадій неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби / Голенко Т.М. Бабак О.Я. // Medical Rewiew Vol.6 – Матеріали 8 щорічної науково-практичної конференції «Актуальні питання медицини» - 10-12 квітня 2019 р. – м. Баку, Азербайджан. – С. 14;

3. Holenko T.M, Gorciy O.V. Pentaxin-3 level and functional state of vascular endothelium in patients with a combined course of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension / Holenko T.M, Gorciy O.V. // Abstract book Gastro Update Europe 2019, Hungary, Budapest. – С. 38-39;

4. Патент України на корисну модель № 139018, UA, МПК (2006.01) G 01 N 33/48. Спосіб неінвазивної діагностики фіброзу печінки у хворих на

неалкогольну жирову хворобу печінки / О.Я.Бабак, Т.М.Голенко; Харківський національний медичний університет. – u 2019 07026 від 10.12.2019, Бюл. № 23;

5. Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. Clinical significance of pentraxin-3 and C-reactive protein in the differentiation of stages of nonalcoholic fatty liver disease hypertension / Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. // East European Scientific Journal. – 2020. – № 10(62), том 1 – С. 25-29;

6. Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. The role of pentraxin-3 in non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. // European journal of pharmaceutical and medical research. – 2020. – № 7(12) – С. 100-104;

7. Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. Serum pentaxin-3 level in patients with nonalcoholic fatty liver disease and arterial hypertension comorbide course / Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. // 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 2020 р. – м. Харків, Україна. – С. 16;

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП НА ТЛІ ГХ

4.1 Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну на клініко-гемодинамічні параметри, ферментативну активність печінки, показники інсулінорезистентності та стан ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ

В даному розділі дисертації наведені результати дослідження динаміки клініко-гемодинамічних параметрів та функціонального стану печінки у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну.

Всім пацієнтам були надані рекомендації щодо корекції режиму харчування, калорійності раціону, систематичних фізичних навантажень та відпочинку.

З метою оцінки впливу запропонованого лікування, пацієнтам з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ I стадії був призначений адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день та периндоприл (у вигляді периндоприлу тозилату) в дозі 10 мг/добу. Пацієнтам з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ II стадії був призначений адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день та комбінація антигіпертензивних препаратів: периндоприл (у вигляді периндоприлу тозилату) в дозі 10 мг/добу та індапамід в дозі 2,5 мг/добу.

Пацієнти з ізольованим перебігом НАЖХП отримували адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день. Для внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок адеметіоніну був розчинений у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідна

доза адеметіоніну була розведена у 250 мл фізіологічного розчину та проведена інфузія в/в повільно у v.basilica упродовж 1-2 годин.

Тривалість лікування адеметіоніном складала 2 місяці.

Аналіз динаміки ферментативної активності печінки, показників вуглеводного та ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ проводився на початку та через 2 місяці лікування.

У пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ та без неї протягом всього курсу лікування (два місяці) побічних ефектів від застосованих препаратів виявлено не було.

Аналіз результатів застосування комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну у пацієнтів з НАЖХП, що плине на тлі ГХ, продемонстрував суттєве зменшення таких скарг, як підвищена втомлюваність, головний біль, загальна слабкість, ниючий біль в правому підребер'ї, зниження апетиту та порушення сну. Після проведеної терапії значне покращення свого самопочуття спостерігалось у 83% пацієнтів.

У пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ було виявлене вірогідне зниження рівнів САТ і ДАТ у порівнянні з вихідними даними даної групи пацієнтів (рис. 4.1.1).

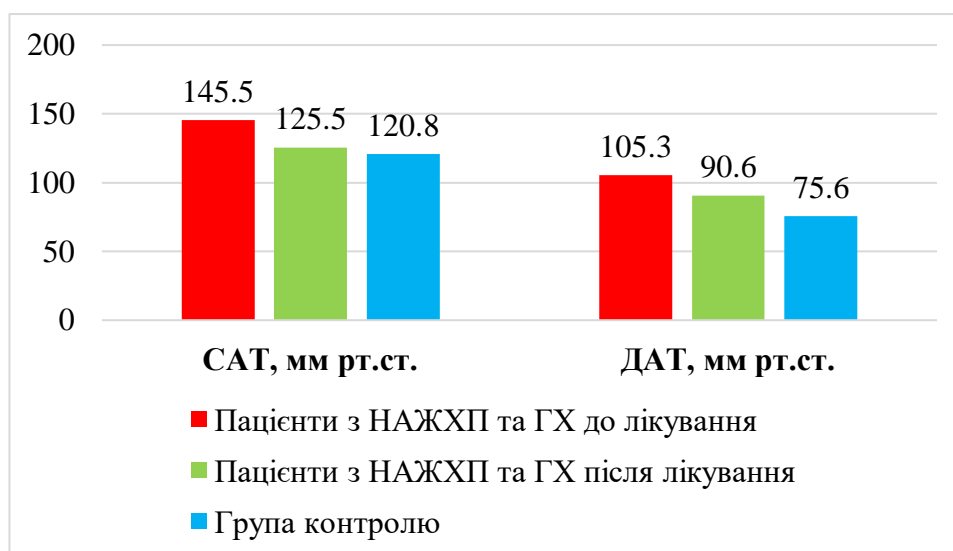


Рис 4.1.1 Середні значення САТ та ДАТ у групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ на тлі лікування

Так, у пацієнтів з НАЖХП та ГХ на тлі комбінованого лікування встановлено зниження середній показників САТ з $(145,5 \pm 10,0)$ мм рт.ст. до $(125,5 \pm 5,0)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Середні показники ДАТ у досліджуваних пацієнтів в середньому були знижені з $(105,3 \pm 10,0)$ мм рт.ст. до $(90,6 \pm 5,0)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Також, результати застосування комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну демонструють участь даної терапії у зниженні середніх рівнів САТ та ДАТ в групі пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ в залежності від ступеню ГХ (4.1.2).

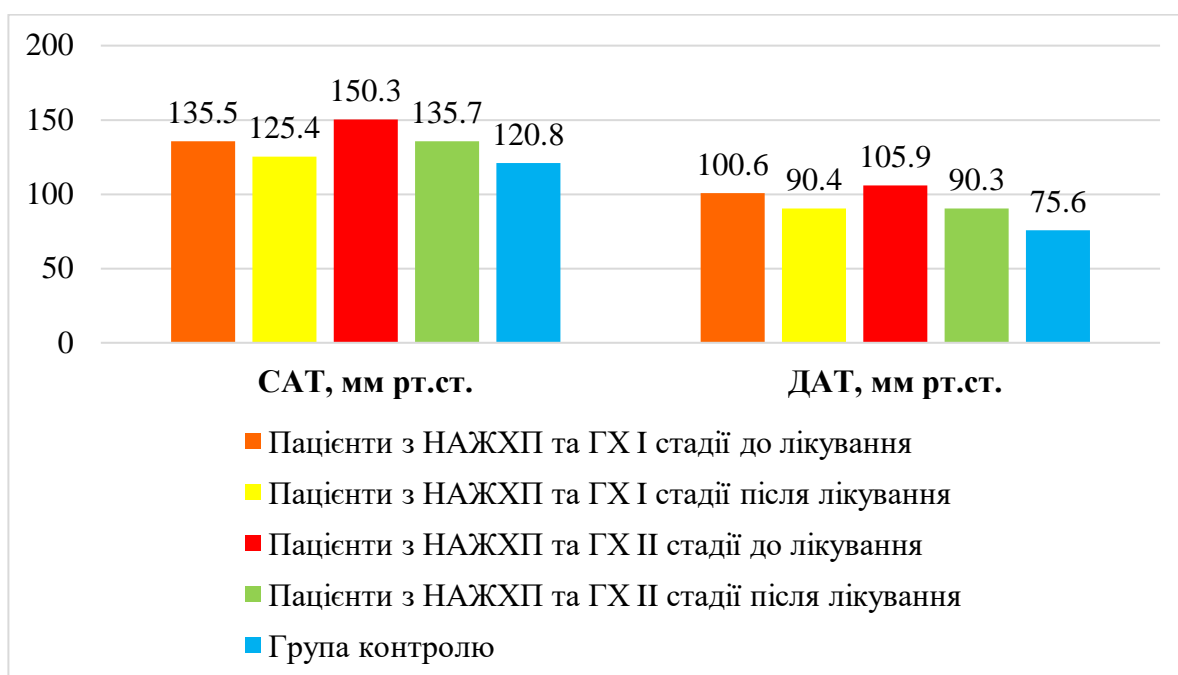


Рис 4.1.2 Середні значення САТ та ДАТ у підгрупах пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від стадії ГХ на тлі лікування

Так, середній рівень САТ в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії достовірно знизився з $(135,5 \pm 5,0)$ мм рт.ст. до $(125,4 \pm 5,0)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Середній рівень САТ в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії достовірно знизився з $(150,3 \pm 9,0)$ мм рт.ст. до $(135,7 \pm 5,0)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Середній рівень ДАТ в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії був достовірно знижений з $(100,6 \pm 5,0)$ мм рт.ст. до $(90,4 \pm 5,0)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Середній рівень ДАТ в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії знизився з $(105,9 \pm 10,0)$ мм рт.ст. до $(90,3 \pm 5,0)$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

У пацієнтів з коморбідною патологією після надання рекомендацій щодо корекції режиму харчування, калорійності раціону, систематичних фізичних навантажень та відпочинку, а також призначення комбінованої терапії, було виявлене вірогідне зниження середніх показників ІМТ та ОТ/ОС (рис. 4.1.3).

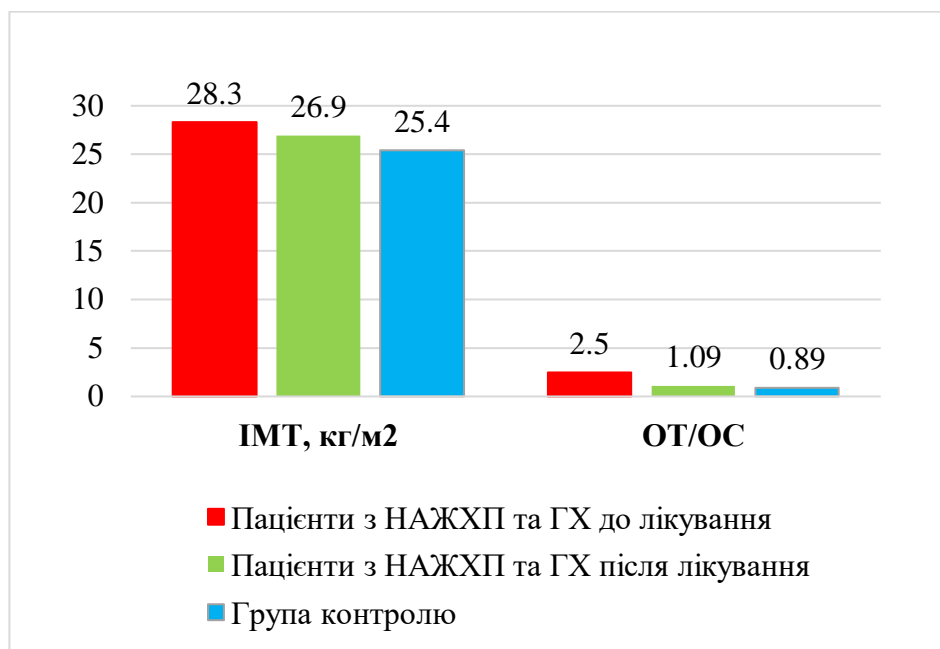


Рис 4.1.3. Середні значення ІМТ та ОТ/ОС у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ після лікування

Так, на тлі запропонованого лікування, середні значення ІМТ серед пацієнтів з НАЖХП та ГХ були знижені з $(28,3 \pm 2,14)$ кг/м² до $(26,9 \pm 3,27)$ кг/м² ($p < 0,05$). Середні значення відношення ОТ/ОС у пацієнтів з коморбідною патологією були знижені з $(2,5 \pm 0,8)$ до $(1,09 \pm 0,7)$ ($p < 0,05$).

При порівнянні середніх рівнів ІМТ та відношення ОТ/ОС у підгрупах пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ до та після лікування, достовірних змін рівня досліджуваних показників виявлено не було ($p > 0,05$).

На 61 день з початку використання комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ спостерігалось достовірне зниження показників цитолізу печінки (рис. 4.1.4).

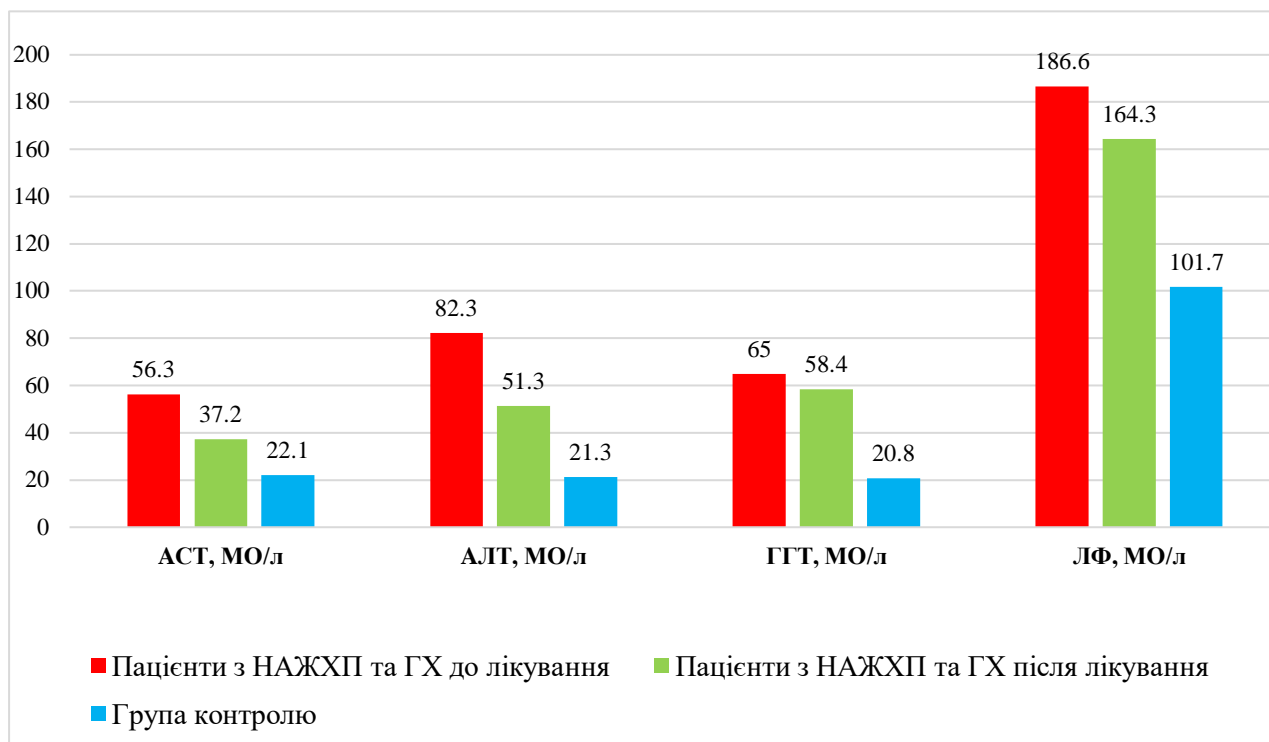


Рис 4.1.4 Середні значення показників ферментативного стану печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ після лікування

Так, середні значення рівнів АСТ в групі пацієнтів з коморбідною патологією були знижені з $(56,3 \pm 10,2)$ МО/л до $(37,2 \pm 12,5)$ МО/л ($p < 0,01$). Середні значення рівнів АЛТ у досліджуваних пацієнтів були також знижені з $(82,3 \pm 12,4)$ МО/л до $(51,3 \pm 11,8)$ МО/л ($p < 0,01$). Середні значення ГГТ на тлі запропонованого лікування зменшилися з $(65,0 \pm 16,4)$ МО/л до $(58,4 \pm 12,5)$ МО/л ($p < 0,05$), а середні значення ЛФ знизилися з $(186,6 \pm 27,9)$ МО/л до $(164,3 \pm 17,5)$ МО/л ($p < 0,05$).

При порівнянні середніх рівнів показників ферментативної активності печінки у підгрупах пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ до та після лікування, достовірних змін рівня досліджуваних показників виявлено не було ($p > 0,05$).

Аналізуючи отримані результати, слід відмітити виражений цитопротекторний ефект адеметіоніну та високу антигіпертензивну ефективність комбінації адеметіоніну та периндоприлу в групі пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ І

стадії та комбінації адеметіоніну, периндоприлу та індапаміду в групі пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ II стадії.

Таким чином, отримані дані свідчать, що досягнення цільових рівнів АСТ, АЛТ, ГГТ та ЛФ, а також середніх рівнів САТ і ДАТ у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ можна досягти за допомогою призначення запропонованої комбінованої терапії.

Позитивні зміни визначалися також при вивченні впливу запропонованої терапії на показники ІР (рис.4.1.5).

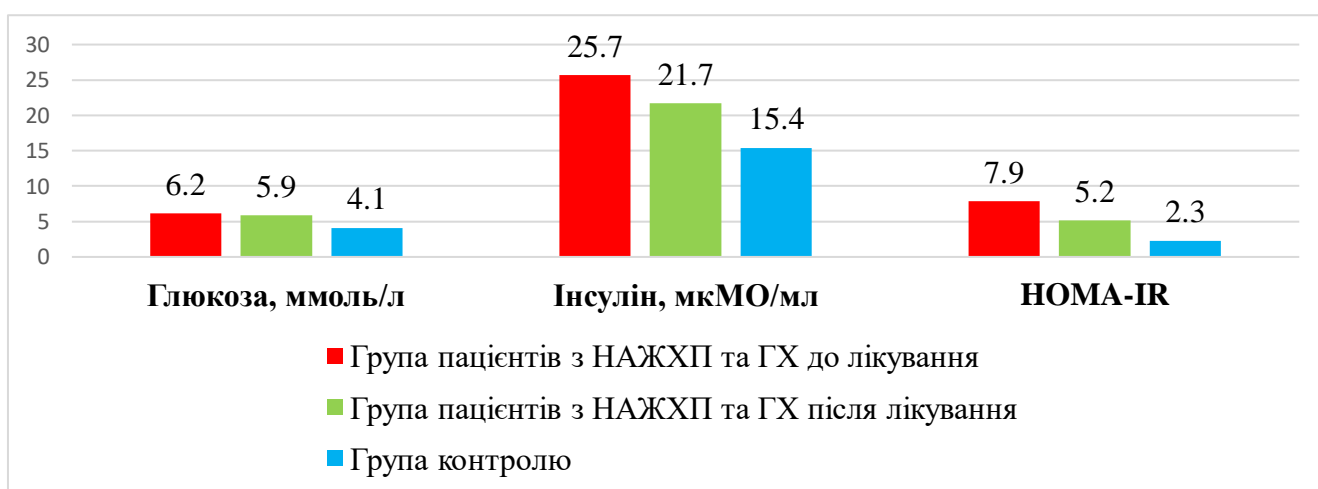


Рис 4.1.5 Середні значення показників вуглеводного обміну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ після лікування.

Порівняльний аналіз показників вуглеводного профілю до та після лікування виявив достовірне зниження середніх показників інсуліну та індексу НОМА у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в порівнянні з такими до лікування ($p < 0,05$).

Так, середній рівень інсуліну на тлі запропонованого лікування у пацієнтів з коморбідною патологією знизився з $(25,7 \pm 4,5)$ мкМО/мл до $(21,7 \pm 5,8)$ мкМО/мл. Середні показники індексу НОМА-ІР були знижені з $(7,9 \pm 0,6)$ до $(5,2 \pm 0,8)$ ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що середні рівні глюкози натще при порівнянні групи пацієнтів з коморбідною патологією до та після лікування мали лише тенденцію до

зниження та складали $(6,2\pm 1,3)$ ммоль/л до лікування та $(5,9\pm 1,1)$ ммоль/л після лікування ($p>0,05$).

При порівнянні середніх рівнів показників ІР у підгрупах пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ до та після лікування, достовірних змін рівня досліджуваних показників виявлено не було ($p>0,05$).

Як свідчать отримані дані, у пацієнтів з НАЖХП та ГХ спостерігалось вірогідне зниження таких показників ІР як рівень інсуліну та індекс НОМА-ІР, що може бути зумовлене як наданням пацієнтам рекомендацій щодо корекції режиму харчування, зниження калорійності раціону та виконання систематичних фізичних навантажень, так і плейотропним ефектом адеметіоніну.

У пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ в процесі лікування комбінованою антигіпертензивною терапією та адеметіоніном була відзначена статистично значуща позитивна динаміка середніх показників ліпідного обміну (рис. 4.1.6).

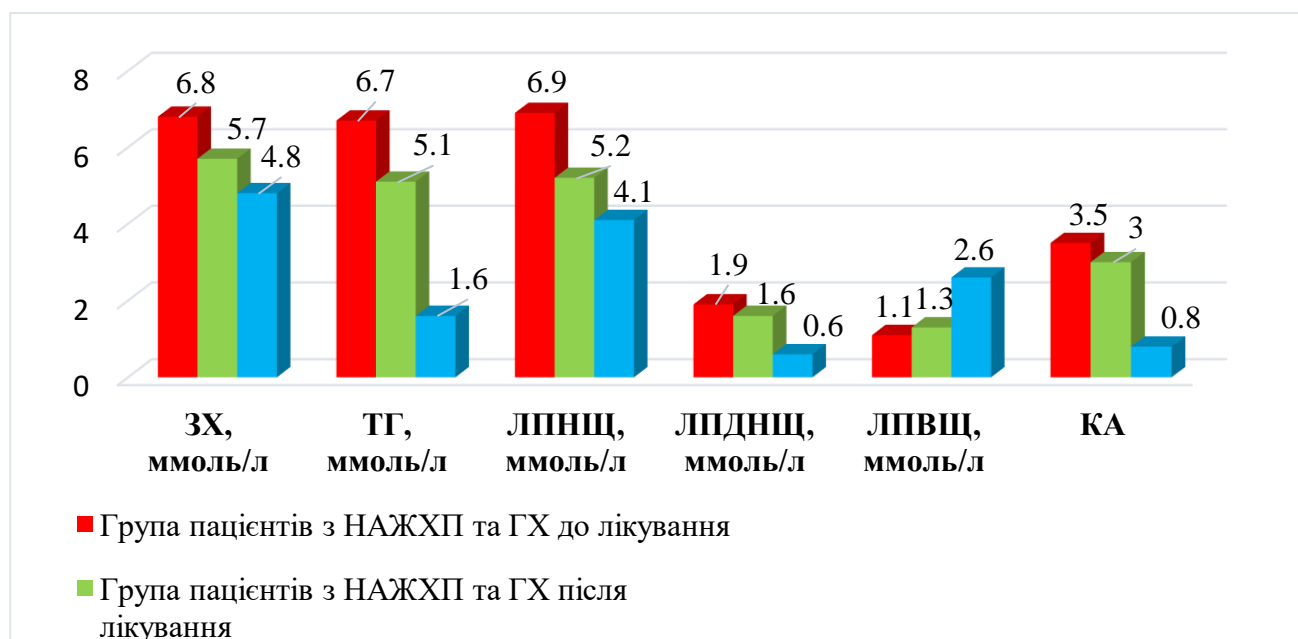


Рис 4.1.6 Середні значення показників ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ після лікування.

Середні показники ЗХ в групі пацієнтів з коморбідною патологією склали $(6,8\pm 0,6)$ ммоль/л до лікування та $(5,7\pm 0,8)$ ммоль/л після лікування ($p<0,01$).

Середній рівень ТГ у пацієнтів з коморбідною патологією на тлі запропонованого лікування знизився з $(6,7 \pm 0,5)$ ммоль/л до $(5,1 \pm 0,8)$ ммоль/л ($p < 0,05$). При визначенні фракцій ЗХ, було визначено достовірне зниження середнього рівня ЛПНЩ з $(6,9 \pm 0,7)$ ммоль/л до $(5,2 \pm 0,4)$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Показники середніх рівнів ЛПДНЩ, ЛПВЩ та КА до лікування при порівнянні з такими після лікування мали лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$).

Так, середній рівень ЛПДНЩ знизився з $(1,9 \pm 0,06)$ ммоль/л до $(1,6 \pm 0,04)$ ммоль/л ($p > 0,05$). Середній рівень ЛПВЩ складав $(1,1 \pm 0,2)$ ммоль/л до лікування та $(1,3 \pm 0,3)$ ммоль/л після лікування ($p > 0,05$). Також була відмічена тенденція до зниження середнього рівня КА з $(3,5 \pm 0,2)$ до лікування до $(3,0 \pm 0,4)$ після лікування ($p > 0,05$).

При порівнянні середніх рівнів показників ліпідного обміну у підгрупах пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ до та після лікування, достовірних змін рівня досліджуваних показників виявлено не було ($p > 0,05$).

Результати отриманих даних демонструють вплив корекції режиму харчування, зниження калорійності раціону, виконання систематичних фізичних навантажень, а також участь комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну в достовірному зниженні показників ЗХ, ТГ та ЛПНЩ у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ.

4.2 Показники ендотеліальної дисфункції та системної запальної відповіді на тлі лікування комбінованою антигіпертензивною терапією та адеметіоніну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ

Аналіз середніх рівнів eNOS та СК в плазмі крові пацієнтів з коморбідною патологією продемонстрував достовірне зниження їх рівнів при порівнянні вказаних показників до та після лікування (рис.4.2.1).

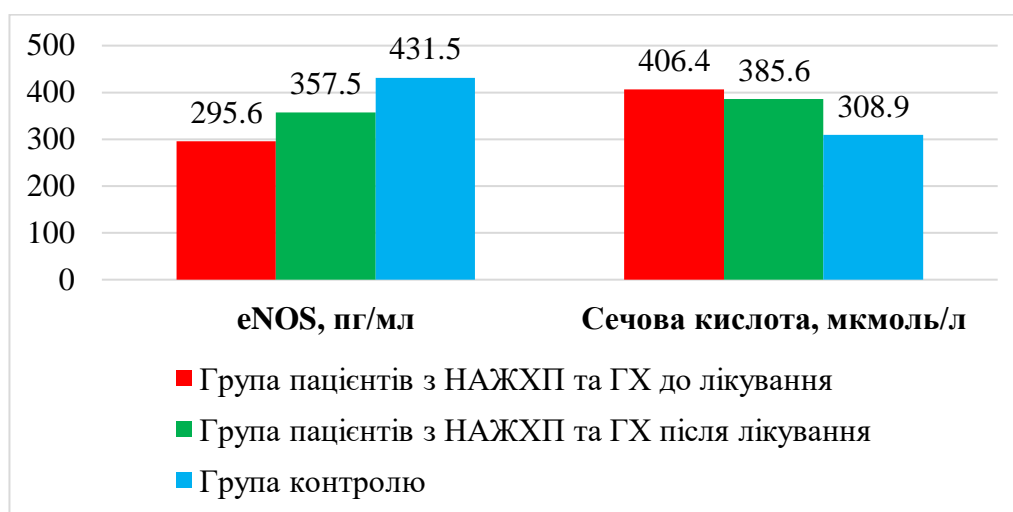


Рис 4.2.1 Середні значення рівня eNOS та СК в групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ після лікування

Так, на тлі запропонованого лікування, середній рівень eNOS у пацієнтів з коморбідною патологією достовірно підвищився з $(295,6 \pm 35,67)$ пг/мл до $(357,5 \pm 23,48)$ пг/мл ($p < 0,01$). Також, після проведеного лікування, було визначено достовірне зниження середнього рівня СК з $(406,4 \pm 25,6)$ мкмоль/л до $(385,6 \pm 25,6)$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Порівняльний аналіз середніх рівнів фібриногену та ЕЗВД ПА у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ виявив позитивні зміни вказаних показників на тлі запропонованого лікування (рис.4.2.2.).

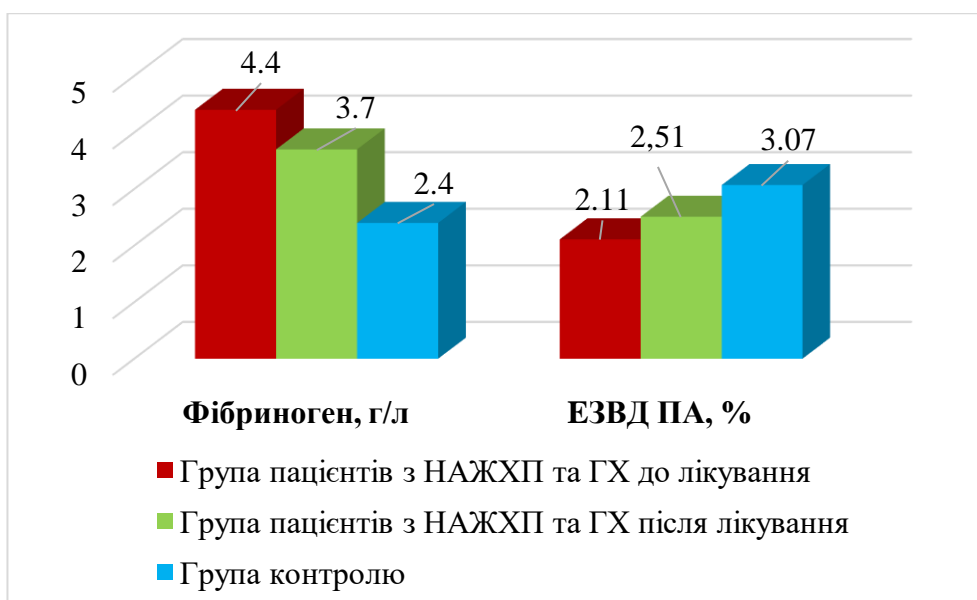


Рис 4.2.2 Середні значення рівня фібриногену та ЕЗВД ПА в групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ після лікування

Так, середній рівень фібриногену у пацієнтів з коморбідною патологією на тлі лікування достовірно знизився з $(4,4 \pm 1,4)$ г/л до $(3,7 \pm 1,3)$ г/л ($p < 0,05$). Середній рівень ЕЗВД ПА в групі досліджуваних пацієнтів був підвищений з $(2,11 \pm 0,67)$ % до $(2,51 \pm 0,67)$ % ($p < 0,05$).

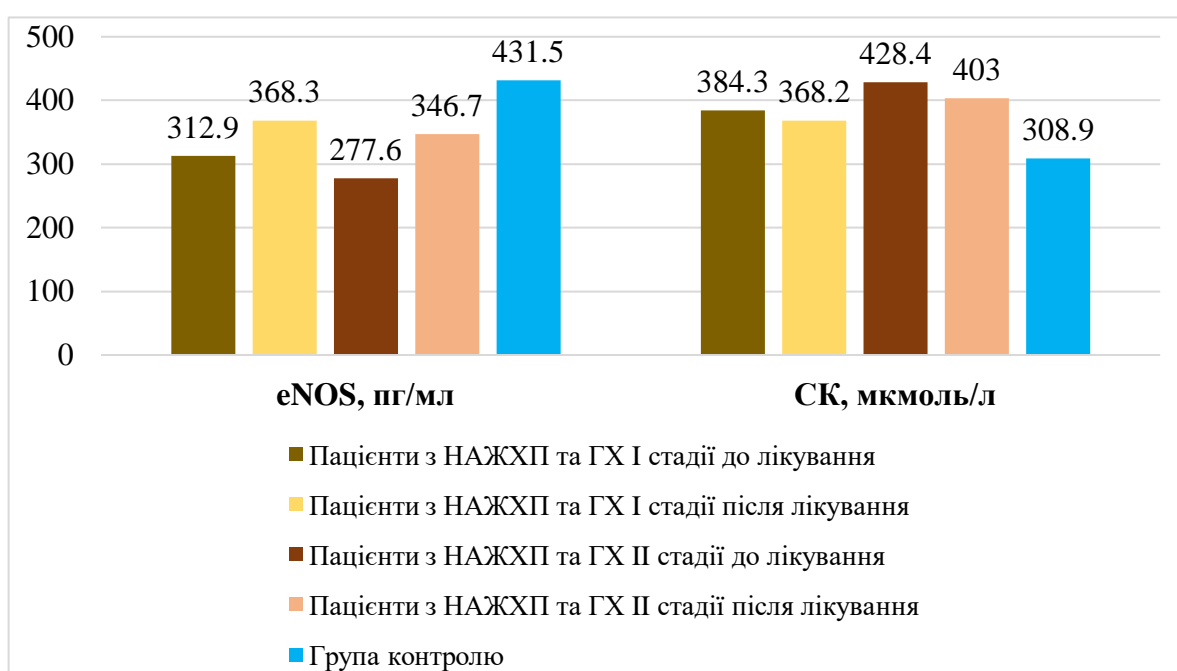


Рис.4.2.3 Середні значення рівня eNOS та СК в підгрупах пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від стадії ГХ після лікування

Було встановлено, що запропонована медикаментозна корекція мала позитивний вплив на рівень eNOS та СК у підгрупах пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ (рис. 4.2.3)

Так, під впливом терапії, в групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії було виявлене достовірне підвищення середнього рівня eNOS з $(312,9 \pm 27,4)$ пг/мл до $(368,3 \pm 26,4)$ пг/мл ($p < 0,01$). Середній рівень СК в групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії мав достовірне зниження з $(384,3 \pm 4,21)$ мкмоль/л до $(368,2 \pm 3,73)$ мкмоль/л, ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії середній рівень eNOS підвищився з $(277,6 \pm 28,3)$ пг/мл до $(346,7 \pm 18,2)$ пг/мл ($p < 0,05$), а середній рівень СК знизився з $(428,4 \pm 3,15)$ мкмоль/л до $(403 \pm 2,21)$ мкмоль/л.

Також було встановлено, що запропонована медикаментозна корекція мала позитивний вплив на середні рівні фібриногену та ЕЗВД ПА у підгрупах пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від стадії ГХ (рис. 4.2.4).

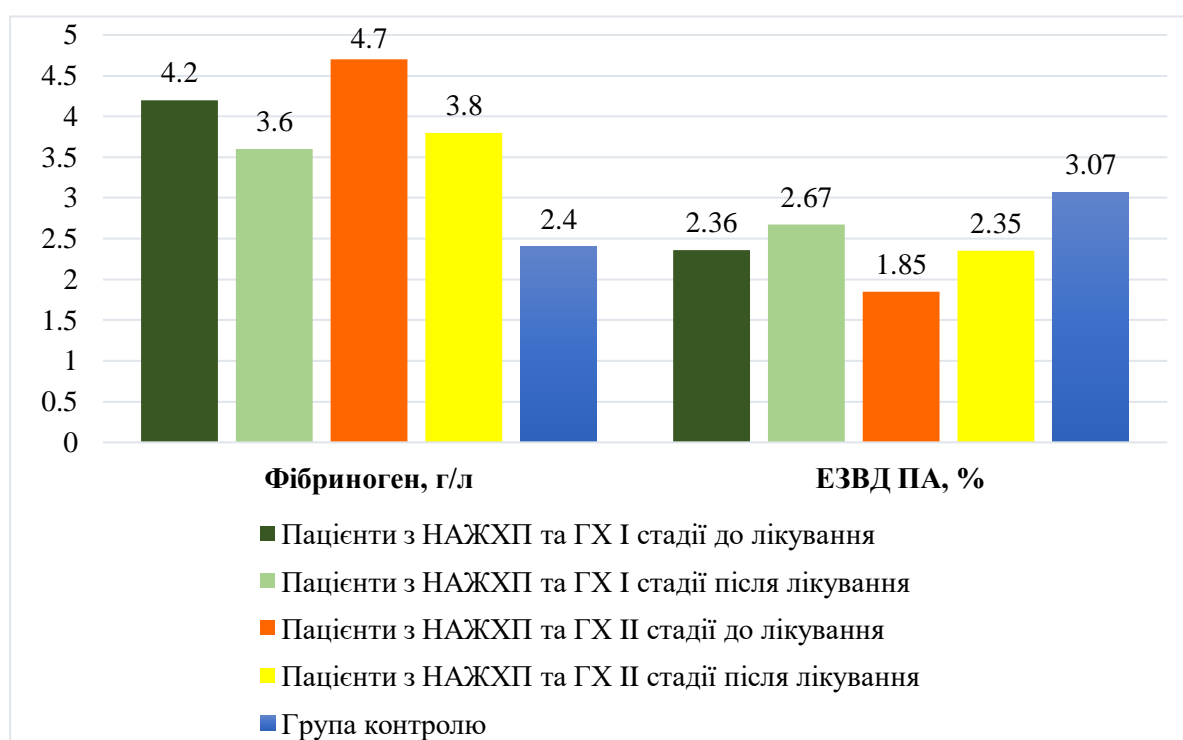


Рис.4.2.4 Середні значення рівня фібриногену та ЕЗВД ПА в підгрупах пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від стадії ГХ після лікування

Так, під впливом терапії, в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії було виявлене зниження середнього рівня фібриногену з $(4,2 \pm 0,19)$ г/л до $(3,6 \pm 0,21)$ г/л ($p < 0,05$), та підвищення середнього рівня ЕЗВД ПА з $(2,36 \pm 3,1)$ % до $(2,67 \pm 2,4)$ % ($p < 0,05$).

В підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії було виявлене зниження середнього рівня фібриногену з $(4,7 \pm 0,13)$ г/л до $(3,8 \pm 0,19)$ г/л ($p < 0,05$), та зростання середнього рівня ЕЗВД ПА з $(1,85 \pm 3,4)$ % до $(2,35 \pm 1,0)$ % ($p < 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ результати застосування комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну демонструють достовірне покращення функціонального стану ендотелію.

Аналіз середніх рівнів маркерів системної запальної відповіді в плазмі крові пацієнтів з коморбідною патологією продемонстрував зміну рівнів вказаних показників при порівнянні їх до та після лікування (рис. 4.2.5).

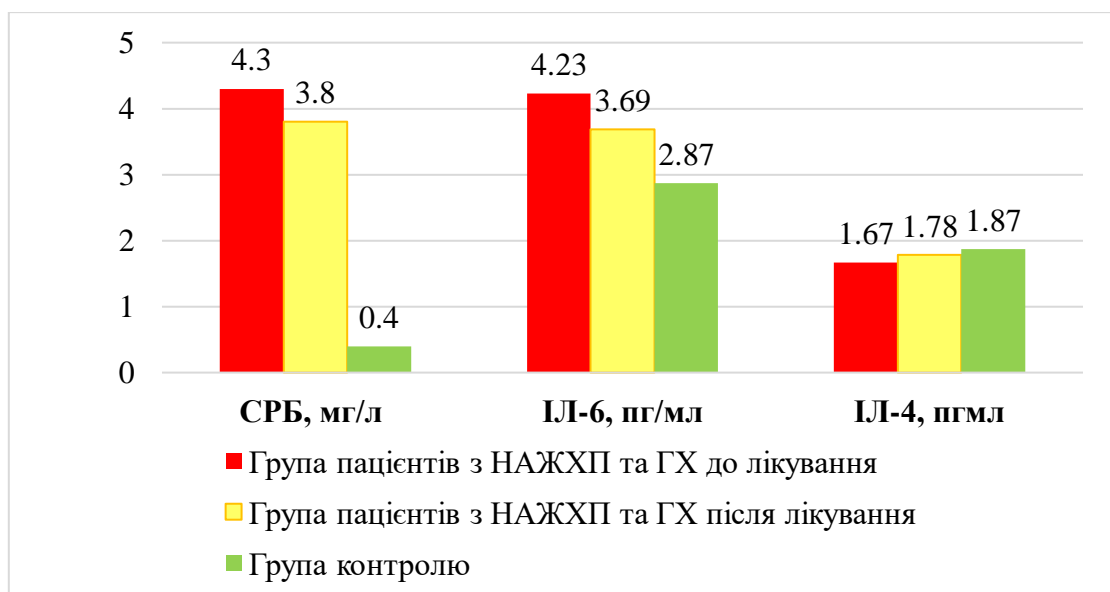


Рис 4.2.5 Середні значення маркерів системної запальної відповіді в групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ після лікування

Так, на 61 день з початку використання адеметіоніну спостерігалася позитивна динаміка щодо показників системної запальної відповіді у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ.

Середній рівень СРБ знизився з $(4,3 \pm 3,6)$ мг/л до $(3,8 \pm 1,4)$ мг/л у групі пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ ($p < 0,05$). Також було відмічено зниження середнього рівня ІЛ-6 з $(4,23 \pm 1,8)$ пг/мл до $(3,69 \pm 0,9)$ пг/мл у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ. Однак, слід зазначити, що достовірного підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-4 на тлі лікування виявлено не було ($p > 0,05$).

Таким чином, у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ результати застосування комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну демонструють достовірне покращення показників системного запалення.

Отже, запропонована терапевтична стратегія може бути використана при лікуванні даної когорти пацієнтів з метою зниження активності системної запальної відповіді у пацієнтів з НАЖХП, що плине на тлі ГХ.

4.3 Ефективність впливу комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну на рівень пентраксину-3 та показники фіброзу печінки у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ

З метою виконання завдання дослідження, нами було визначено середній рівень пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП та ГХ на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну (рис. 4.3.1).

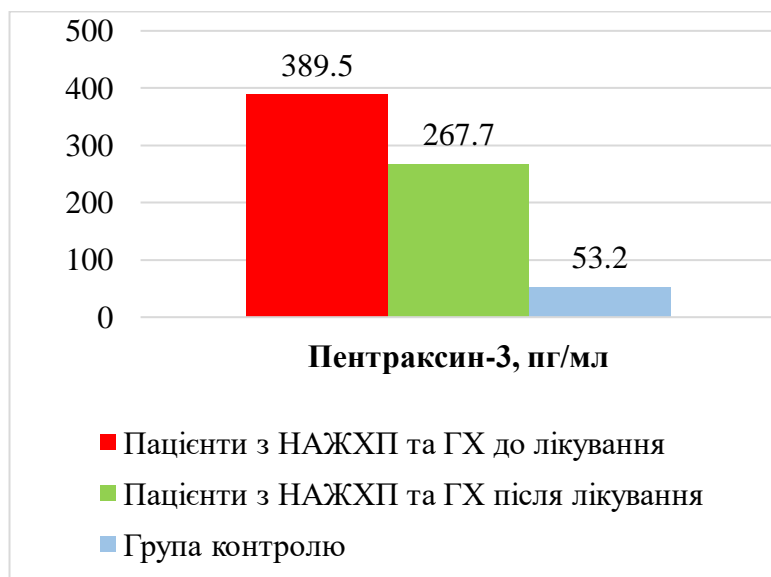


Рис. 4.3.1. Динаміка рівня пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП та ГХ після лікування

У пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ в процесі лікування була відзначена статистично значуща позитивна динаміка концентрації запального біомаркера - пентраксину-3. Так, на 61-й день терапії у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ вміст пентраксину-3 знизився з $(389,5 \pm 35,86)$ пг/мл до $(267,7 \pm 44,4)$ пг/мл ($p < 0,05$).

При порівнянні рівня пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП з різним стадіями прогресування НАЖХП до і після лікування, було виявлено, що два місяці лікування адеметіоніном сприяло зниженню рівня пентраксину-3 у всіх пацієнтів (рис.4.3.2).

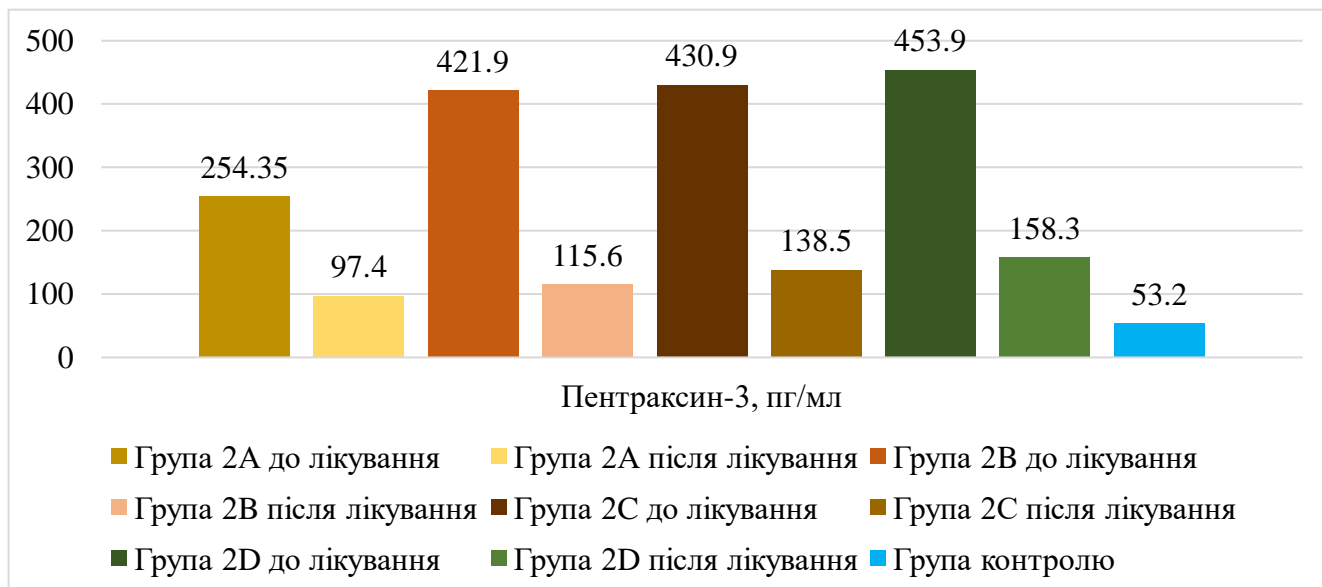


Рис. 4.3.2 Динаміка рівня пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП після лікування

Достовірна різниця показників до та після лікування у пацієнтів з НАЖХП була в групі: 2D (ступінь фіброзу F1-2) з $(453,9 \pm 39,43)$ пг/мл до лікування і $(158,3 \pm 35,12)$ пг/мл після лікування ($p < 0,05$), в групі 2C (ступінь фіброзу F0-1) з $(430,9 \pm 31,17)$ пг/мл до лікування і $(138,5 \pm 28,12)$ пг/мл після лікування ($p < 0,05$), в групі 2B (стадія НАСГ) з $(421,9 \pm 26,37)$ пг/мл до лікування до $(115,6 \pm 22,17)$ пг/мл після лікування ($p < 0,001$) та в групі 2A (стадія стеатозу печінки) з $(254,35 \pm 21,19)$ пг/мл до лікування до $(97,4 \pm 37,65)$ пг/мл після лікування ($p < 0,001$).

У пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ результати застосування адеметіоніну демонструють участь даного препарату в достовірному зниженні рівня пентраксину-3 на різних стадіях НАЖХП.

Також було доведено, що на 61 день з початку використання адеметіоніну спостерігалася позитивна динаміка щодо регресу фіброзу печінки в групі пацієнтів з НАЖХП (рис. 3.4.3).



Рис. 4.3.2 Динаміка рівня пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП після лікування

Так, кількість пацієнтів в стадії фіброзу F1-2 зменшилась з 23,8 % до 15 %. Кількість пацієнтів в стадії фіброзу F0-1 зменшилась з 26,1 % до 17 %, кількість пацієнтів в стадії НАСГ зменшилась з 23,8% до 14 %. А кількість пацієнтів в стадії стеатозу печінки зростає з 26,1 % до 54%.

Таким чином, отримані результати застосування адеметіоніну демонструють участь даного препарату в регресі стадій НАЖХП.

Для ілюстрації особливостей клінічного перебігу та оцінки ефективності комплексного лікування пацієнтів із зазначеними коморбідними захворюваннями представляємо два клінічні випадки.

Клінічний випадок 1. Хворий М., 48 років, медична карта стаціонарного хворого № 937, 2017 рік, звернувся зі скаргами на загальну слабкість, зменшення апетиту, тупий ниючий біль в ділянці правого підребер'я, порушення сну, періодичну печію після прийому їжі, періодичний головний біль, переважно в потиличній ділянці, який виникає на тлі підвищення артеріального тиску, підвищену втомлюваність.

Проведено загальноприйняті методи обстеження: збір анамнезу захворювання та життя, об'єктивне обстеження, клініко-діагностичне обстеження.

Анамнез захворювання: вважає себе хворим близько 5 років, коли було вперше зафіксовано підвищення АТ та діагностовано ГХ І стадії, І ступеню.

НАЖХП було діагностовано 3 роки тому. Сімейний та епідеміологічний анамнез – без особливостей.

Об'єктивне обстеження: загальний стан відносно задовільний. Шкірні покриви блідно-рожевого кольору, без висипу. Маса тіла – 89 кг, зріст – 1,83 м, ІМТ – 26,6 кг/м², що свідчить про надлишкову масу тіла (передожиріння). Над усією поверхнею легень дихання чисте, везикулярне. Межі відносної та абсолютної тупості серця не розширені. Серцева діяльність ритмічна, тони дещо приглушені. ЧСС – 83 уд. за хв, АТ – 155/90 мм рт. ст. Язик чистий, не обкладений нальотом. Пальпаторно живіт м'який, безболісний. Печінка збільшена в розмірах +1-1,5 см, м'яка, при пальпації безболісна. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без особливостей.

Хворому, наряду із загальноприйнятим комплексом досліджень, проведені додаткові дослідження (рівні ІЛ-6, ІЛ-4, гаптоглобіну, eNOS, пентраксину-3 сироватки крові та вимірювання ЕЗВД ПА).

Дані лабораторних методів дослідження:

Рівні ферментів печінки: АСТ – 35,6 МО/л, АЛТ – 57,3 МО/л, ГГТ – 63,5 МО/л, ЛФ – 173,2 МО/л;

Рівні ліпідів сироватки крові: ЗХ – 4,5 ммоль/л, ТГ – 4,2 ммоль/л, КА – 3,3, що свідчить про наявність дисліпідемії;

Рівні показників вуглеводного обміну: рівень глюкози натще – 5,8 ммоль/л, інсуліну крові – 22,9 мкМО/мл, індекс НОМА-ІR – 5,9, що свідчить про наявність порушення вуглеводного обміну;

Рівні показників ендотеліальної дисфункції: рівень eNOS – 306,8 пг/мл, СК – 411,5 мкмоль/л, фібриногену – 4,1 г/л, , що свідчить про наявність початкових стадій ендотеліальної дисфункції;

Рівні маркерів системної запальної відповіді: рівень СРБ – 3,7 мг/л, ІЛ-6 – 3,1 пг/мл, ІЛ-4 – 1,73 пг/мл, гаптоглобіну – 113,6 мг/дл, пентраксину-3 – 241,17 пг/мл, що свідчить про активацію системної запальної відповіді.

Вимірювання ЕЗВД ПА – 2,54 %;

ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, ЧСС=83 за хв.

УЗД печінки: межі печінки розширені, судинний малюнок нечіткий, виявлене дистальне затухання ехосигналу, ехоструктура паренхіми неоднорідна, жирове переродження печінки, ліва доля – 62,6 мм, права доля – 141,2 мм, внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені.

УЗД серця: аорта ущільнена. Корінь аорти не розширений. Порожнини серця не збільшені. Локальна і глобальна скорочуваність лівого шлуночка задовільна. Збережена систолічна функція лівого шлуночка, ФВ – 65%.

Результати ТЕ – стадія фіброзу печінки F0 за METAVIR.

За результатами дослідження встановлено діагноз: Гіпертонічна хвороба I стадії, I ступеню, ризик низький. НАЖХП в стадії стеатозу печінки.

Пацієнту були надані рекомендації щодо корекції режиму харчування, зниження калорійності раціону, виконання систематичних фізичних навантажень, а також був призначений адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день та периндоприл (у вигляді периндоприлу тозилату) в дозі 10 мг/добу. Тривалість лікування адеметіоніном складала 2 місяці. Протягом всього курсу лікування побічних ефектів від застосованих препаратів виявлено не було.

Після проведеної терапії (через два місяці) хворий повідомив про суттєве зменшення скарг на загальну слабкість, зменшення апетиту, тупий ниючий біль в ділянці правого підребер'я, порушення сну та головний біль.

Результати лабораторних досліджень через два місяці після лікування:

Рівні ферментів печінки: АСТ – 31,2 МО/л, АЛТ – 46,9 МО/л, ГГТ – 58,2 МО/л, ЛФ – 156,1 МО/л;

Рівні ліпідів сироватки крові: рівень ЗХ – 4,1 ммоль/л, рівень ТГ – 3,9 ммоль/л, КА – 3,1;

Рівні показників вуглеводного обміну: рівень глюкози натще – 5,2 ммоль/л, інсуліну крові – 20,3 мкМО/мл, індекс НОМА-IR – 4,7;

Рівні показників ендотеліальної дисфункції: рівень eNOS – 375,1 пг/мл, СК – 405,2 мкмоль/л, фібриногену – 4,1 г/л;

Рівні маркерів системної запальної відповіді: рівень СРБ – 3,2 мг/л, ІЛ-6 – 2,5 пг/мл, ІЛ-4 – 1,82 пг/мл, гаптоглобіну – 111,3 мг/дл, пентраксину-3 – 146,48 пг/мл.

Вимірювання ЕЗВД ПА – 2,89 %.

УЗД печінки: межі печінки розширені, судинний малюнок чіткий, виявлене дистальне затухання ехосигналу, ехоструктура паренхіми неоднорідна, жирове переродження печінки, ліва доля – 57,3 мм, права доля – 138,4 мм, внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені.

Висновок: в обстеженого пацієнта при наявності поєданого перебігу НАЖХП в стадії стеатозу печінки та ГХ І стадії, І ступеню застосування адеметіоніну демонструють участь даного препарату у покращенні ферментативного стану печінки, ліпідного, вуглеводного обмінів, нормалізацію функції ендотелію та покращення показників системного запалення. Рекомендовано: спостереження за пацієнтом з моніторингом виявлених порушень досліджуваних показників та корекцією подальшої лікувальної тактики.

Клінічний випадок 2. Хвора І., 54 роки, медична карта стаціонарного хворого № 1168, 2018 рік, звернулася зі скаргами на виражену загальну слабкість, зменшення апетиту, нудоту, ниючий біль в ділянці правого підребер'я, порушення сну, головний біль, переважно в потиличній ділянці, шум в голові, іноді запаморочення, яке виникає на тлі підвищення артеріального тиску, підвищену втомлюваність та зниження настрою.

Проведено загальноприйнятні методи обстеження: збір анамнезу захворювання та життя, об'єктивне обстеження, клініко-діагностичне обстеження.

Анамнез захворювання: вважає себе хворою близько 13 років, коли було вперше зафіксовано підвищення АТ та діагностовано ГХ ІІ стадії, ІІ ступеню. НАЖХП було діагностовано 9 років тому. Сімейний та епідеміологічний анамнез – без особливостей.

Об'єктивне обстеження: загальний стан відносно задовільний. Шкірні покриви блідно-рожевого кольору, без висипу. Маса тіла – 84 кг, зріст – 1,71 м, ІМТ – 28,7 кг/м², що свідчить про надлишкову масу тіла (передожиріння). Над усією поверхнею легень дихання чисте, везикулярне. Межі відносної та абсолютної

тупості серця не розширені. Серцева діяльність ритмічна, тони дещо приглушені. ЧСС – 90 уд. за хв, АТ – 165/100 мм рт. ст. Язик чистий, не обкладений нальотом. Пальпаторно живіт м'який, болісний у правому підребер'ї. Печінка збільшена в розмірах +2-3 см, м'яка, при пальпації болісна. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без особливостей.

Хворій, наряду із загальноприйнятим комплексом досліджень, проведені додаткові дослідження (рівні ІЛ-6, ІЛ-4, гаптоглобіну, eNOS, пентраксину-3 сироватки крові та вимірювання ЕЗВД ПА).

Дані лабораторних методів дослідження:

Рівні ферментів печінки: рівень АСТ – 56,2 МО/л, АЛТ – 78,6 МО/л, ГГТ – 69,4 МО/л, ЛФ – 189,7 МО/л, що свідчить про наявність запалення та порушення ферментативної функції гепатоцитів;

Рівні ліпідів сироватки крові: рівень ЗХ – 6,3 ммоль/л, ТГ – 5,9 ммоль/л, КА – 3,5, що свідчить про наявність дисліпідемії;

Рівні показників вуглеводного обміну: рівень глюкози натще – 6,1 ммоль/л, інсуліну крові – 26,3 мкМО/мл, індекс НОМА-ІR – 7,13, що свідчить про наявність порушення вуглеводного обміну;

Рівні показників ендотеліальної дисфункції: рівень eNOS – 279,3 пг/мл, СК – 423,7 мкмоль/л, фібриногену – 4,4 г/л, що свідчить про виражену ендотеліальну дисфункцію;

Рівні маркерів системної запальної відповіді: рівень СРБ – 6,6 мг/л, ІЛ-6 – 6,2 пг/мл, ІЛ-4 – 1,58 пг/мл, гаптоглобіну – 149,2 мг/дл, пентраксину-3 – 478,24 пг/мл, що свідчить про прогресування системної запальної відповіді.

Вимірювання ЕЗВД ПА – 2,17 %.

ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, ЧСС=90 за хв. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

УЗД печінки: межі печінки розширені, судинний малюнок нечіткий, виявлене дистальне затухання ехосигналу, ехоструктура паренхіми неоднорідна, ліва доля – 75,9 мм, права доля – 152,3 мм, внутрішньопечінкові жовчні протоки розширені.

УЗД серця: аорта ущільнена. Корінь аорти не розширений. Порожнини серця не збільшені. Локальна і глобальна скорочуваність лівого шлуночка задовільна. Міокард лівого шлуночка потовщений. Збережена систолічна функція лівого шлуночка, ФВ – 61%.

Результати ТЕ – стадія фіброзу печінки F1-2 за METAVIR.

За результатами дослідження встановлено діагноз: ІХС: атеросклеротичний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба II стадії, II ступеню, ризик низький. СН I стадії. НАЖХП в стадії фіброзу печінки F1-2.

Пацієнтці були надані рекомендації щодо корекції режиму харчування, зниження калорійності раціону, виконання систематичних фізичних навантажень, а також був призначений адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день та комбінація антигіпертензивних препаратів – периндоприл (у вигляді периндоприлу тозилату) в дозі 10 мг/добу та індапамід в дозі 2,5 мг/добу.

Тривалість лікування адеметіоніном складала 2 місяці. Протягом всього курсу лікування побічних ефектів від застосованих препаратів виявлено не було.

Після проведеної терапії (через два місяці) пацієнтка повідомила про суттєве зменшення скарг на загальну слабкість, зменшення апетиту, нудоту, ниючий біль в ділянці правого підребер'я, порушення сну, головний біль, шум в голові та зниження настрою.

Результати лабораторних досліджень через два місяці після лікування:

Рівні ферментів печінки: рівень АСТ – 48,5 МО/л, АЛТ – 69,3 МО/л, ГГТ – 78,5 МО/л, ЛФ – 154,2 МО/л;

Рівні ліпідів сироватки крові: рівень ЗХ – 5,8 ммоль/л, рівень ТГ – 5,1 ммоль/л, КА – 3,3;

Рівні показників вуглеводного обміну: рівень глюкози натще – 5,9 ммоль/л, інсуліну крові – 23,1 мкМО/мл, індекс НОМА-IR – 6,06;

Рівні показників ендотеліальної дисфункції: рівень eNOS – 279,3 пг/мл, СК – 410,8 мкмоль/л, фібриногену – 4,1 г/л;

Рівні маркерів системної запальної відповіді: рівень СРБ – 5,2 мг/л, ІЛ-6 – 4,9 пг/мл, ІЛ-4 – 1,75 пг/мл, гаптоглобіну – 116,7 мг/дл, пентраксину-3 – 153,63 пг/мл.

Вимірювання ЕЗВД ПА – 2,58 %.

УЗД печінки: межі печінки розширені, судинний малюнок нечіткий, виявлене дистальне затухання ехосигналу, ехоструктура паренхіми неоднорідна, ліва доля – 72,3 мм, права доля – 146,2 мм, внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені.

Результати ТЕ – стадія фіброзу печінки F 0-1 за METAVIR.

Висновок: в обстеженої пацієнтки при наявності поєданого перебігу НАЖХП в стадії фіброзу печінки та ГХ II стадії II ступеню застосування адеметіоніну демонструє участь даного препарату у покращенні ферментативного стану печінки, ліпідного, вуглеводного обмінів, нормалізацію функції ендотелію, покращення показників системного запалення, а також у регресі стадій НАЖХП. Рекомендовано: спостереження за пацієнтом з моніторингом виявлених порушень досліджуваних показників та корекцією подальшої лікувальної тактики.

За матеріалами розділу 4 було опубліковано:

1. Александрова Т.М., Бабак О.Я. Ефективність впливу адеметіоніну на показники фіброзу печінки, рівень пентраксину-3 та метаболічних показників у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби / Александрова Т.М., Бабак О.Я. // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», присвяченої Дню науки - 22 травня 2020 р. – м. Харків, Україна. – С. 4. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

2. Aleksandrova T.M. Effects of ademetonine on pentraxin-3 level and metabolic indicators in patients with comorbid course of non-alcoholic liver disease and arterial hypertension/ Aleksandrova T.M. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання

клінічної медицини» - 20 листопада 2020 р. – м. Запоріжжя, Україна. – С. 319. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

3. Александрова Т.М., Бабак О.Я. Вплив адеметіоніну на метаболічні показники та рівень пентраксину-3 у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки / Александрова Т.М., Бабак О.Я. // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Young science 2.0» - 20 листопада 2020 р. – м. Київ, Україна. – С. 4. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

4. Патент України на корисну модель № 143506, UA, МПК (2020.01) А61К 31/00, А61Р 1/16 (2006.01), А61Р 9/12 (2006.01). Спосіб лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою I-II стадії / О.Я.Бабак, І.І. Карпенко, М.О. Візір, А.Д.Башкірова, Т.М. Голенко; Харківський національний медичний університет. – u 2020 02112 від 27.07.2020, Бюл. № 14. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

5. Alexandrova T. N., Babak O. Ya. Effects of ademetionine on liver fibrosis, level of pentraxin-3 and metabolic indicators in patients with comorbid course of non-alcoholic liver disease and arterial hypertension печінки / Alexandrova T. N., Babak O. Ya. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – № 6(28), – С. 95-101. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення та редагування статті).*

6. Інформаційний лист МОЗ України про нововведення в сфері охорони здоров'я № 02-2021 «Спосіб лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою I-II стадії», напрям впровадження – терапія. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих,*

провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на інформаційний лист).

7. Александрова Т.М. Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну на показники ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби / Александрова Т.М. // Збірник матеріалів кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету – 25 березня 2021 р. – м. Харків, Україна. – С. 3. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез)*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одним з найпоширеніших прогресуючих захворювань печінки в структурі сучасної гепатології [1, 2, 26]. Враховуючи результати аналізу реєстру UNOS/OPTN, станом на сьогодні НАЖХП є другою за поширеністю в світі нозологією серед хронічних захворювань печінки, при якій є необхідним проведення трансплантації печінки [28]. Останнім часом значну увагу науковців привертає дослідження механізмів прогресування НАЖХП у пацієнтів з супутнім перебігом гіпертонічної хвороби (ГХ). Сучасні епідеміологічні дані продемонстрували, що біля 49,5% пацієнтів з ГХ мають НАЖХП, а розповсюдженість ГХ є значно вищою у пацієнтів з НАЖХП, ніж в загальній популяції [85]. Встановлено, наявність та стадія прогресування НАЖХП у пацієнтів з супутньою ГХ значно підвищує ризик розвитку ССЗ [7, 87]. Результати зростаючого об'єму досліджень демонструють наявність спільних факторів розвитку НАЖХП та ГХ, таких як: розвиток системного запалення [88, 89], інсулінорезистентності (ІР) [94, 95], ендотеліальної дисфункції (ЕД) [96, 97], та оксидативного стресу [98, 99].

Дисертаційна робота виконана на базі КНП «Лозівське територіальне медичне об'єднання», стаціонар №1, в межах НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету МОЗ України «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності» (№ держ. реєстрації 0118U000937).

Обстежений контингент пацієнтів склав 102 пацієнта, які були розподілені на наступні групи: основна група – 40 пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, група порівняння – 42 пацієнти з ізольованим перебігом НАЖХП, та група контролю – 20 відносно здорових осіб. Середній вік обстежених пацієнтів склав (46,2±9,3) років. Для більш детального вивчення перебігу досліджуваних патологій, групи пацієнтів були розподілені на підгрупи. Основна група була розподілена на 2 підгрупи: підгрупа 1 А (9 пацієнтів з НАЖХП та ГХ І стадії) та

підгрупа 1 В (21 пацієнт з НАЖХП та ГХ II стадії). Група порівняння була розподілена на 4 підгрупи: підгрупа 2 А (10 пацієнтів із стеатозом печінки), підгрупа 2 В (10 пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ)), підгрупа 2 С (10 пацієнтів з фіброзом печінки F 0-1) та підгрупа 2 D (11 пацієнтів з фіброзом печінки F 1-2);

Дослідження було виконане з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагноз ГХ був встановлений за наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» та критеріями європейських (ESH/ESC) клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії, 2013 року. Ступінь та стадія ГХ були визначені на підставі настанови Європейського товариства кардіологів з клінічної практики ведення пацієнтів з ГХ 2018 р. (ESC/ESH Clinical Practice Guidelines, 2018).

Діагноз НАЖХП в стадії стеатозу був встановлений на підставі ультразвукового методу дослідження печінки, критеріїв Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL, 2016 р.), Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD, 2018 р.). Також для верифікації стеатозу печінки були використані такі біомаркери, як розрахунок індексу ожиріння печінки (fatty liver index), шкала вмісту жиру при НАЖХП (NAFLD liver fat score), та індекс стеатозу печінки (hepatic steatosis index).

Діагноз НАЖХП в стадії НАСГ визначали на підставі Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 06 листопада 2014 року № 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит», Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки

(EASL, 2016 р.), Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD, 2018 р.), визначення активності ферментів печінки (АСТ, АЛТ, співвідношення АСТ/АЛТ, ГГТ, ЛФ), а також визначення рівнів ІЛ-6, ІЛ-4, СРБ. Також для верифікації НАСГ була використана GULAB-шкала, що базується на результатах УЗД печінки, показниках ліпідного спектра, рівня АЛТ, визначення ІМТ, а також врахування статі пацієнта.

Оцінка вираженості фіброзу печінки була проведена за результатами транзиторної еластографії (ТЕ) та відповідає значенням міжнародної шкали METAVIR.

Усім пацієнтам було виконано збір анамнезу захворювання та життя, скарг, опитування щодо вживання алкоголю за допомогою опитувальника настанови керівної групи лікарів Великої Британії щодо безпечного вживання алкоголю (UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines). Всім пацієнтам було проведено визначення антропометричних даних (вага, зріст, ІМТ, ОТ, ОС, відношення ОТ/ОС), вимірювання САТ, ДАТ, дослідження біохімічних показників функціонального стану печінки (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ), дослідження показників ліпідного обміну (ЗХ, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА), дослідження показників інсулінорезистентності (глюкоза натще, інсулін, індекс НОМА-IR), визначення показників ендотеліальної дисфункції (ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS), сечова кислота (СК), фібриноген, ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії (ЕЗВД ПА)), дослідження показників системної запальної відповіді (СРБ, ІЛ-6, ІЛ-4, гаптоглобін), визначення рівня пентраксину-3 в плазмі крові за допомогою імуноферментного методу.

При дослідженні ліпідного обміну, визначення рівня ЛПНЩ проводили за формулою В. Фрідевальда [316]: $ЛПНЩ = ЗХ - ЛПВЩ - ТГ / 2,29$ (ммоль/л); рівень ЛПДНЩ визначався за формулою: $ЛПДНЩ = ТГ / 2,29$ (ммоль/л); коефіцієнт атерогенності був обчислений за формулою: $КА = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$.

Для оцінки стану вуглеводного обміну визначали рівень глюкози та інсуліну натще. Рівень інсуліну в плазмі крові визначали шляхом імуноферментного аналізу (аналізатор імуноферментних реакцій «Immunochem- 2100», 2014 р.,

(США) за допомогою набору реагентів інсулін – ІФА виробництва фірми DRG, (Німечина). Для визначення наявності та вираженості ІР, був обчислений індекс НОМА-ІР за наступною формулою: $\text{НОМА-ІР} = (\text{інсулін} * \text{глюкоза}) / 22,5$. При значенні індексу $\text{НОМА-ІР} > 2,77$ була діагностована ІР.

Рівень фібриногену визначався за методом Клаусса, основанийому на вимірі часу, необхідного для утворення нерозчинного фібрин-полімеру в розведеною плазмі крові після додавання великої кількості тромбіну за допомогою автоматичного коагулометра CS 5100i.

Визначення концентрації eNOS в плазмі крові проводилося методом імуноферментного аналізу. Для підготовки стандарту використовувалось серійне розведення висококонцентрованого розчину eNOS (набір «Human Nitric Oxide Synthase 3 (eNOS) ELISA KIT» фірми Biotech Co. (Китай).

Рівень сечової кислоти (СК) визначався ферментативним методом, який ґрунтується на здатності урикази розщеплювати дане з'єднання до аллантаїну, CO_2 і H_2O_2 . Кількість виділеного пероксиду водню визначалася за реакцією Тріндера – утворення хромогену жовтого кольору за рахунок протікання каталізуємою пероксидазою реакції H_2O_2 з 4-аміноантипіріну і 3,5-дихлор-2-гідроксибензолсульфонату.

Рівень СРБ був визначений за допомогою фотометричного турбодіметричного методу за допомогою біохімічного аналізатора Beckman Coulter AU 480 (США).

Рівень ІЛ-6 був визначений за допомогою електрохемілюмінісцентного імуноаналізу з використанням біохімічного аналізатору Beckman Coulter AU 480 (США). Референтний діапазон виміру: 0,03 – 5 пг/мл, чутливість – 0,03 пг/мл.

Рівень ІЛ-4 визначався за допомогою електрохемілюмінісцентного імуноаналізу з використанням біохімічного аналізатору Beckman Coulter AU 480 (США).

Рівень гаптоглобіну був визначений за допомогою імунотурбодіметричного методу. В дослідженні рівня гаптоглобіну використовувався біохімічний аналізатор Beckman Coulter AU 480 (США).

Рівень петраксину-3 визначався методом імуноферментного аналізу за допомогою набору «Human Pentraxin-3 ELISA KIT» виробництва фірми Multisciences (Lianke) Biotech Co (Китай) за допомогою аналізатора імуноферментних реакцій «Immunochem-2100» (США).

Для діагностики структурних змін печінки та вираженості стеатозу використовували метод УЗД за допомогою апарату «Vivid 3» (США) та Logiq 5 (США).

Оцінка вираженості фіброзу печінки була проведена за результатами транзиторної еластографії (ТЕ) та відповідала значенням міжнародної шкали METAVIR. ТЕ печінки проводилась за допомогою ультразвукового сканера експертного класу – SIEMENS – ACUSONS 3000 («Радмир» ДП АТ НДІРІ, Харків, Україна) з датчиком конвексного формату на частотах 2-5 МГц на глибині 10-50 мм від капсули.

Для оцінки функціонального стану ендотелію використовували неінвазивний ультразвуковий метод, викликаний потоком ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД), із застосуванням ультразвуку високої частоти. ЕЗВД плечової артерії (ПА) розраховували як відносну зміну діаметра ПА протягом доби з реактивною гіперемією, виражену у відсотках. Позитивною вважали реакцію ПА, за якої збільшення її діаметру було близьким до 10% від вихідного рівня.

Всім пацієнтам були надані рекомендації щодо корекції режиму харчування, калорійності раціону, систематичних фізичних навантажень та відпочинку. З метою оцінки впливу запропонованого лікування, пацієнтам з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ I стадії був призначений адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день та периндоприл в дозі 10 мг/добу. Пацієнтам з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ II стадії був призначений адеметіонін в дозі 800 мг в/в струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день та комбінація антигіпертензивних препаратів: периндоприл (у вигляді периндоприлу тозилату) в дозі 10 мг/добу та індапамід в дозі 2,5 мг/добу. Пацієнти з ізольованим перебігом НАЖХП отримували адеметіонін в дозі 800 мг в/в

струминно перші 10 днів з подальшим прийомом у таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день. Тривалість лікування адеметіоніном складала 2 місяці.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою пакету програм «Statistica 6,0» (StaSoft Inc, США) та Excel 2010. Перевірка нормальності розподілу проводилася за допомогою критерію Вілкоксона, Колмогорова–Смирнова, Шапіро-Уїлкса. Обчислювалися середнє значення (M), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Для порівняльного аналізу вибірок з нормальним розподілом, достовірність різниць підтверджувалась використанням критерію Стьюдента (t). Для оцінювання ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Для виконання лабораторних та інструментальних методів дослідження співпрацювали з ЦНДЛ ХНМУ МОЗ України.

Для виконання роботи мали всі необхідні умови (відповідна клінічна база, договори про співробітництво з іншими підрозділами ХНМУ та іншими установами).

Проведене дослідження характеру змін ферментативного стану печінки в групах досліджуваних пацієнтів продемонструвало, що у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ середні рівні ферментів печінки були достовірно вищими у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП. Так, середнє значення рівня АСТ в групі пацієнтів з коморбідною патологією було на 30,63% вищим у порівнянні з групою ізольованого перебігу НАЖХП та складало $(56,3 \pm 10,2)$ МО/л, в той час як в групі з ізольованим перебігом НАЖХП – $(43,1 \pm 8,6)$ МО/л ($p < 0,05$). При дослідженні середнього рівня АЛТ було виявлено, що рівень останнього був на 26,62 % вищим в групі з коморбідною патологією з показником $(82,3 \pm 12,4)$ МО/л у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП з показником $(65,0 \pm 10,3)$ МО/л ($p < 0,05$).

Середні рівні ГГТ та ЛФ також відрізнялися при порівнянні груп досліджуваних пацієнтів з достовірним зростанням вказаних показників в групі з коморбідною патологією. Так, середній рівень ГГТ у досліджуваних пацієнтів складав $(65,0 \pm 16,4)$ МО/л в групі пацієнтів з коморбідною патологією, що на 7,08 %

вище, ніж в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП з показником $(60,7 \pm 13,5)$ МО/л ($p < 0,05$). Середній рівень ЛФ був на 14,89 % вищим в групі пацієнтів з коморбідною патологією з показником $(186,6 \pm 27,9)$ МО/л в порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП з показником $(158,8 \pm 23,4)$ МО/л в ($p < 0,05$).

Також була виявлена достовірна різниця показників ферментативного стану печінки у досліджуваних пацієнтів в залежності від стадії прогресування НАЖХП. Так, середні показники рівня АСТ у пацієнтів із стеатозом печінки становили – $(34,6 \pm 9,4)$ МО/л, у пацієнтів з НАСГ – $(42,4 \pm 8,7)$ МО/л, у пацієнтів з ФП F0-1 – $(43,7 \pm 10,4)$ МО/л та у пацієнтів з ФП F1-2 – $(44,2 \pm 7,4)$ МО/л. Достовірна різниця показників рівня АСТ була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного ферменту між підгрупою пацієнтів із стеатозом печінки у порівнянні з групами пацієнтів з НАСГ ($p_1 < 0,05$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,01$).

Окрім того, була виявлена достовірна різниця показників АСТ при порівнянні підгруп пацієнтів з НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2 з групою контролю ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$). Однак, при порівнянні рівня АСТ у підгрупах пацієнтів з НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2 між собою, достовірної різниці не було виявлено ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$).

Середні показники рівня АЛТ у пацієнтів із стеатозом печінки становили – $(55,3 \pm 8,4)$ МО/л, у пацієнтів з НАСГ – $(68,7 \pm 9,7)$ МО/л, у пацієнтів з ФП F0-1 – $(74,2 \pm 7,6)$ МО/л та у пацієнтів з ФП F1-2 – $(76,8 \pm 8,9)$ МО/л. Достовірна різниця показників рівня АЛТ була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного ферменту між кожною підгрупою з різною стадією прогресування НАЖХП з групою контролю ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$, $p_4 < 0,01$).

Результати численних досліджень продемонстрували, що наявність підвищеного рівня АЛТ пов'язана з підвищеною смертністю пацієнтів із захворюваннями печінки, в тому числі НАЖХП [220]. Також, у дослідженні Dufour D.R. (Велика Британія) було продемонстровано, що підвищення рівня ЛФ у комплексі з підвищенням рівня ГГТ достовірно вказують на процес пошкодження

гепатоцитів, в тому числі при НАЖХП [224]. Одержані дані в нашому дослідженні не суперечать та є відповідними до результатів досліджень інших дослідників.

Таким чином, достовірне підвищення рівнів ферментів печінки у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, у порівнянні з такими у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП, вказує на незалежну роль ГХ у впливі на каскад метаболічних реакцій, які зумовлюють розвиток запалення в тканині печінки з наступним підвищенням ферментативної функції печінки. Також достовірне підвищення АСТ та АЛТ у підгрупі пацієнтів із стеатозом печінки в порівнянні з підгрупами пацієнтів з НАСГ, ФП F0-1, та ФП F1-2, підтверджує взаємозв'язок розвитку запального процесу та фіброгенезу в тканині печінки з підвищенням активності печінкових трансаміназ.

З метою виконання завдання дослідження, був проаналізований стан вуглеводного обміну в групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, та ізольованим перебігом НАЖХП.

Порівняльний аналіз показників вуглеводного профілю виявив достовірно більш високі рівні інсуліну та більш виражений ступінь інсулінорезистентності у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, аніж в групі з ізольованим перебігом НАЖХП.

Так, рівень інсуліну у пацієнтів з коморбідною патологією склав $(25,7 \pm 4,5)$ мкМО/мл, що на 14,73 % вище, аніж в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП з показником $(22,4 \pm 3,8)$ мкМО/мл ($p < 0,01$). Середній показник індексу НОМА-IR був на 54,91 % вищим в групі з коморбідною патологією з показником $(7,9 \pm 0,6)$, порівняно з таким в групі ізольованого перебігу НАЖХП з показником $(5,1 \pm 0,5)$ ($p < 0,05$).

Визначення вмісту глюкози натще серед груп досліджуваних пацієнтів продемонструвало збільшення даного показника на 9,67 % в групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з НАЖХП без ГХ. Так, середні показники рівня глюкози натще серед обстежених пацієнтів були наступними: $(6,2 \pm 1,3)$ ммоль/л в групі з коморбідною патологією та $(5,6 \pm 1,1)$ ммоль/л в групі з ізольованим перебігом НАЖХП ($p < 0,05$).

З метою виконання завдання дослідження, був також проаналізований стан ліпідного обміну серед досліджуваних пацієнтів. Було визначено, що середній показник ЗХ в групі пацієнтів з коморбідною патологією склав $(6,8 \pm 0,6)$ ммоль/л, що на 13,24 % перевищувало середній рівень ЗХ в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП з показником $(5,9 \pm 0,4)$ ммоль/л ($p < 0,01$). Середній рівень ТГ був на 19,4 % вищим в групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою ізольованого перебігу НАЖХП та склав $(6,7 \pm 0,5)$ ммоль/л, в той час як в групі пацієнтів з НАЖХП без ГХ даний показник сягав значення $(5,4 \pm 0,6)$ ммоль/л ($p < 0,05$).

При визначенні фракцій ЗХ, середній рівень ЛПНЩ в групі пацієнтів з коморбідною патологією склав $(6,9 \pm 0,7)$ ммоль/л, в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП – $(5,6 \pm 0,5)$ ммоль/л ($p < 0,01$). Показники середнього рівня ЛПДНЩ та ЛПВЩ серед груп досліджуваних пацієнтів були наступними: $(1,9 \pm 0,06)$ ммоль/л та $(1,1 \pm 0,2)$ ммоль/л в групі пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, $(1,5 \pm 0,04)$ ммоль/л та $(1,5 \pm 0,3)$ ммоль/л в групі пацієнтів з НАЖХП відповідно ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$). Середній рівень КА в групі пацієнтів з коморбідною патологією склав $(3,5 \pm 0,2)$, в групі пацієнтів з НАЖХП – $(2,9 \pm 0,1)$ ($p < 0,05$).

З метою більш детального вивчення стану ліпідного обміну в залежності від стадії прогресування НАЖХП, в дослідженні було виконане вивчення характеру змін показників ліпідного обміну між підгрупами пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП. Так, при порівнянні середніх рівнів ЗХ у підгрупах пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП, було визначене поступове підвищення даного показника по мірі прогресування НАЖХП. Середній рівень ЗХ у пацієнтів із стеатозом печінки склав $(4,8 \pm 0,9)$ ммоль/л, $(5,7 \pm 0,6)$ ммоль/л в підгрупі пацієнтів з НАСГ, $(6,2 \pm 0,3)$ ммоль/л в підгрупі пацієнтів з ФП F0-1 та $(6,4 \pm 0,2)$ ммоль/л в підгрупі пацієнтів з ФП F1-2.

Достовірна різниця рівня ЗХ була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного показника між підгрупою пацієнтів із стеатозом печінки у порівнянні з групами пацієнтів з НАСГ ($p_1 < 0,05$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,01$).

При порівнянні середніх рівнів ТГ у підгрупах пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП, було визначено поступове підвищення даного показника по мірі прогресування НАЖХП. Середній рівень ТГ у пацієнтів із стеатозом печінки склав $(4,6 \pm 0,6)$ ммоль/л, $(5,7 \pm 0,3)$ ммоль/л в підгрупі пацієнтів з НАСГ, $(5,9 \pm 0,2)$ ммоль/л в підгрупі пацієнтів з ФП F0-1 та $(6,1 \pm 0,2)$ ммоль/л в підгрупі пацієнтів з ФП F1-2.

Достовірна різниця рівня ТГ була визначена при порівнянні рівня вказаного показника між підгрупою пацієнтів із стеатозом печінки у порівнянні з групами пацієнтів з НАСГ ($p_1 < 0,05$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,01$). Слід зазначити, що при порівнянні середніх рівнів ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ та КА між підгрупами пацієнтів з різною стадією прогресування НАЖХП, достовірних відмінностей визначено не було ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$). Також необхідно зазначити, що при порівнянні вказаних показників між підгрупами пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ, достовірної різниці між вказаними показниками не було знайдено ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$).

Аналізуючи результати вуглеводного стану у обстежених пацієнтів, був виявлений взаємозв'язок між наявністю супутньої ГХ у пацієнтів з НАЖХП та загальним погіршенням вуглеводного стану. Так, достовірне зростання рівня інсуліну, індексу НОМА-IR та глюкози натще у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та групою контролю підтверджує незалежну роль ГХ в розвитку ІР у пацієнтів з НАЖХП. Результати нашого дослідження не суперечать даним світової літератури [125], підтверджуючи, що розвиток ІР є одним із ключових чинників, що лежать в основі патогенетичного механізму взаємозв'язку НАЖХП та ГХ. У дослідженні Saxen T. (2018 р.) повідомляється, що патогенез розвитку ГХ є надзвичайно складним та багатофакторним, а одним з механізмів, викликаючих розвиток ГХ, є наявність ІР [132].

Аналіз показників ліпідного обміну виявив достовірне підвищення рівнів ЗХ, ТГ та ЛПНЩ у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, у порівнянні з

показниками пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП, що говорить про негативний вплив ГХ та пов'язаних з нею метаболічних порушень на розвиток гіперліпідемії та як наслідок, посилення жирового переродження печінки. Результати нашого дослідження не суперечать та підтверджують результати світових досліджень щодо наявності низького рівня ЛПВЩ та підвищення рівня ТГ у пацієнтів з МС та НАЖХП [127, 128]. Слід зазначити, що ці умови підвищують ризик прогресування стадій НАЖХП та ГХ [127, 128].

Також достовірне підвищення ЗХ та ТГ у підгрупі пацієнтів із стеатозом печінки в порівнянні з підгрупами пацієнтів з НАСГ, ФП F0-1, та ФП F1-2, вказує на участь гіперліпідемії в створенні передумов для накопичення надлишкового жиру в печінці з подальшим прогресуванням стадій НАЖХП.

З метою оцінки функціонального стану судинної стінки серед досліджуваних пацієнтів, в нашому дослідженні було визначено середні рівні eNOS, СК фібриногену та ЕЗВД ПА.

Аналіз вмісту eNOS та СК в плазмі крові досліджуваних пацієнтів продемонстрував достовірну різницю їх рівнів при порівнянні груп пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ з ізольованим перебігом НАЖХП. Так, середній рівень eNOS у пацієнтів з коморбідною патологією був на 20,67 % нижчим у порівнянні з групою пацієнтів з НАЖХП без ГХ та склав $(295,6 \pm 35,67)$ пг/мл, в той час як у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП даний показник сягав $(356,7 \pm 28,34)$ пг/мл ($p < 0,01$).

Середній рівень СК серед досліджуваних пацієнтів був наступним: $(406,4 \pm 25,6)$ мкмоль/л у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, що на 9,13 % вище у порівнянні з таким в групі пацієнтів з НАЖХП без ГХ з показником $(369,3 \pm 27,8)$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Середній рівень фібриногену у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ склав $(4,4 \pm 1,4)$ г/л, що на 13,64 % перевищувало рівень даного показника у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП, який сягав рівня $(3,8 \pm 1,3)$ г/л ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз середнього рівня ЕЗВД ПА серед досліджуваних пацієнтів продемонстрував зниження даного показника на 1,86 % в групі пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з НАЖХП без ГХ. Середній

рівень ЕЗВД ПА був наступним: $(2,11 \pm 0,67)$ % у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, $(2,15 \pm 0,48)$ % в групі пацієнтів з НАЖХП ($p < 0,01$).

Вивчення стану судинної стінки в різні періоди механічного впливу виявило, що в середньому вже на першій хвилині після декомпресії плечової артерії порушення вазодилатуючих властивостей було притаманне пацієнтам як з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, так і з НАЖХП без ГХ. Аналіз результату визначення стану судинної стінки в різні періоди механічного впливу виявило, що у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ приріст діаметру плечової артерії на 1 хв. після декомпресії склав 7,3 %, а у пацієнтів з НАЖХП без ГХ – 8,9% ($p < 0,05$).

Для більш детального вивчення функціонального стану ендотелію у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ, в дослідженні було виконане вивчення характеру змін eNOS, СК між підгрупами пацієнтів з різним ступенем ГХ.

Аналіз вмісту eNOS продемонстрував достовірне зниження його рівня в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії в порівнянні з підгрупою пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії та з групою контролю ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$). Так, середній рівень eNOS в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії склав $(312,9 \pm 27,4)$ пг/мл, в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії – $(277,6 \pm 28,3)$ пг/мл та $(431,5 \pm 25,65)$ пг/мл в групі контролю.

Аналіз рівня СК виявив достовірне підвищення даного показника в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії в порівнянні з підгрупою пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії та з групою контролю ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$). Так, середній рівень СК склав $(384,3 \pm 4,21)$ мкмоль/л в групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії, $(428,4 \pm 3,15)$ мкмоль/л в групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії, та $(308,9 \pm 15,7)$ мкмоль/л в групі контролю.

Однак слід зазначити, що порівняльний аналіз рівня фібриногену між підгрупою пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії та підгрупою пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії виявив лише тенденцію до його зростання по мірі прогресування ГХ ($p > 0,05$).

Аналіз рівня ЕЗВД ПА виявив достовірне зниження даного показника при порівнянні його вмісту між групами пацієнтів з НАЖХП та ГХ I та II стадії між собою та з групою контролю ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). Так, рівень ЕЗВД ПА у підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії склав $(2,36 \pm 3,1) \%$, у підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії – $(1,85 \pm 3,4) \%$ та в групі контролю – $(2,4 \pm 1,1) \%$.

Численні літературні дані повідомляють, що розвиток ЕД впливає на морфологічні та функціональні порушення СЕКП, що призводить до розвитку стеатозу печінки – першої стадії НАЖХП [149-151]. Результати ряду проведених досліджень також демонструють, що більш високі рівні СК, перетворюючись в прооксидантні агенти, сприяють виникненню ОС в клітинах і сприяють розвитку ЕД у пацієнтів з НАЖХП та ГХ [153-155]. Так, дослідження Пенг Лі (Китай, 2016 г.) підтвердило гіпотезу про те, що високі рівні СК викликають розвиток ЕД шляхом розвитку апоптозу клітин ендотелія, зниження активності eNOS і гальмування продукції NO [156].

Таким чином, результати нашого дослідження підтверджують дані ряду проведених досліджень щодо функціонального стану ендотелію у пацієнтів з НАЖХП та ГХ. Аналізуючи вміст показників функціонального стану ендотелію у обстежених пацієнтів, було встановлено, що у пацієнтів з НАЖХП, що плине на тлі ГХ, показники ендотеліальної реактивності, такі як СК та фібриноген достовірно підвищувались, а рівень eNOS та ЕЗВД ПА достовірно знижувалися по мірі прогресування ГХ, що може вказувати на взаємообтяжуючий вплив НАЖХП та ГХ на розвиток ЕД.

З метою виконання завдання дослідження, в роботі було виконане поглиблене вивчення характеру змін показників системної запальної відповіді, таких як: СРБ, ІЛ-6, ІЛ-4 та гаптоглобін.

Середній рівень СРБ був вищим на $13,16 \%$ в групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою ізольованого перебігу НАЖХП та складав $(4,3 \pm 1,2) \text{ мг/л}$, в той час як середній рівень даного показника в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП сягав $(3,8 \pm 1,3) \text{ мг/л}$ ($p > 0,01$).

Показники ІЛ-6 у досліджуваних пацієнтів були наступними: $(4,23 \pm 1,8)$ пг/мл в групі пацієнтів з коморбідною патологією, що на 14,63 % вище у порівнянні з групою ізольованого перебігу НАЖХП, та $(3,69 \pm 1,7)$ пг/мл в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП ($p=0,01$).

Найвищий рівень протизапального цитокіну ІЛ-4 спостерігався у групі здорових осіб з поступовим його зниженням у групі пацієнтів з НАЖХП та групі з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$) та складав: $(1,67 \pm 1,4)$ пг/мл в групі пацієнтів з коморбідною патологією, $(1,78 \pm 1,5)$ пг/мл в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та $(1,87 \pm 0,8)$ пг/мл в групі контролю. Таким чином, середній рівень ІЛ-4 в групі пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ був на 6,58 % нижчим у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та на 11,97 % нижчим у порівнянні з групою контролю.

Аналіз вмісту середнього рівня гаптоглобіну продемонстрував підвищення даного показника у групі пацієнтів з коморбідною патологією в порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП ($p < 0,01$). Так, середній рівень гаптоглобіну був на 56,63 % вищим в групі пацієнтів з коморбідною патологією та склав $(213,8 \pm 23,8)$ мг/дл, в той час як його рівень в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП сягав $(136,5 \pm 19,6)$ мг/дл ($p < 0,01$).

Аналіз показників системної запальної відповіді в залежності від ступеню ГХ продемонстрував, що достовірне зростання рівнів СРБ та ІЛ-6 спостерігалось в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії в порівнянні з підгрупою пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії ($p < 0,05$) та в порівнянні вказаних підгруп з групою контролю ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$). Однак, при дослідженні рівня ІЛ-4, була виявлена лише тенденція до його зниження в підгрупах пацієнтів з НАЖХП та ГХ I та II стадії та групою контролю ($p_1 > 0,01$, $p_2 > 0,01$). Середній рівень гаптоглобіну в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії склав $(196,2 \pm 14,6)$ мг/дл, в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії склав $(225,9 \pm 12,8)$ мг/дл, та в групі контролю – $(67,5 \pm 18,3)$ мг/дл.

В дослідженні також було проведено визначення змін вказаних показників в залежності від стадії прогресування НАЖХП.

Середній рівень СРБ у пацієнтів із стеатозом печінки склав $(3,1 \pm 1,4)$ мг/л, у підгрупі пацієнтів з НАСГ – $(5,2 \pm 1,7)$ мг/л, в той час як в підгрупі пацієнтів з ФП F0-1 рівень СРБ склав $(6,3 \pm 0,9)$ мг/л та $(6,5 \pm 1,3)$ мг/л в підгрупі пацієнтів з ФП F1-2. Достовірна різниця рівня СРБ була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного показника між підгрупою пацієнтів з НАСГ у порівнянні з групами пацієнтів із стеатозом печінки ($p_1 < 0,05$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,01$).

Середній рівень ІЛ-6 у пацієнтів із стеатозом печінки склав $(3,2 \pm 1,2)$ пг/мл, у підгрупі пацієнтів з НАСГ – $(5,3 \pm 1,5)$ пг/мл, в той час як в підгрупі пацієнтів з ФП F0-1 рівень СРБ склав $(6,1 \pm 1,2)$ мг/л та $(6,3 \pm 0,9)$ пг/мл в підгрупі пацієнтів з ФП F1-2.

Достовірна різниця рівня ІЛ-6 була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного показника між підгрупою пацієнтів з НАСГ у порівнянні з групами пацієнтів із стеатозом печінки ($p_1 < 0,05$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,01$).

Також була виявлена достовірна різниця рівня ІЛ-6 при порівнянні підгруп пацієнтів з стеатозом печінки, НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2 з групою контролю ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$, $p_4 < 0,01$). Однак, слід зазначити, що при порівнянні рівня ІЛ-6 у підгрупах пацієнтів з ФП F0-1 та ФП F1-2 між собою, достовірної різниці не було виявлено ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$).

При дослідженні змін рівня ІЛ-4 серед підгруп пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії прогресування НАЖХП була виявлена тенденція до зниження даного показника по мірі прогресування НАЖХП ($p > 0,05$).

Середній рівень гаптоглобіну у пацієнтів із стеатозом печінки склав $(108,3 \pm 10,2)$ мг/дл, у підгрупі пацієнтів з НАСГ – $(132,8 \pm 17,4)$ мг/дл, в той час як в підгрупі пацієнтів з ФП F0-1 рівень гаптоглобіну склав $(149,6 \pm 14,3)$ мг/дл та $(156,1 \pm 12,4)$ пг/мл в підгрупі пацієнтів з ФП F1-2.

Достовірна різниця рівня гаптоглобіну була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного показника між підгрупою пацієнтів з НАСГ у порівнянні з

групами пацієнтів із стеатозом печінки ($p_1 < 0,05$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,01$).

Аналізуючи результати показників системної запальної відповіді у обстежених пацієнтів, був виявлений взаємозв'язок між наявністю супутньої ГХ у пацієнтів з НАЖХП та загальним підвищенням системного запалення. Так, достовірне зростання рівня СРБ, ІЛ-6 та гаптоглобіну у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та групою контролю підтверджує незалежну роль ГХ в розвитку хронічного системного запального процесу у пацієнтів з НАЖХП.

Аналіз показників СРБ, ІЛ-6 та гаптоглобіну виявив достовірне підвищення вказаних показників у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в залежності від прогресування ГХ. Такі результати підтверджують негативний вплив прогресування ГХ та пов'язаних з нею метаболічних порушень на розвиток хронічного системного запального процесу у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ.

Також достовірне підвищення СРБ, ІЛ-6 та гаптоглобіну у підгрупі пацієнтів з НАСГ в порівнянні з підгрупами пацієнтів із стеатозом печінки, ФП F0-1, та ФП F1-2, вказує на участь прозапальних цитокінів в розвитку запалення тканини печінки та подальшого прогресу стадій НАЖХП.

Результати нашого дослідження підтверджують результати раніше проведених досліджень щодо участі маркерів системної запальної реакції у розвитку та прогресуванні НАЖХП та її коморбідному перебігу з ГХ. Так, результати ряду досліджень продемонстрували, що у пацієнтів з НАЖХП та ГХ спостерігаються достовірно більш високі рівні СРБ [109], ІЛ-6 [110-112], ІЛ-1 β [113, 114], та ФНП- α [115, 116] у порівнянні з нормотензивними пацієнтами. У дослідженні de Kleijn D.P. (2002 р., Нідерланди) повідомляється, що одним із опосередкованих маркерів системного запалення також є білок гострої фази – гаптоглобін, який виробляється головним чином в печінці [117]. Накопичені дані про функцію даного білка встановили його тісний зв'язок з неінфекційними захворюваннями, в основі яких лежить розвиток хронічного системного запального

процесу (ожиріння, ССЗ, артеріальна гіпертензія) [118]. Дослідження Ratziu V. (2006 р., Франція) демонструє, що визначення гаптоглобіну входить до панелі біохімічних маркерів визначення ФП «FibroTest» та «Actitest» у пацієнтів з НАЖХП [119]. У дослідженні Chwist A. et al. (2014 р.) повідомлялося, що рівень гаптоглобіну був достовірно вищим в групі пацієнтів з НАЖХП в стадії ФП F2-3 у порівнянні з групою пацієнтів з НАЖХП в стадії ФП F0-1 та з групою контролю [120].

З метою виконання завдання дослідження, в роботі було виконане поглиблене вивчення характеру змін прозапального цитокіну пентраксину-3 у досліджуваних пацієнтів. Аналіз змісту пентраксину-3 в плазмі крові досліджуваних пацієнтів виявив його достовірне підвищення в групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП ($p < 0,001$).

Так, середній рівень пентраксину-3 був на 53,27 % вищим в групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ та складав ($437,3 \pm 26,15$) пг/мл, в той час як в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП його рівень сягав ($285,3 \pm 32,73$) пг/мл ($p < 0,001$).

Було також виявлене достовірне підвищення рівня пентраксину-3 в залежності від ступеню ГХ у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ. Так, середній рівень пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії склав ($421,9 \pm 31,45$) пг/мл, у пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії – ($453,9 \pm 33,72$) пг/мл ($p < 0,001$). При вивченні змін рівня пентраксину-3 у пацієнтів з коморбідною патологією в залежності від ступеню ГХ було виявлене його достовірне зростання на 7,58 % по мірі прогресування ГХ ($p < 0,05$).

Доповнено наукові дані щодо змін рівня пентраксину-3 в залежності від прогресування НАЖХП. Так, середній рівень пентраксину-3 достовірно підвищувався в залежності від стадій прогресування запальних та фібротичних змін в тканині печінки та складав ($254,35 \pm 21,19$) пг/мл у пацієнтів зі стеатозом печінки, ($421,9 \pm 26,37$) пг/мл у пацієнтів з НАСГ, ($430,9 \pm 31,17$) пг/мл у пацієнтів зі

стадією фіброзу печінки F0-1 та відповідно ($452,5 \pm 39,43$) пг/мл у пацієнтів зі стадією фіброзу печінки F1-2 ($p < 0,001$).

Достовірна різниця рівня пентраксину-3 була зареєстрована при порівнянні рівня досліджуваного показника між підгрупою пацієнтів із стеатозом печінки у порівнянні з групами пацієнтів з НАСГ ($p_1 < 0,001$), ФП F0-1 ($p_2 < 0,01$), ФП F1-2 ($p_3 < 0,01$) та з групою контролю ($p_4 < 0,001$).

Також була виявлена достовірна різниця рівня пентраксину-3 при порівнянні підгруп пацієнтів з стеатозом печінки, НАСГ, ФП F0-1 та ФП F1-2 з групою контролю ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$, $p_4 < 0,001$). Однак, при порівнянні рівня пентраксину-3 у підгрупах пацієнтів з НАСГ та ФП F0-1 між собою, достовірної різниці не було виявлено ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$).

У ході дослідження доведено наявність кореляційних зв'язків між пентраксином-3 та досліджуваними показниками.

Так, у пацієнтів з коморбідною патологією коефіцієнт кореляції між рівнем пентраксину-3 та АСТ склав ($r = +0,85$, $p < 0,05$), АЛТ – ($r = +0,78$, $p < 0,05$) ГГТ – ($r = +0,72$, $p < 0,05$) та ЛФ – ($r = +0,65$, $p = 0,01$).

У пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП коефіцієнти кореляції розподілилися наступним чином: Δ пентраксин-3 і Δ АСТ: ($r = +0,64$, $p < 0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ АЛТ: ($r = +0,72$, $p < 0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ ГГТ: ($r = +0,61$, $p = 0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛФ: ($r = +0,56$, $p < 0,05$).

Отримані дані можуть вказувати на наявність патогенетичного зв'язку між розвитком запалення жирової тканини з подальшим порушенням клітинної цілісності гепатоцитів та індукцією локальної і системної імунної відповіді, а також на додатковий негативний вплив ГХ на функціональний стан печінки.

Коефіцієнти кореляції між пентраксином-3 та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ були розподілені наступним чином: Δ пентраксин-3 і Δ глюкоза натще: ($r = +0,75$, $p < 0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ інсулін: ($r = +0,54$, $p < 0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ НОМА-IR: ($r = +0,65$, $p < 0,01$).

У пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП коефіцієнти кореляції були наступними: Δ пентраксин-3 і Δ глюкоза натще: ($r=+0,67$, $p<0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ інсулін: ($r=+0,52$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ НОМА-IR: ($r=+0,61$, $p<0,05$).

Отримані дані вказують на наявність взаємозв'язку між розвитком системної запальної відповіді та зниженням реактивності організму до метаболічної дії інсуліну, а також на опосередкований вплив ГХ на погіршення стану вуглеводного обміну у разі поєднаного перебігу НАЖХП та ГХ.

Кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією були наступними: Δ пентраксин-3 і Δ ЗХ – ($r=+0,64$, $p<0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ ТГ: ($r=+0,65$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛПНЩ: ($r=+0,75$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ КА: ($r=+0,62$, $p=0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛПДНЩ: ($r=+0,44$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛПВЩ: ($r= - 0,45$, $p<0,05$).

У разі ізольованого перебігу НАЖХП кореляції між пентраксином-3 та показниками ліпідного обміну були: Δ пентраксин-3 і Δ ЗХ: ($r=+0,61$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ТГ: ($r=+0,57$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛПНЩ: ($r=+0,68$, $p=0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ КА: ($r=+0,56$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛПДНЩ: ($r=+0,41$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ЛПВЩ: ($r= - 0,38$, $p<0,05$).

Виявлені сильні прямі кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та ЗХ, ТГ та ЛПНЩ можуть вказувати на додатковий вплив системного запалення та ГХ на метаболізм ліпідів та їх фракцій.

Були виявлені наступні кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та показниками системної запальної відповіді у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ. Так, коефіцієнти кореляції між рівнем пентраксину-3 та маркерами системної запальної відповіді були наступними: Δ пентраксин-3 і Δ СРБ: ($r=+0,94$, $p<0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ ІЛ-6: ($r=+0,78$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ІЛ-4: ($r= - 0,45$, $p=0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ гаптоглобін: ($r=+0,78$, $p<0,05$).

У пацієнтів з НАЖХП без ГХ коефіцієнти кореляції розподілилися наступним чином: Δ пентраксин-3 і Δ СРБ: ($r=+0,92$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ ІЛ-6: ($r=+0,72$, $p=0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ ІЛ-4: ($r= - 0,41$, $p<0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ гаптоглобін: ($r=+0,64$, $p<0,01$).

Таким чином, сильні позитивні кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та СРБ, ІЛ-6 та гаптоглобіном були дещо сильнішими у разі коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ, що може свідчити про самостійний вклад метаболічних порушень при ГХ в розвиток посилення системної запальної відповіді.

Було також виявлено ряд кореляційних зв'язків між пентраксином-3 та показниками ЕД.

У пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ коефіцієнти кореляції між пентраксином-3 та маркерами ендотеліальної дисфункції розподілилися наступним чином: Δ пентраксин-3 і Δ eNOS: ($r = -0,85$, $p < 0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ фібриноген: ($r = +0,78$, $p < 0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ СК: ($r = +0,73$, $p < 0,05$), та Δ пентраксин-3 і Δ ЕЗВД ПА: ($r = -0,66$, $p < 0,01$).

У разі ізольованого перебігу НАЖХП коефіцієнти кореляції між вказаними показниками були наступними: Δ пентраксин-3 і Δ eNOS: ($r = -0,81$, $p < 0,01$), Δ пентраксин-3 і Δ фібриноген: ($r = +0,67$, $p < 0,05$), Δ пентраксин-3 і Δ СК: ($r = +0,66$, $p < 0,05$) та Δ пентраксин-3 і Δ ЕЗВД ПА: ($r = -0,61$, $p < 0,01$).

Встановлені сильні кореляційні зв'язки між пентраксином-3 та показниками ендотеліальної реактивності у досліджуваних пацієнтів вказують на достовірну залежність між підвищенням досліджуваного цитокіну, а також самостійним впливом ГХ, на розвиток дисфункції ендотелію.

Результати нашого дослідження знаходять підтвердження у раніше проведених та опублікованих роботах науковців. Так, Йонеда М. і співавтори (2008 р.) досліджували клінічну цінність рівня плазмового пентраксину-3 для прогнозування НАСГ. Пентраксин-3 вимірювали у 70 пацієнтів з гістологічно підтвердженою НАЖХП. Результати дослідження показали, що рівень пентраксину-3 в плазмі крові був значно вище у випадках НАСГ, ніж у випадках стеатозу печінки ($p = 0,002$) і контрольних суб'єктів ($p = 0,045$). Дане дослідження демонструє значне підвищення рівня пентраксину-3 в плазмі крові пацієнтів з НАСГ в порівнянні з групою пацієнтів зі стеатозом печінки і контрольною групою. Також отримані результати свідчать про те, що рівень пентраксину-3 в плазмі крові використовується як маркер тяжкості фіброзу печінки при НАСГ [248]. Також було

опубліковане дослідження Voga S.I. і Koksal A.R. (2015 р.), яке продемонструвало значно вищий рівень пентраксину-3 у пацієнтів з гістологічно підтвердженим НАСГ у порівнянні з групою пацієнтів зі стеатозом печінки. Було виявлено, що плазмовий пентраксин-3 може бути багатообіцяючим біомаркером для діагностики НАСГ [249].

Kadir Ozturk спільно зі співавторами (2016 р.) досліджували роль пентраксину-3 в неінвазивній діагностиці НАСГ у пацієнтів з НАЖХП. У дослідження були включені 54 пацієнта з гістологічно підтвердженим НАСГ. Рівень пентраксину-3 у пацієнтів з НАСГ був вище, ніж у пацієнтів із стеатозом печінки та контрольної групи ($p = 0,032$ і $p = 0,028$ відповідно). Підвищений рівень пентраксину-3 в плазмі крові був пов'язаний з наявністю НАСГ у пацієнтів з НАЖХП, незалежно від компонентів метаболічного синдрому. Це дослідження продемонструвало тісний зв'язок між підвищенням рівня пентраксину-3 та розвитком НАСГ [250].

У дослідженні Hamza R.T., Elfaramawy A.A. (Швейцарія, 2016 р.) повідомлялося, що неінвазивний моніторинг рівня сироваткового пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП може бути використаний в якості надійного інструменту для диференціації НАСГ від стеатозу печінки [251].

Враховуючи те, що пентраксин-3 є специфічним маркером запальної відповіді, отримані дані дозволяють зробити припущення щодо наявності патогенетичного взаємозв'язку між розвитком хронічного системного запального процесу та прогресуванням ГХ та її стадій у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ.

Отримані дані можуть свідчити про безпосередню або опосередковану роль пентраксину-3 в патогенетичних ланках формування запальної відповіді в тканині печінки з подальшим переходом в НАСГ та фіброз печінки. Окрім того, результати вмісту пентраксину-3 в плазмі крові пацієнтів з НАЖХП можуть позиціонувати даний цитокін в якості неінвазивного діагностичного маркеру НАЖХП та прогресування її стадій.

На 61 день з початку використання комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну у пацієнтів з НАЖХП та ГХ спостерігалось достовірне зниження

показників цитолізу печінки. Так, середні значення рівнів АСТ в групі пацієнтів з коморбідною патологією були знижені на 51,34 % з $(56,3 \pm 10,2)$ МО/л до $(37,2 \pm 12,5)$ МО/л ($p < 0,01$). Середні значення рівнів АЛТ у досліджуваних пацієнтів були також знижені на 60,43 % з $(82,3 \pm 12,4)$ МО/л до $(51,3 \pm 11,8)$ МО/л ($p < 0,01$). Середні значення ГГТ на тлі запропонованого лікування зменшилися на 11,3 % з $(65,0 \pm 16,4)$ МО/л до $(58,4 \pm 12,5)$ МО/л ($p < 0,05$), а середні значення ЛФ знизилися на 13,57 % з $(186,6 \pm 27,9)$ МО/л до $(164,3 \pm 17,5)$ МО/л ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз показників вуглеводного профілю до та після лікування виявив достовірне зниження середніх показників інсуліну та індексу НОМА у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ в порівнянні з такими до лікування ($p < 0,05$).

Так, середній рівень інсуліну на тлі запропонованого лікування у пацієнтів з коморбідною патологією знизився на 18,43 % з $(25,7 \pm 4,5)$ мкМО/мл до $(21,7 \pm 5,8)$ мкМО/мл. Середні показники індексу НОМА-IR були знижені на 51,92 % з $(7,9 \pm 0,6)$ до $(5,2 \pm 0,8)$ ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що середні рівні глюкози натще при порівнянні групи пацієнтів з коморбідною патологією до та після лікування мали тенденцію до зниження на 5,08 % та склали $(6,2 \pm 1,3)$ ммоль/л до лікування та $(5,9 \pm 1,1)$ ммоль/л після лікування ($p > 0,05$).

Середні показники ЗХ в групі пацієнтів з коморбідною патологією були знижені на 19,29 % та склали $(6,8 \pm 0,6)$ ммоль/л до лікування та $(5,7 \pm 0,8)$ ммоль/л після лікування ($p < 0,01$). Середній рівень ТГ у пацієнтів з коморбідною патологією на тлі запропонованого лікування знизився на 31,37 % з $(6,7 \pm 0,5)$ ммоль/л до $(5,1 \pm 0,8)$ ммоль/л ($p < 0,05$). При визначенні фракцій ЗХ, було визначено достовірне зниження середнього рівня ЛПНЩ на 32,69 % з $(6,9 \pm 0,7)$ ммоль/л до $(5,2 \pm 0,4)$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Показники середніх рівнів ЛПДНЩ, ЛПВЩ та КА до лікування при порівнянні з такими після лікування мали лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$).

Аналіз середніх рівнів eNOS та СК в плазмі крові пацієнтів з коморбідною патологією продемонстрував достовірне зниження їх рівнів при порівнянні

вказаних показників до та після лікування. Так, на тлі запропонованого лікування, середній рівень eNOS у пацієнтів з коморбідною патологією достовірно підвищився на 20,94 % з $(295,6 \pm 35,67)$ пг/мл до $(357,5 \pm 23,48)$ пг/мл ($p < 0,01$). Також, після проведеного лікування, було визначено достовірне зниження середнього рівня СК на 13,33 % з $(406,4 \pm 25,6)$ мкмоль/л до $(385,6 \pm 25,6)$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Середній рівень фібриногену у пацієнтів з коморбідною патологією на тлі лікування достовірно знизився на 18,92 % з $(4,4 \pm 1,4)$ г/л до $(3,7 \pm 1,3)$ г/л ($p < 0,05$). Середній рівень ЕЗВД ПА в групі досліджуваних пацієнтів був підвищений на 18,96 % з $(2,11 \pm 0,67)$ % до $(2,51 \pm 0,67)$ % ($p < 0,05$).

Було встановлено, що запропонована медикаментозна корекція мала позитивний вплив на рівень eNOS та СК у підгрупах пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від ступеню ГХ. Так, під впливом терапії, в групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії було виявлене достовірне підвищення середнього рівня eNOS на 17,71 % з $(312,9 \pm 27,4)$ пг/мл до $(368,3 \pm 26,4)$ пг/мл ($p < 0,01$). Середній рівень СК в групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії мав достовірне зниження на 4,37 % з $(384,3 \pm 4,21)$ мкмоль/л до $(368,2 \pm 3,73)$ мкмоль/л, ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії середній рівень eNOS підвищився на 24,89 % з $(277,6 \pm 28,3)$ пг/мл до $(346,7 \pm 18,2)$ пг/мл ($p < 0,05$), а середній рівень СК знизився на 6,3 % з $(428,4 \pm 3,15)$ мкмоль/л до $(403 \pm 2,21)$ мкмоль/л.

Також було встановлено, що запропонована медикаментозна корекція мала позитивний вплив на середні рівні фібриногену та ЕЗВД ПА у підгрупах пацієнтів з НАЖХП та ГХ в залежності від стадії ГХ. Так, під впливом терапії, в підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії було виявлене зниження середнього рівня фібриногену на 16,6 % з $(4,2 \pm 0,19)$ г/л до $(3,6 \pm 0,21)$ г/л ($p < 0,05$), та підвищення середнього рівня ЕЗВД ПА на 13,14 % з $(2,36 \pm 3,1)$ % до $(2,67 \pm 2,4)$ % ($p < 0,05$).

В підгрупі пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії було виявлене зниження середнього рівня фібриногену на 23,68 % з $(4,7 \pm 0,13)$ г/л до $(3,8 \pm 0,19)$ г/л ($p < 0,05$), та зростання середнього рівня ЕЗВД ПА на 27,03 % з $(1,85 \pm 3,4)$ % до $(2,35 \pm 1,0)$ % ($p < 0,05$).

На 61 день з початку використання адеметіоніну спостерігалася позитивна динаміка щодо показників системної запальної відповіді у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ. Середній рівень СРБ знизився на 13,16 % з $(4,3 \pm 3,6)$ мг/л до $(3,8 \pm 1,4)$ мг/л у групі пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ ($p < 0,05$). Також було відмічено зниження середнього рівня ІЛ-6 на 14,63 % з $(4,23 \pm 1,8)$ пг/мл до $(3,69 \pm 0,9)$ пг/мл у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ. Однак, слід зазначити, що достовірного підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-4 на тлі лікування виявлено не було ($p > 0,05$).

У пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ в процесі лікування була відзначена статистично значуща позитивна динаміка концентрації запального біомаркера - пентраксину-3. Так, на 61-й день терапії у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ вміст пентраксину-3 знизився на 45,49 % з $(389,5 \pm 35,86)$ пг/мл до $(267,7 \pm 44,4)$ пг/мл ($p < 0,05$).

При порівнянні рівня пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП з різним стадіями прогресування НАЖХП до і після лікування, було виявлено, що два місяці лікування адеметіоніном сприяло зниженню рівня пентраксину-3 у всіх пацієнтів.

Достовірна різниця показників до та після лікування у пацієнтів з НАЖХП була в групі: 2D (ступінь фіброзу F1-2) з $(453,9 \pm 39,43)$ пг/мл до лікування і $(158,3 \pm 35,12)$ пг/мл після лікування ($p < 0,05$), в групі 2C (ступінь фіброзу F0-1) з $(430,9 \pm 31,17)$ пг/мл до лікування і $(138,5 \pm 28,12)$ пг/мл після лікування ($p < 0,05$), в групі 2B (стадія НАСГ) з $(421,9 \pm 26,37)$ пг/мл до лікування до $(115,6 \pm 22,17)$ пг/мл після лікування ($p < 0,001$) та в групі 2A (стадія стеатозу печінки) з $(254,35 \pm 21,19)$ пг/мл до лікування до $(97,4 \pm 37,65)$ пг/мл після лікування ($p < 0,001$).

Також було доведено, що на 61 день з початку використання адеметіоніну спостерігалася позитивна динаміка щодо регресу фіброзу печінки в групі пацієнтів з НАЖХП. Так, кількість пацієнтів в стадії фіброзу F1-2 зменшилась з 23,8 % до 15 %. Кількість пацієнтів в стадії фіброзу F0-1 зменшилась з 26,1 % до 17 %, кількість пацієнтів в стадії НАСГ зменшилась з 23,8% до 14 %. А кількість пацієнтів в стадії стеатозу печінки зросла з 26,1 % до 54%.

Таким чином, включення адеметіоніну до стандартної антигіпертензивної терапії є доцільним методом лікування пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ в якості патогенетичного лікарського засобу з вираженим цитопротекторним, гіполіпідемічним, протизапальним ефектом, а також з виразним впливом на покращення функціонального стану судинної стінки. Окрім того, отримані результати застосування адеметіоніну демонструють участь даного препарату в регресі стадій НАЖХП.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуальної науково-практичної проблеми сучасної медицини, а саме удосконалення та підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби на підставі визначення функціонального стану ендотелію, показників системної запальної відповіді та діагностичного значення пентраксину – 3.

2. Встановлено, що в групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП були достовірно вищими показники ферментативного стану печінки (АСТ, АЛТ, ГГТ та ЛФ) ($p_1=0,01$, $p_2=0,01$, $p_3=0,05$, $p_4=0,05$) та у порівнянні з групою контролю ($p_1<0,01$, $p_2<0,01$, $p_3<0,05$, $p_4<0,05$), що вказує на незалежну роль ГХ у впливі на каскад метаболічних реакцій, які зумовлюють розвиток запалення в тканині печінки з наступним підвищенням ферментативної функції печінки. Також було виявлене достовірне зростання рівнів АСТ ($p<0,01$), АЛТ ($p<0,01$) та ГГТ ($p<0,05$) у пацієнтів з НАЖХП в стадії НАСГ в порівнянні з пацієнтами з НАЖХП в стадії стеатозу печінки, що вказує на вплив розвитку запального процесу в тканині печінки на прогресування стадій НАЖХП та підвищений ризик розвитку ССЗ.

3. Виявлено достовірне підвищення показників ІР (глюкоза натще, інсулін, НОМА-ІР) серед пацієнтів з коморбідною патологією порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом НАЖХП ($p_1=0,01$, $p_2<0,05$, $p_3=0,05$) та в порівнянні пацієнтів з групою контролю ($p_1<0,05$, $p_2<0,05$, $p_3<0,05$). Також встановлені достовірно вищі рівні ліпідного профілю (ЗХ, ТГ, КА) у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП ($p_1=0,01$, $p_2=0,01$, $p_3<0,05$, $p_4<0,05$) та з групою контролю ($p_1<0,01$, $p_2=0,01$), що вказує на взаємообтяжуючий вплив гіперліпідемії та ГХ в створенні передумов для накопичення надлишкового жиру в печінці з подальшим прогресуванням НАЖХП.

4. Виявлено достовірне прогресування ЕД (зниження рівнів eNOS та ЕЗВД ПА та підвищення рівнів СК та фібриногену) при порівнянні груп пацієнтів з коморбідною патологією в порівнянні з групою пацієнтів з НАЖХП без ГХ ($p_1=0,001$, $p_2=0,001$, $p_3<0,05$, $p_4<0,05$), а також в порівнянні зазначених груп із групою контролю ($p_1<0,01$, $p_2<0,01$, $p_3<0,05$, $p_4<0,05$). Окрім того, було виявлене достовірне зниження рівня eNOS ($p=0,01$), ЕЗВД ПА ($p=0,01$) та підвищення рівня СК ($p<0,01$) і фібриногену ($p<0,05$) у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ II стадії у порівнянні з пацієнтами з НАЖХП на тлі ГХ I стадії, що свідчить про вплив ЕД на прогресування стадій ГХ. Окрім того, було виявлене достовірне зниження рівня eNOS ($p=0,01$), ЕЗВД ПА ($p=0,01$) та підвищення рівня СК ($p<0,05$) і фібриногену ($p<0,05$) у пацієнтів з НАЖХП при порівнянні груп пацієнтів з НАСГ та стеатозом печінки, що свідчить про вплив ендотеліальної дисфункції на прогресування стадій НАЖХП, а також на підвищений ризик розвитку ССЗ в разі її коморбідного перебігу з ГХ.

5. Встановлено достовірне підвищення маркерів системної запальної відповіді (СРБ, ІЛ-6, гаптоглобіну) та зниження рівня ІЛ-4 у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП ($p_1=0,001$, $p_2=0,01$, $p_3<0,05$, $p_4<0,05$) та у порівнянні з групою контролю ($p_1<0,001$, $p_2=0,01$, $p_3<0,05$, $p_4<0,05$). Наряду з цим, було виявлене достовірне підвищення рівня СРБ ($p=0,01$), ІЛ-6 ($p=0,01$), гаптоглобіну ($p<0,05$) та зниження рівня ІЛ-4 ($p<0,05$) у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ II стадії у порівнянні з пацієнтами з НАЖХП на тлі ГХ I стадії. Окрім того, було виявлене достовірне підвищення рівнів СРБ, ІЛ-6 та гаптоглобіну при порівнянні груп пацієнтів із стеатозом печінки з групою пацієнтів з НАСГ ($p_1<0,001$, $p_2<0,01$, $p_3<0,05$). Також було виявлене достовірне зростання рівня СРБ, ІЛ-6 та гаптоглобіну між групами пацієнтів з фіброзом печінки F0-1 та F1-2 між собою ($p_1<0,05$, $p_2<0,05$, $p_3<0,05$), що свідчить про безпосередню участь маркерів системної запальної відповіді в розвитку запалення тканини печінки, подальшого прогресування НАЖХП та її стадій, а також підвищений розвиток ССЗ у даної когорти пацієнтів.

6. Встановлено достовірне підвищення рівня пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ у порівнянні з групою пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП ($p=0,001$) та у порівнянні з групою контролю ($p=0,01$). Так, середній рівень пентраксину-3 у групі пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ склав $(437,3 \pm 26,15)$ пг/мл, та в групі пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП – $(285,35 \pm 32,73)$ пг/мл ($p < 0,001$). Було також виявлене достовірне підвищення рівня пентраксину-3 у пацієнтів з НАЖХП та ГХ I стадії до $(421,9 \pm 31,45)$ пг/мл, у пацієнтів з НАЖХП та ГХ II стадії – $(453,9 \pm 33,72)$ пг/мл ($p < 0,001$). Окрім того, було визначено підвищення рівня пентраксину-3 до $(254,35 \pm 21,19)$ пг/мл у пацієнтів зі стеатозом печінки, до $(421,9 \pm 26,37)$ пг/мл у пацієнтів з НАСГ, до $(430,9 \pm 31,17)$ пг/мл у пацієнтів зі стадією фіброзу печінки F0-1 та відповідно до $(452,5 \pm 39,43)$ пг/мл у пацієнтів зі стадією фіброзу печінки F1-2 ($p < 0,001$). Отримані дані свідчать про безпосередню або опосередковану роль пентраксину-3 в патогенетичних ланках формування запальної відповіді в тканині печінки з подальшим переходом в НАСГ та фіброз печінки. Наряду з цим, результати вмісту пентраксину-3 в плазмі крові пацієнтів з НАЖХП можуть позиціонувати даний цитокін в якості неінвазивного діагностичного маркеру НАЖХП та її стадій.

7. Під впливом запропонованої терапії у всіх пацієнтів було виявлене достовірне зниження показників ферментної активності печінки ($p < 0,01$), покращення ліпідного профілю ($p < 0,01$), зменшення показників ІР ($p = 0,01$), маркерів ЕД ($p = 0,001$), хронічного системного запалення ($p = 0,001$) та рівня пентраксину-3 ($p = 0,001$), а також зниження середніх показників АТ у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ ($p = 0,01$). Також було доведено, що на 61 день з початку використання адеметіоніну спостерігалася позитивна динаміка щодо регресу фіброзу печінки в групі пацієнтів з НАЖХП. Так, кількість пацієнтів в стадії фіброзу F1-2 зменшилась з 23,8 % до 15 %. Кількість пацієнтів в стадії фіброзу F0-1 зменшилась з 26,1 % до 17 %, кількість пацієнтів в стадії НАСГ зменшилась з 23,8% до 14 %, а кількість пацієнтів в стадії стеатозу печінки зроста з 26,1 % до 54%.

Таким чином, включення адеметіоніну до стандартної антигіпертензивної терапії є доцільним методом лікування пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ в якості патогенетичного лікарського засобу з вираженим цитопротекторним, гіполіпідемічним, протизапальним ефектом, а також з виразним впливом на покращення функціонального стану судинної стінки. Окрім того, отримані результати застосування адеметіоніну демонструють участь даного препарату в регресі стадій НАЖХП.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікарям первинної ланки медичної допомоги рекомендувати дообстеження пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ I-II стадії разом із клініко-лабораторними дослідженнями, згідно з існуючими протоколами, доцільно включити визначення рівня пентраксину-3 в плазмі крові та проведення транзиторної еластографії з метою діагностики активності стеатогепатиту та ступеню фіброзу печінки.

2. Лікарям первинної ланки медичної допомоги рекомендувати використання анкети настанови керівної групи лікарів Великої Британії з метою оцінки безпечності вживання алкоголю серед пацієнтів для диференційної діагностики алкогольної та неалкогольної жирової хвороби печінки.

3. Лабораторний моніторинг рівня пентраксину-3 в плазмі крові, виразності стеатогепатиту та фіброзу печінки у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ I-II стадії необхідно проводити за наявності підвищення рівня печінкових трансаміназ (аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТ) та лужної фосфатази (ЛФ)), з наступним визначенням співвідношення АСТ/АЛТ.

4. Хворим із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ I-II стадії додатково до дієтичних рекомендацій та антигіпертензивних препаратів, згідно з сучасними протоколами надання медичної допомоги, рекомендоване призначення адеметіоніну в таблетованій формі – 500 мг 2 рази на день тривалістю до двох місяців, з подальшим моніторингом показників інсулінорезистентності, функціонального стану судинного ендотелію та активності запальних процесів в печінці додатково двічі на рік.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабак О. Я. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, К. А. Сытник // Сучасна гастроентерологія. - 2013. - № 3. - С. 103-109. (2013).
2. Asrani S.K, Devarbhavi H., Eaton J., et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019 Jan; 70(1):151-171. (2019).
3. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018 (2018).
4. Фадеенко Г. Д. Висцеральное ожирение как предиктор атерогенеза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени / Г. Д. Фадеенко, Т. А. Соломенцева, К. А. Сытник, Е. Г. Куринная, О. В. Семова // Сучасна гастроентерологія. - 2015. - № 2. - С. 22-27. (2015).
5. Cobbina E., Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* 2017 May; 49(2):197-211. (2017).
6. Tana C., Ballestri S., Ricci F., et al. Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(17):3104. Published 2019 Aug 26 (2019).
7. Tirapani L.D.S., Fernandes N.M.D.S. A narrative review of the impacts of income, education, and ethnicity on arterial hypertension, diabetes mellitus, and chronic kidney disease in the world. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019 Sep-Oct;30(5):1084-1096 (2019).

8. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016 Aug 9;134(6):441-50. (2016).
9. UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines 2016 (2016).
10. Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A., Krolevetz T.S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):57-65. (2019).
11. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16(6):5-56. (2017).
12. Younes R., Bugianesi E. A spotlight on pathogenesis, interactions and novel therapeutic options in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Feb; 16(2):80-82. (2019).
13. Zhang T., Zhang Y., Zhang C., et al. Prediction of metabolic syndrome by non-alcoholic fatty liver disease in northern urban Han Chinese population: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014; 9(5): e96651. (2014).
14. Пасієшвілі Л. М., Железнякова Н.М., Пасієшвілі Т.М. "Неалкогольна жирова хвороба печінки та артеріальна гіпертензія: патогенетичні чинники формування та прогресування." *Гастроентерологія* 52.2 (2014).
15. Sumida Y., Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018 Mar; 53(3):362-376 (2018).
16. Papatheodoridi M., Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des*. 2018; 24(38):4574-4586 (2018).
17. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):11-20. (2018).

18. Sumida Y., Nakajima A., Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 14;20(2):475-85. (2014).
19. Castera L., Friedrich-Rust M., Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2019 Apr; 156(5):1264-1281.e4 (2019).
20. Vyas V., Paula Longhi M. Pentraxin 3: a novel target in the obesity-inflammation cascade. *Cardiovasc Res.* 2019 Nov 1; 115(13):1811-1812. (2019).
21. Wu Q., Cao F., Tao J., et al. Pentraxin 3: A promising therapeutic target for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2020 Dec; 19(12):102584 (2020).
22. Ristagno G., Fumagalli F., Bottazzi B., et al. Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. *Front Immunol.* 2019 Apr 17; 10:823 (2019).
23. Boga S., Koksal A.R., Alkim H., et al. Plasma Pentraxin 3 Differentiates Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) from Non-NASH. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015 Nov; 13(9):393-9 (2015).
24. Ozturk K., Kurt O., Dogan T., et al. Pentraxin 3 is a predictor for fibrosis and arterial stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016:1417962 (2016).
25. Zlibut A., Bocsan I.C., Agoston-Coldea L. Pentraxin-3 and endothelial dysfunction. *Adv Clin Chem.* 2019; 91:163-179 (2019).
26. Mundi M.S., Velapati S., Patel J., et al. Evolution of NAFLD and Its Management. *Nutr Clin Pract.* 2020 Feb; 35(1):72-84. (2020).
27. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2019 Jun; 69 (6): 2672-2682. (2019).

28. Pais R., Barritt A.S., Calmus Y., Scatton O., et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol.* 2016 Dec; 65(6):1245-1257. (2016).
29. Sheka A.C., Adeyi O., Thompson J., et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A Review. *JAMA.* 2020 Mar 24; 323(12):1175-1183. (2020).
30. Cobbina E., Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* 2017 May; 49(2):197-211. (2017).
31. Bizino M.B., Sala M.L., de Heer P., et al. MR of multi-organ involvement in the metabolic syndrome. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2015 Feb; 23(1):41-58. (2015).
32. Stefan N., Häring H.U., Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Apr; 7(4):313-324. (2019).
33. Ballestri S., Nascimbeni F, Baldelli E., et al. 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. *Adv Ther.* 2017 Jun; 34(6):1291-1326. (2017).
34. Stahl E.P., Dhindsa D.S., Lee S.K., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Mar 5; 73(8):948-963. (2019).
35. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Mantzoros C.S.. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism.* 2016 Aug; 65(8):1109-23. (2016).
36. Ore A., Akinloye O.A. Oxidative stress and antioxidant biomarkers in clinical and experimental models of non-alcoholic fatty liver disease. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jan 24;55(2):26. (2019).

37. Anty R., Gual P. Physiopathologie des stéatoses hépatiques métaboliques [Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease]. *Presse Med.* 2019 Dec; 48(12):1468-1483. French. (2019).
38. Polyzos S.A., Kountouras J., Mantzoros C.S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism.* 2019 Mar; 92:82-97. (2019).
39. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016 Aug;65(8):1038-48. (2016).
40. Su Q., Kumar V., Sud N., Mahato R.I. MicroRNAs in the pathogenesis and treatment of progressive liver injury in NAFLD and liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018 Apr; 129:54-63. (2018).
41. Tilg H., Moschen A.R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan; 14(1):32-42. (2017).
42. Anstee Q.M., Reeves H.L., Kotsiliti E., et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jul; 16(7):411-428. (2019).
43. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019 Mar; 70(3):531-544. (2019).
44. Bedossa P. Histological Assessment of NAFLD. *Dig Dis Sci.* 2016 May; 61(5):1348-55. (2016).
45. Sharma P., Arora A. Clinical presentation of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: spectrum and diagnosis. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 5; 5:19. (2020).
46. Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun.* 2020 Jan 14; 4(4):478-492. (2020).

47. Roeb E., Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - current treatment recommendations and future developments. *Z Gastroenterol.* 2019 Apr; 57(4):508-517. English. (2019).
48. Goossens N., Hoshida Y., Song W.M., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased mortality in obese patients undergoing bariatric surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov; 14(11):1619-1628. (2016).
49. Povsic M., Wong O.Y., Perry R., Bottomley J. A structured literature review of the epidemiology and disease burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Adv Ther.* 2019 Jul; 36(7):1574-1594. (2019).
50. Kleiner D.E., Makhlof H.R. Histology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults and children. *Clin Liver Dis.* 2016 May; 20(2):293-312. (2016).
51. Diehl A.M., Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2017 Nov 23; 377(21):2063-2072. (2017).
52. Heymann F., Tacke F. Immunology in the liver — from homeostasis to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13:88-110 (2016).
53. Arrese M., Cabrera D., Kalergis A.M., Feldstein A.E. Innate immunity and inflammation in NAFLD/NASH. *Dig Dis Sci* 2016; 61:1294-1303 (2016).
54. Severson T.J., Besur S., Bonkovsky H.L. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: a systematic clinical review. *World J Gastroenterol* 2016; 22:6742-6756. (2016).
55. Anstee Q.M., Seth D., Day C.P. Genetic factors that affect risk of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2016; 150:1728-44. e7 (2016).
56. Dongiovanni P., Valenti L. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016; 65:1026-1037 (2016).
57. Kahali B., Halligan B., Speliotes E.K. Insights from genome-wide association analyses of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2015; 35:375-391 (2015).

58. Page A., Mann D.A., Mann J. The mechanisms of HSC activation and epigenetic regulation of HSCs phenotypes. *Curr Pathobiol Rep* 2014; 2:163-170 (2014).
59. Mann D.A. Epigenetics in liver disease. *Hepatology* 2014; 60:1418-1425 (2014).
60. Loomba R., Adams L.A. The 20% rule of nash progression: the natural history of advanced fibrosis and cirrhosis caused by nash. *Hepatology*. 2019 Dec; 70(6):1885-1888. (2019).
61. Schuppan D., Surabattula R., Wang X.Y. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. *J Hepatol*. 2018 Feb; 68(2):238-250. (2018).
62. Tsuchida T., Friedman S.L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul; 14(7):397-411. (2017).
63. Hagström H., Nasr P., Ekstedt M., et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017 Dec; 67(6):1265-1273. (2017).
64. Trautwein C., Friedman S. L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: concept to treatment. *J. Hepatol*. 62, S15–S24 (2015).
65. Puche, J. E., Saiman, Y. & Friedman, S. L. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr. Physiol*. 3, 1473–1492 (2013).
66. Morini S., Carotti S., Carpino G., Franchitto A., Corradini S.G., Merli M., Gaudio E. GFAP expression in the liver as an early marker of stellate cells activation. *Ital J Anat Embryol*. 2005 Oct-Dec; 110(4):193-207. (2005).
67. de la Garza R. G., Morales-Garza L. A., Martin-Estal I., Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and cirrhosis establishment. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2017; 9(4): G233–G247. (2017).
68. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. Mokdad A.A., Lopez A.D., Shahrz S., et al. *BMC Med*. 2014 Sep 18; 12:145. (2014).

69. Metabolomic analysis of human cirrhosis, hepatocellular carcinoma, non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis diseases. Safaei A, Arefi Oskouie A, Mohebbi SR, et al. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016 Summer; 9(3):158-73. (2016).

70. Tapper E.B., Parikh N.D. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ*. 2018 Jul 18; 362:k2817 (2018).

71. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? Valenti L., Bugianesi E., Pajvani U., Targher G. *Liver Int*. 2016 Nov; 36(11):1563-1579. (2016).

72. The association between individual metabolic syndrome components, primary liver cancer and cirrhosis: A study in the Swedish AMORIS cohort. Nderitu P., Bosco C., Garmo H., Holmberg L., et al. *Int J Cancer*. 2017 Sep 15; 141(6):1148-1160. (2017).

73. Li B., Zhang C., Zhan Y.T. Nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis: a review of its epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 2018:2784537. Published 2018 Jul 2 (2018).

74. Genetic factors that affect risk of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. Anstee Q.M., Seth D., Day C.P. *Gastroenterology*. 2016 Jun; 150 (8):1728-1744.e7 (2016).

75. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K., et al. *Hepatology*. 2010 Apr; 51(4):1209-17 (2010).

76. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nature Communications*. 2014 Jun; 5:4309 (2014).

77. Impact of family history of metabolic traits on severity of non-alcoholic steatohepatitis related cirrhosis: A cross-sectional study. Bhadoria A.S., Kedarisetty C.K., Bihari C., Kumar G., et al. *Liver Int*. 2017 Sep; 37(9):1397-1404 (2017).

78. Golabi P., Rhea L., Henry L., Younossi Z.M. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int.* 2019 Nov; 13(6):688-694 (2019).
79. Alexander M., Loomis A.K., van der Lei J., et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med.* 2019;17(1):95. Published 2019 May 20 (2019).
80. Dhanasekaran R., Felsher D.W. A tale of two complications of obesity: nash and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2019 Sep; 70(3):1056-1058 (2019).
81. Sunami Y. NASH, fibrosis and hepatocellular carcinoma: lipid synthesis and glutamine/acetate signaling. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 16;21(18):6799 (2020).
82. Anstee Q.M., Reeves H.L., Kotsiliti E., et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jul; 16(7):411-428. (2019).
83. Sagnelli E., Macera M., Russo A., et al. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma. *Infection.* 2020 Feb; 48(1):7-17 (2020).
84. Elliott W.J. Systemic hypertension. *Curr Probl Cardiol.* 2007 Apr; 32(4):201-59 (2007).
85. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016 Aug 9; 134(6):441-50 (2016).
86. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018 Jul; 24(7):908-922 (2018).
87. Stahl E.P., Dhindsa D.S., Lee S.K., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: jacc state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Mar 5; 73(8):948-963 (2019).

88. Furman D., Campisi J., Verdin E., et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019 Dec; 25(12):1822-1832 (2019).
89. Jafri S., Ormiston M.L. Immune regulation of systemic hypertension, pulmonary arterial hypertension, and preeclampsia: shared disease mechanisms and translational opportunities. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017 Dec 1;313(6):R693-R705 (2017).
90. Wu Y., Ma K.L., Zhang Y., et al. Lipid disorder and intrahepatic renin-angiotensin system activation synergistically contribute to non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2016 Oct; 36(10):1525-34 (2016).
91. Cabandugama P.K., Gardner M.J., Sowers J.R. The renin angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome. *Med Clin North Am.* 2017 Jan; 101(1):129-137 (2017).
92. Sigala, Barbara & Mckee, Chad & Soeda, Junpei & Paziienza, et al. (2013). Sympathetic nervous system catecholamines and neuropeptide y neurotransmitters are upregulated in human nafld and modulate the fibrogenic function of hepatic stellate cells. *PloS one.* 8. e72928. 10.1371/journal.pone.0072928 (2013).
93. Ayada C., Toru Ü., Korkut Y. The relationship of stress and blood pressure effectors. *Hippokratia.* 2015 Apr-Jun; 19(2):99-108. PMID: 27418756; PMCID: PMC4938117 (2015).
94. Kitade H., Chen G., Ni Y., Ota T. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutrients.* 2017 Apr 14; 9(4):387 (2017).
95. Wang F., Han L., Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2017 Jan; 464: 57-63 (2017).
96. Verwer B.J., Scheffer P.G., Vermue R.P, et al. NAFLD is related to post-prandial triglyceride-enrichment of HDL particles in association with endothelial and HDL dysfunction. *Liver Int.* 2020 Oct; 40(10):2439-2444 (2020).

97. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956:511-540 (2017).
98. Lin H.Y., Yang Y.L., Wang P.W., Wang F.S., Huang Y.H. The emerging role of micrnas in NAFLD: highlight of microrna-29a in modulating oxidative stress, inflammation, and beyond. *Cells.* 2020 Apr 22; 9(4):1041 (2020).
99. Guzik T.J., Touyz R.M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension.* 2017 Oct; 70(4):660-667 (2017).
100. Navab M., Gharavi N., Watson A.D. Inflammation and metabolic disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11: 459-464 (2008).
101. Xiao F., Waldrop S.L., Khimji A.K., Kilic G. Pannexin1 contributes to pathophysiological ATP release in lipoapoptosis induced by saturated free fatty acids in liver cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012 Nov 15; 303(10):C1034-44 (2012).
102. Zhao S.S. Zou M.X. Zhang P. et al. HMGB1 cytoplasmic translocation in patients with acute liver failure. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11: 21 *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012; 303: C1034-C1044 (2011).
103. Bamboat Z.M., Balachandran V.P., Ocuin L.M., et al. Toll-like receptor 9 inhibition confers protection from liver ischemia-reperfusion injury. *Hepatology.* 2010; 51: 621-632 (2010).
104. Watanabe A., Hashmi A., Gomes D.A., et al. Apoptotic hepatocyte DNA inhibits hepatic stellate cell chemotaxis via toll-like receptor 9. *Hepatology.* 2007; 46: 1509-1518 (2007).
105. Brenner C., Galluzzi L., Kepp O., Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol.* 2013 Sep; 59(3):583-94 (2013).
106. R. F. Mortensen and W. Zhong, "Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein," *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 67, no. 4, pp. 495–500 (2000).

107. S. P. Ballou and G. Lozanski, "Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein," *Cytokine*, vol. 4, no. 5, pp. 361–368 (1992).
108. V. Pasceri, J. T. Willerson, and E. T. H. Yeh, "Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells," *Circulation*, vol. 102, no. 18, pp. 2165–2168 (2000).
109. W. Lieb, M. J. Pencina, T. J. Wang et al., "Association of parental hypertension with concentrations of select biomarkers in nonhypertensive offspring," *Hypertension*, vol. 52, no. 2, pp. 381–386 (2008).
110. L. E. Bautista, L. M. Vera, I. A. Arenas, and G. Gamarra, "Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension," *Journal of Human Hypertension*, vol. 19, no. 2, pp. 149–154 (2005).
111. C. U. Chae, R. T. Lee, N. Rifai, and P. M. Ridker, "Blood pressure and inflammation in apparently healthy men," *Hypertension*, vol. 38, no. 3, pp. 399–403 (2001).
112. J.-M. Fernandez-Real, M. Vayreda, C. Richart et al., "Circulating interleukin-6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 86, no. 3, pp. 1154–1159, (2001).
113. S. Zhao, Q. Li, L. Liu, Z. Xu, and J. Xiao, "Simvastatin reduces interleukin-1beta secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension," *Clinica Chimica Acta*, vol. 344, no. 1-2, pp. 195–200 (2004).
114. G. N. Dalekos, M. Elisaf, E. Bairaktari, O. Tsolas, and K. C. Siamopoulos, "Increased serum levels of interleukin-1 β in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients?" *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, vol. 129, no. 3, pp. 300–308 (1997).

115. X. Yu, Z. Yang, and M. Yu, “Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage,” *Renal Failure*, vol. 32, no. 4, pp. 475–479 (2010).
116. T. Furumoto, N. Saito, J. Dong, T. Mikami, S. Fujii, and A. Kitabatake, “Association of cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction in Japanese hypertensive patients: implications for early atherosclerosis,” *Hypertension Research*, vol. 25, no. 3, pp. 475–480 (2002).
117. de Kleijn D.P., Smeets M.B., Kemmeren P.P., et al. Acute-phase protein haptoglobin is a cell migration factor involved in arterial restructuring. *FASEB J.* 2002 Jul; 16(9):1123-5 (2002).
118. Quaye, Isaac. (2008). Haptoglobin, inflammation and disease. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 102. 735-42. 10.1016/j.trstmh.2008.04.010 (2008).
119. Ratziu V., Massard J., Charlotte F., et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2006; 6:6. Published 2006 Feb 14 (2006).
120. Chwist A., Hartleb M., Lekstan A., et al. A composite model including visfatin, tissue polypeptide-specific antigen, hyaluronic acid, and hematological variables for the diagnosis of moderate-to-severe fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: a preliminary study. *Pol Arch Med Wewn.* 2014; 124(12):704-12 (2014).
121. Muñoz-Durango N., Fuentes C.A., Castillo A.E., et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016 Jun 23; 17(7):797 (2016).
122. Te Riet L., van Esch J.H., Roks A.J, van den Meiracker A.H., Danser A.H. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res.* 2015 Mar 13; 116(6):960-75 (2015).

123. Paschos P., Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: Implications for treatment. *World J Hepatol.* 2012; 4(12):327-331. (2012).
124. Bataller R., Sancho-Bru P., Ginès P., et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology.* 2003 Jul; 125(1):117-25 (2003).
125. Freeman A.M., Pennings N. Insulin Resistance. 2020 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29939616 (2020).
126. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. Reaven GM *Annu Rev Med.* 1993; 44():121-31 (1993).
127. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., et al. American Heart Association., National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2005 Oct 25; 112(17):2735-52 (2005).
128. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. Reaven G. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004 Jun; 33(2):283-303 (2004).
129. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians. Pratley RE *Proc Nutr Soc.* 1998 May; 57(2):175-81 (1998).
130. Genetic and environmental interactions in obesity and type 2 diabetes. Romao I., Roth J. *J. Am Diet Assoc.* 2008 Apr; 108(4 Suppl 1):S24-8 (2008).
131. Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. Ahima R.S., Lazar M.A. *Mol Endocrinol.* 2008 May; 22(5):1023-31 (2008).
132. Saxena T., Ali A.O., Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018 Dec; 16(12):879-887 (2018).

133. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Tilg H., Moschen A.R. *Hepatology*. 2010 Nov; 52(5):1836-46 (2010).
134. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. Sica A, Mantovani A *J Clin Invest*. 2012 Mar; 122(3):787-95 (2012).
135. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. Gordon S., Martinez F.O. *Immunity*. 2010 May 28; 32(5):593-604 (2010).
136. Odegaard J.I., Ricardo-Gonzalez R.R., Red Eagle A., et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPARdelta ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab*. 2008 Jun;7(6):496-507 (2008).
137. Arab J.P., Arrese M., Trauner M. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Pathol*. 2018 Jan 24;13:321-350 (2018).
138. Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet. Matsuzawa N., Takamura T., Kurita S., et al. *Hepatology*. 2007 Nov; 46(5):1392-403 (2007).
139. Dinh Q.N., Drummond G.R., Sobey C.G., Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:406960 (2014).
140. Chaudhary P., Pandey A., Azad C.S., et al. Association of oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Anal Biochem*. 2020 Feb 1;590:113535 (2020).
141. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 956:511-540 (2017).
142. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease. Chrissobolis S., Miller A.A., Drummond G.R., Kemp-Harper B.K., Sobey C.G. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011 Jan 1; 16():1733-45 (2011).
143. The role of oxidative stress and NADPH oxidase in cerebrovascular disease. Chrissobolis S., Faraci F.M. *Trends Mol Med*. 2008 Nov; 14(11):495-502 (2008).

144. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. Nguyen H., Chiasson V.L., Chatterjee P., Kopriva S.E., Young K.J., Mitchell B.M. *Cardiovasc Res*. 2013 Mar 15; 97(4):696-704 (2013).
145. C-reactive protein levels determine systemic nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease. Fichtlscherer S., Breuer S., Schächinger V., Dimmeler S., Zeiher A.M. *Eur Heart J*. 2004 Aug; 25(16):1412-8 (2004).
146. Zapotoczny B., Szafranska K., Kus E., et al. Tracking Fenestrae dynamics in live murine liver sinusoidal endothelial cells. *Hepatology*, 2018 (2018).
147. Poisson J., Lemoinne S., Boulanger C., et al. Liver sinusoidal endothelial cells: physiology and role in liver diseases. *J Hepatol*. 2017; 66: 212-227 (2017).
148. Cogger V.C., Hilmer S.N., Sullivan D., et al. Hyperlipidemia and surfactants: the liver sieve is a link. *Atherosclerosis*. 2006; 189: 273-281 (2006).
149. Miyao M., Kotani H., Ishida T., et al. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression. *Lab Invest*. 2015; 95: 1130-1144 (2015).
150. Cogger V.C., Mohamad M., Solon-Biet S.M., et al. Dietary macronutrients and the aging liver sinusoidal endothelial cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016; 310: H1064-H1070 (2016).
151. Peng Qiuxian Zhang Q., Xiao W., et al. Protective effects of *Sapindus mukorossi* Gaertn against fatty liver disease induced by high fat diet in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 450: 685-691 (2014).
152. Kawai T., Ohishi M., Takeya Y., et al. Serum uric acid is an independent risk factor for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2012 Nov; 35(11):1087-92 (2012).
153. Iwashima Y., Horio T., Kamide K., et al. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension*. 2006 Feb; 47(2):195-202 (2006).

154. Wan X., Xu C., Lin Y., et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. *J Hepatol.* 2016 Apr; 64(4):925-32 (2016).
155. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2018 Sep; 484:150-163 (2018).
156. Li P., Zhang L., Zhang M., et al. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: A mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med.* 2016 Apr; 37(4):989-97 (2016).
157. Papatheodoridi M., Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(38):4574-4586 (2018).
158. Di Tommaso L., Spadaccini M., Donadon M., et al. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2019 Oct 28;25(40):6041-6052 (2019).
159. Sumida Y., Nakajima A., Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 14; 20(2):475-85 (2014).
160. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic Fatty liver disease. Vuppalanchi R., Unalp A., Van Natta M.L., et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Apr; 7(4):481-6 (2009).
161. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. Ratziu V., Charlotte F., Heurtier A., et al. LIDO Study Group. *Gastroenterology.* 2005 Jun; 128(7):1898-906 (2005).
162. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. Sanyal A.J., Brunt E.M., Kleiner D.E., et al. *Hepatology.* 2011 Jul; 54(1):344-53 (2011).
163. 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. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. *Hepatology.* 2012 Jun; 55(6):2005-23 (2012).

164. Effects of interventions on intra- and interobserver agreement on interpretation of nonalcoholic fatty liver disease histology. Gawrieh S., Knoedler D.M., Saeian K., et al. *Ann Diagn Pathol*. 2011 Feb; 15(1):19-24.

165. Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. Younossi Z.M., Gramlich T., Liu Y.C., Matteoni C., et al. *Mod Pathol*. 1998 Jun; 11(6):560-5 (1998).

166. Liver biopsy. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15; 344(7):495-500 (2001).

167. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey for the group of epidemiology of the french association for the study of the liver (AFEF). Cadranet J.F., Rufat P., Degos F. *Hepatology*. 2000 Sep; 32(3):477-81 (2000).

168. Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D., Nelson R.C., Smith A.D. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009; 49:1017–1044 (2009).

169. Friedman L.S. Controversies in liver biopsy: who, where, when, how, why? *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6:30–36 (2004).

170. van der Poorten D., Kwok A., Lam T., Ridley L., et al. Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major Australian teaching hospital. *Intern Med J*. 2006; 36:692–699 (2006).

171. Midia M., Odedra D., Shuster A., Midia R., Muir J. Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: a scoping review. *Diagn Interv Radiol*. 2019 Jan; 25(1):71-80 (2019).

172. Бабак О. Я. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск: современный взгляд на проблему. Оптимизация терапии / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // *Новости медицины и фармации*. - 2012. - № 8 (410). - С. 12-14 (2012).

173. Reduced Mortality Rates Following Elective Percutaneous Liver Biopsies West, Joe et al. *Gastroenterology*, 2010. Volume 139, Issue 4, 1230 – 1237 (2010).

174. Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009; 49: 1017-1044 (2009).

175. Negative Biopsy of Focal Hepatic Lesions: Decision Tree Model for Patient Management. Federica Vernuccio, Michael D. Rosenberg, Mathias Meyer, Kingshuk R. Choudhury, Rendon C. Nelson, and Daniele Marin *American Journal of Roentgenology* 2019 212:3, 677-685 (2019).

176. Bedossa P., Carrat F. Liver biopsy: the best, not the gold standard. *J Hepatol*. 2009 Jan; 50(1):1-3 (2009).

177. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a review of European guidelines in 2016 D.N.Andreev, I.V. Maev, D.T. Dicheva, E.I. Kuznetsova (2016).

178. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. V.T. Ivashkin¹, M.V. Mayevskaya¹, Ch.S. Pavlov¹ (2016).

179. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M., Gramlich T., Ong J.P., Hurley M., et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123:745–750 (2002).

180. Fishbein M., Castro F., Cheruku S., Jain S., Webb B., Gleason T., et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:619–625 (2005).

181. Ryan C.K., Johnson L.A., Germin B.I., Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:1114–1122 (2002).

182. European Association for the Study of the Liver, and European Association for the Study of Diabetes (EASD). "EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease." *Obesity facts* 9.2 (2016): 65-90 (2016).

183. Lee S.S., Park S.H., Kim H.J., et al . Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol* 2010; 52:579–85 (2010).

184. Hepatic steatosis (fatty liver disease) in asymptomatic adults identified by unenhanced low-dose CT. Boyce C.J., Pickhardt P.J., Kim D.H., et al. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Mar; 194(3):623-8 (2010).

185. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. Kodama Y., Ng C.S., Wu T.T., Ayers G.D., Curley S.A., Abdalla E.K., Vauthey J.N., Charnsangavej C. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 May; 188(5):1307-12 (2007).

186. Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. Lee SW, Park SH, Kim KW, Choi EK, et al. *SG Radiology.* 2007 Aug; 244(2):479-85 (2007).

187. Quantification of hepatic steatosis with dual-energy computed tomography: comparison with tissue reference standards and quantitative magnetic resonance imaging in the ob/ob mouse. Artz N.S., Hines C.D., Brunner S.T., Agni R.M., Kühn J.P., Roldan-Alzate A., Chen G.H., Reeder S.B. *Invest Radiol.* 2012 Oct; 47(10):603-10 (2012).

188. Jennison E., Patel J., Scorletti E., et al. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease *Postgraduate Medical Journal* 2019;95:314-322 (2019).

189. Guiu B., Loffroy R., Cercueil J.P., Krause D. Multiecho MR imaging and proton MR spectroscopy for liver fat quantification. *Radiology* 2008; 249: 1081 (2008).

190. Longo R., Pollesello P., Ricci C., Masutti F., Kvam B.J., Bercich L., et al. . Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5: 281–5 (1995).

191. Meisamy S., Hines C.D., Hamilton G., Sirlin C.B., McKenzie C.A., Yu H., et al. Quantification of hepatic steatosis with T1-independent, T2-corrected MR imaging with spectral modeling of fat: blinded comparison with MR spectroscopy. *Radiology* 2011; 258: 767–75 (2011).

192. Zhong L., Chen J.J., Chen J., Li L., Lin Z.Q., Wang W.J., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: quantitative assessment of liver fat content by computed tomography, magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *J Dig Dis* 2009; 10: 315–20 (2009).

193. Ultrasound elastography and MR elastography for assessing liver fibrosis: part 2, diagnostic performance, confounders, and future directions. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Jul; 205(1):33-40 (2015).

194. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. Chen J., Talwalkar J.A., Yin M., Glaser K.J., Sanderson S.O., Ehman R.L. *Radiology*. 2011 Jun; 259(3):749-56 (2011).

195. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M., Yon S., Fournier C., Mal F. et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003; 29: 1705-1713 (2003).

196. Jiang W., Huang S., Teng H., et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021787. Published 2018 Aug 23 (2018).

197. Wong V.W., Vergniol J, Wong G.L., Foucher J., Chan H.L., Le Bail B., et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51:454–462 (2010).

198. Mikolasevic I., Orlic L., Franjic N., Hauser G., Stimac D., Milic S. Transient elastography (FibroScan (®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 28; 22(32):7236-51 (2016).

199. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr; 5(4):362-373 (2020).

200. Eddowes P.J., Sasso M., Allison M., Tsochatzis E., et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019 May; 156(6):1717-1730 (2019).
201. Transient elastography (FibroScan). de Lédinghen V, Vergniol J *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Sep; 32(6 Suppl 1):58-67 (2008).
202. Liver stiffness by transient elastography predicts liver-related complications and mortality in patients with chronic liver disease. Pang JX, Zimmer S, Niu S, Crotty P, et al. *PLoS One*. 2014; 9(4):e95776 (2014).
203. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F., Passalacqua M., Castiglione A., Tiribelli C. *BMC Gastroenterol*. 2006 Nov 2; 6():33 (2006).
204. Zhou K., Cen J. The fatty liver index (FLI) and incident hypertension: a longitudinal study among Chinese population [retracted in: *Lipids Health Dis*. 2020 May 25;19(1):107]. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):214. Published 2018 Sep 11 (2020).
205. Kabisch S., Bäter S., Dambeck U., Kemper M., Gerbracht C., Honsek C., Sachno A., Pfeiffer A.F.H. Liver Fat Scores Moderately Reflect Interventional Changes in Liver Fat Content by a Low-Fat Diet but Not by a Low-Carb Diet. *Nutrients*. 2018 Jan 31;10(2):157 (2018).
206. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A., Sevastianova K., Bergholm R., Johansson L.M., Lundbom N., Rissanen A., Ridderstråle M., Groop L., Orho-Melander M., Yki-Järvinen H. *Gastroenterology*. 2009 Sep; 137(3):865-72 (2009).
207. Sviklāne L., Olmane E., Dzērve Z., Kupčs K., Pīrāgs V., Sokolovska J. Fatty liver index and hepatic steatosis index for prediction of non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;33(1):270-276 (2018).

208. Jun Hyung Kim, Jin Sil Moon, Seok Joon Byun, Jun Hyeok Lee, Dae Ryong Kang, Ki Chul Sung, Jang Young Kim, Ji Hye Huh, Fatty liver index and development of cardiovascular disease in Koreans without pre-existing myocardial infarction and ischemic stroke: a large population-based study, *Cardiovascular Diabetology*, 10.1186/s12933-020-01025-4, 19, 1, (2020).

209. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. Lee J.H., Kim D., Kim H.J., Lee C.H., Yang J.I., Kim W., Kim Y.J., Yoon J.H., Cho S.H., Sung M.W., Lee H.S. *Dig Liver Dis*. 2010 Jul; 42(7):503-8 (2010).

210. Agbim U., Asrani S.K. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;13(4):361-374 (2019).

211. Sharma S., Khalili K., Nguyen G.C. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):16820-30 (2014).

212. Bellan M., Castello L.M., Pirisi M. Candidate Biomarkers of Liver Fibrosis: A Concise, Pathophysiology-oriented Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2018 Sep 28;6(3):317-325 (2018).

213. Fernández-Varo G. Marcadores serológicos de fibrosis [Serological markers of fibrosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Dec; 35 Suppl 2:10-6. Spanish (2012).

214. Kassaye S., Li Y., Huhn G., Peters M.G., French A.L., Tien P.C., Luxon B., Plankey M.W. Direct and Indirect Serum Markers of Liver Fibrosis Compared with Transient Elastography among Women in the Women's Interagency HIV Study. *J AIDS Clin Res*. 2015 Apr; 6(4):446 (2015).

215. Hagan M., Asrani S.K., Talwalkar J. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9(10):1251-60 (2015).

216. Stasi C., Milani S. Evolving strategies for liver fibrosis staging: Non-invasive assessment. *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 14;23(2):191-196 (2017).

217. Karmen A., Wroblewski F., Ladue J.S. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 1955;34:126 (1995).

218. Price C, Albert K. *Biochemical Assessment of Liver Function. Liver and Biliary Diseases—Pathophysiology, Diagnosis, Management.* W.B. Saunders: London. (1979).
219. Dufour D.R., Lott J.A., Nolte F.S. et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000;46:2027–2049 (2000).
220. Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017 Jan;112(1):18-35 (2017).
221. Oh M.K., Winn J., Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Sep 1; 28(5):503-22 (2008).
222. Roberts W.M. Variations in the phosphatase activity of the blood in disease. *Br J Exp Pathol* 1930; 11:90–95 (1930).
223. Vroon D.H., Israili Z. Alkaline phosphatase and gamma glutamyltransferase. In Walker HK, Hall WD, Hurst JW, (eds). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* Butterworths: Boston. (1990).
224. Dufour D.R., Lott J.A., Nolte F.S. et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000;46:2050–2068 (2000).
225. Wolf P.L. Clinical significance of an increased or decreased serum alkaline phosphatase level. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:497–501 (1978).
226. Kaplan M.M. Alkaline phosphatase. *N Engl J Med* 1972;286:200–202 (1972).
227. Scharschmidt B., Blanckaert N., Farina F., et al. Measurement of serum bilirubin and its mono- and diconjugates: application to patients with hepatobiliary disease. *Gut* 1982; 23:643–649 (1982).
228. Kunutsor S.K., Bakker S.J., Gansevoort R.T., Chowdhury R., Dullaart R.P. Circulating total bilirubin and risk of incident cardiovascular disease in the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(3):716–724 (2015).

229. Kunutsor S.K., Kieneker L.M., Burgess S., Bakker S.J.L., Dullaart R.P.F. Circulating total bilirubin and future risk of hypertension in the general population: the prevention of renal and vascular end-stage disease (PREVEND) prospective study and a mendelian randomization approach. *J Am Heart Assoc.* (2017).

230. Nano J., Muka T., Cepeda M., et al. Association of circulating total bilirubin with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational evidence. *Diabetes Metab.* 2016; 42(6):389–397 (2016).

231. A cohort study of serum bilirubin levels and incident non-alcoholic fatty liver disease in middle aged Korean workers. Chang Y., Ryu S., Zhang Y., Son H.J., Kim J.Y., Cho J, Guallar E *PLoS One.* 2012; 7(5):e37241 (2012).

232. Serologic predictors of nonalcoholic steatohepatitis in a population undergoing bariatric surgery. Chisholm J., Seki Y., Toouli J., Stahl J., Collins J., Kow L. *Surg Obes Relat Dis.* 2012 Jul-Aug; 8(4):416-22 (2012).

233. Zannis V.I., Kypreos K.E., Chroni A., Kardassis D., Zanni E.E. Lipoproteins and atherogenesis. In: Loscalzo J, editor. *Molecular Mechanisms of Atherosclerosis.* Taylor & Francis; New York, NY: 2004. pp. 111–74 (2004).

234. The associations between apolipoprotein B, A1, and the B/A1 ratio and nonalcoholic fatty liver disease in both normal-weight and overweight Korean population Yang, Moon Hee et al. *Journal of Clinical Lipidology*, Volume 10, Issue 2, 289 – 298, (2015).

235. Fadaei R., Poustchi H., Meshkani R., et al. Impaired HDL cholesterol efflux capacity in patients with non-alcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis. *Sci Rep.* 2018 Aug 3; 8(1):11691 (2018).

236. Polonovski M., Jayle M.F. Existence dans le plasma sanguin d'une substance activant l'action peroxydasique, l'haptoglobine. *C R Soc Biol.* 1938; 129:457–460 (1938).

237. Bowman B.H., Kurosky A. Haptoglobin: the evolutionary product of duplication, unequal crossing over, and point mutation. *Adv Hum Genet.* 1982; 12:189–261, 453–454 (1982).

238. Casula M., Montecucco F., Bonaventura A., et al. Update on the role of pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Vascul Pharmacol.* 2017; 99: 1-12 (2017).
239. Bottazzi B., Garlanda C., Cotena A., et al. The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunol Rev.* 2009; 227: 9-18 (2009).
240. Bottazzi B., Inforzato A., Messa M., et al. The pentraxins PTX3 and SAP in innate immunity, regulation of inflammation and tissue remodelling. *J Hepatol.* 2016; 64: 1416-1427 (2016).
241. Doni A., Garlanda C., Mantovani A. Innate immunity, hemostasis and matrix remodeling: PTX3 as a link. *Semin Immunol.* 2016; 28: 570-577 (2016).
242. Long pentraxin PTX3 upregulates tissue factor expression in human endothelial cells: a novel link between vascular inflammation and clotting activation. Napoleone E., Di Santo A., Bastone A., Peri G., Mantovani A., de Gaetano G., Donati M.B., Lorenzet R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 May 1; 22(5):782-7 (2002).
243. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. Jaillon S., Peri G., Delneste Y., Frémaux I., Doni A., Moalli F., Garlanda C., Romani L., Gascan H., Bellocchio S., Bozza S., Cassatella M.A., Jeannin P., Mantovani A. *J Exp Med.* 2007 Apr 16; 204(4):793-804 (2007).
244. Basile, A., Moschetta, M., Ditonno, P., Ria, R., Marech, I., De Luisi (2013). Pentraxin 3 (PTX3) inhibits plasma cell/stromal cell cross-talk in the bone marrow of multiple myeloma patients. *The Journal of Pathology*, 229(1), 87–98 (2013).
245. Deban, L., Jaillon, S., Garlanda, C. et al. Pentraxins in innate immunity: lessons from PTX3. *Cell Tissue Res* 343, 237–249 (2011).
246. Abderrahim-Ferkoune, A., Bezy, O., Chiellini, C., Maffei, M., Grimaldi, P., Bonino, F., et al. (2003). Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNF α -induced secreted protein of adipose cells. *J. Lipid Res.* 44, 994–1000 (2003).

247. Alles V. V., Bottazzi B., Peri G., Golay J., Intron, M., and Mantovani, A. (1994). Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood* 84, 3483–3493 (1994).
248. Yoneda M., Uchiyama T., Kato S., Endo H., et al. Plasma Pentraxin3 is a novel marker for nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *BMC Gastroenterol.* 2008 Nov 14; 8:53 (2008).
249. Boga S., Koksak A.R., Alkim H., Yilmaz Ozguven M.B., Bayram M., Ergun M., Sisman G., Tekin Neijmann S., Alkim C. Plasma Pentraxin 3 Differentiates Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) from Non-NASH. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015 Nov; 13(9):393-9 (2015).
250. Ozturk K., Kurt O., Dogan T., Ozen A., Demirci H., Yesildal F., Kantarcioglu M., Turker T., Guler A.K., Karslioglu Y., Altun B., Uygun A., Bagci S. Pentraxin 3 Is a Predictor for Fibrosis and Arterial Stiffness in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016:1417962 (2016).
251. Hamza R.T., Elfaramawy A.A., Mahmoud N.H. Serum Pentraxin 3 Fragment as a Noninvasive Marker of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2016; 86(1):11-20 (2016).
252. Jylhävä J., Haarala A., Kähönen M., et al. Pentraxin 3 (PTX3) is associated with cardiovascular risk factors: The Health 2000 Survey. *Clin Exp Immunol.* 2011; 164: 211-217 (2011).
253. Zlibut A., Bocsan I.C., Agoston-Coldea L. Pentraxin-3 and endothelial dysfunction. *Advances in Clinical Chemistry.* 2019 ;91:163-179 (2019).
254. Parlak A., Aydogan U., Mutlu S., Cayci T., Koc B., et al. (2014) Investigation of Pentraxin 3 Levels in Hypertensive Patients with Stroke, Retinopathy and Nephropathy. *J Hypertens* 3: 158 (2014).
255. Zelber-Sagi S., Ratziu V., Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2011; 17: 3377-3389 (2011).

226. Musso G., Cassader M., Rosina F., Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55:885-904 (2012).

257. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149:367-378 (2015).

258. Petersen K.F., Dufour S., Befroy D. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54: 603-608 (2005).

259. Fontana L., Meyer T.E., Klein S., Holloszy J.O. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:6659- 6663 (2004).

260. Kirk E., Reeds D.N., Finck B.N., Mayurranjan S.M., Mayurranjan M.S., Patterson B.W., et al. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology* 2009; 136:1552-1560 (2009).

261. Haufe S., Engeli S., Kast P., Böhnke J., Utz W., Haas V., et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *HEPATOLOGY* 2011; 53:1504-1514 (2011).

262. Church T.S., Kuk J.L., Ross R., Priest E.L., Biloft E., Biloft E., et al. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006; 130:2023-2030 (2006).

263. St George A., Bauman A., Johnston A., Farrell G., Chey T., George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY* 2009; 50:68- 76 (2009).

264. Sung K.C., Ryu S., Lee J.Y., Kim J.Y., Wild S.H., Byrne C.D. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol* 2016; 65:791-797 (2016).

265. Kurklinsky A.K., McEachen J.C., Friese J.L. Bilateral traumatic chylothorax treated by thoracic duct embolization: a rare treatment for an uncommon problem. *Vasc Med* 2011; 16:284-287 (2011).

266. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., Harrison S.A., Brunt E.M., Sanyal A.J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):328-357 (2018).

267. Наказ МОЗ України від 06 листопада 2014 року № 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит»; (2014).

268. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Zoli M., Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358:893-894 (2001).

269. Soccio R.E., Chen E.R., Lazar M.A. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metab* 2014; 20:573-591 (2014).

270. Bugianesi E., Gentilcore E., Manini R., et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 1082-1090 (2005).

271. Haukeland J.W., Konopski Z., Eggesbo H.B. et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44: 853-860 (2009).

272. Shields W.W., Thompson K.E., Grice G.A., Harrison S.A., Coyle W.J. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial. *Therap Adv Gastroenterol*. 2009; 2: 157-163 (2009).

273. Tiikkainen M., Hakkinen A.M., Korshennikova E., Nyman T., Makimattila S., Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53: 2169-2176 (2004).

274. Bhalla K., Hwang B.J., Dewi R.E., et al. Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012; 5: 544-552 (2012).

275. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012; 142:711-725.e6 (2012).

276. Ratziu V., Giral P., Jacqueminet S., Charlotte F., Hartemann Heurtier A., Serfaty L., et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebocontrolled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) trial. *Gastroenterology* 2008; 135:100-110 (2008).

277. Ratziu V., Charlotte F., Bernhardt C., Giral P., Halbron M., Lenaour G., et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *HEPATOLOGY* 2010; 51:445-453 (2010).

278. Eguchi Y., Kitajima Y., Hyogo H., Takahashi H., Kojima M., Ono M., et al. Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol Res* 2015; 45:269-278 (2015).

279. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., Barton D., Hull D., Parker R., et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387:679-690 (2016).

280. Armstrong M.J., Houlihan D.D., Rowe I.A., Clausen W.H., Elbrønd B., Gough S.C., et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and

elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:234-242 (2013).

281. Kenny P.R., Brady D.E., Torres D.M., Ragozzino L., Chalasani N., Harrison S.A. Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2707-2709 (2010).

282. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1675-1685 (2010).

283. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P., Ward J., Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2485-2490 (2003).

284. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda J.M., et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1537-1543 (2006).

285. Sanyal A.J., Mofrad P.S., Contos M.J., Sargeant C., Luketic V.A., Sterling R.K., et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:1107-1115 (2004).

286. Lavine J.E., Schwimmer J.B., Van Natta M.L., Molleston J.P., Murray K.F., Rosenthal P., et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305:1659-1668 (2011).

287. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C., Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007; 297: 842-857 (2007).

288. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J., et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004; 39: 770-778 (2004).

289. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda J.M., et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1537-1543 (2006).

290. Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S., Gossard A., Gores G.J., Ludwig J., et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *HEPATOLOGY* 1996; 23:1464-1467 (1996).

291. Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G., Arnold J.C., R€ossle M., Cordes H.J., et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *HEPATOLOGY* 2010; 52:472-479 (2010).

292. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1537-1543 (2006).

293. Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G., et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010; 52: 472-479 (2010).

294. Parker H.M., Johnson N.A., Burdon C.A. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012; 56: 944-951 (2012).

295. Sanyal A.J., Abdelmalek M.F., Suzuki A. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*. 2014; 147: e371 (2014).

296. Argo C.K., Patrie J.T., Lackner C., et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2015; 62: 190-197 (2015).

297. Scorletti E., Bhatia L., McCormick K.G., Clough G.F., Nash K., Hodson L., et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic

fatty liver disease: results from the Welcome* study. *HEPATOLOGY* 2014; 60:1211-1221 (2014).

298. Wiese S., Voiosu A., Hove J.D., Danielsen K.V., Voiosu T., Grønbaek H., et al. Fibrogenesis and inflammation contribute to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jul; 52(2): 340-350 (2020).

299. Lozano-Rosas M.G., Chávez E., Velasco-Loyden G., Domínguez-López M., Martínez-Pérez L., Chagoya De Sánchez V. Diminished S-adenosylmethionine biosynthesis and its metabolism in a model of hepatocellular carcinoma is recuperated by an adenosine derivative. *Cancer Biol Ther.* 2020; 21(1): 81-94. (2020).

300. Vergani L., Baldini F., Khalil M., Voci A., Putignano P., Miraglia N. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAME) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules.* 2020 Sep 15; 25(18): 4237 (2020).

301. Ornoy A., Becker M., Weinstein-Fudim L., Ergaz Z. S-Adenosine Methionine (SAME) and Valproic Acid (VPA) as Epigenetic Modulators: Special Emphasis on their Interactions Affecting Nervous Tissue during Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2020 May 25; 21(10): 3721(2020).

302. Ouyang Y., Wu Q., Li J., Sun S., Sun S. S-adenosylmethionine: A metabolite critical to the regulation of autophagy. *Cell Prolif.* 2020 Nov; 53(11); (2020).

303. Bekyarova Ganka, et al. "Heme-oxygenase-1 upregulated by s-adenosylmethionine. Potential protection against non-alcoholic fatty liver induced by high fructose diet." *FARMACIA* 65.2 (2017): 262-267. (2017).

304. Ivashkin V.T., Maevskaia M.V., Kobalava Z.D., et al. Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018 Sep;64(3):208-219. (2018).

305. Nouredin, Mazen, José M. Mato, and Shelly C. Lu. "Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-

adenosylmethionine." *Experimental Biology and Medicine* 240.6 (2015): 809-820 (2015).

306. Friedel, H. A., K. L. Goa, and P. Benfield. "S-Adenosyl-L-methionine: A review of its therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism." *Drugs* 38.3 (1989): 389-416 (1989).

307. Maria Del Bas J., Rodríguez B., Puiggròs F., Mariné S., Rodríguez M.A., Moriña D., et al. Hepatic accumulation of S-adenosylmethionine in hamsters with non-alcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome under selenium and vitamin E deficiency. *Clin Sci (Lond)*. 2019 Feb 5;133(3): 409-423 (2019).

308. Antoniv A., Antofiychuk N., Danylyshina T., Trefanenko I., Shuper V. Clinical efficacy of s-adenosylmethionine in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease I-II stage. *Georgian Med News*. 2017 Dec; 273: 31-36. PMID: 29328026 (2017).

309. Shafqat, Naeem, et al. "Insight into S-adenosylmethionine biosynthesis from the crystal structures of the human methionine adenosyltransferase catalytic and regulatory subunits." *Biochemical Journal* 452.1 (2013): 27-36. (2013).

310. Rom O., Liu Y., Liu Z., Zhao Y. Glycine-based treatment ameliorates NAFLD by modulating fatty acid oxidation, glutathione synthesis, and the gut microbiome. *Sci Transl Med*. 2020 Dec 2; 12(572): eaaz2841 (2020).

311. Mora S.I., García-Román J., Gómez-Ñañez I., García-Román R. Chronic liver diseases and the potential use of S-adenosyl-L-methionine as a hepatoprotector. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug; 30(8): 893-900 (2018).

312. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 16; 10(3): e0122124 (2015).

313. Yoneda M., Uchiyama T., Kato S., Plasma pentraxin3 is a novel marker for nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 53 (2008).

314. Morikawa S., Takabe W., Mataka C., Wada Y., Izumi A., Saito Y., Hamakubo T., Kodama T. Global analysis of RNA expression profile in human vascular cells treated with statins. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11: 62-72 (2004).

315. Bartness T.J. North American Association for the Study of Obesity annual meeting. *IDrugs*. 2001 Jan ;4(1):41-3. PMID: 16034698 (2001).

316. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun; 18(6): 499-502. PMID: 4337382 (1972).

317. Raitakari O.T., Celermajer D.S. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Nov; 50(5):397-404 (2000).

318. *Nonparametric Statistical Methods, Third Edition*. Myles Hollander, Douglas A. Wolfe, Eric Chicken. 2014 John Wiley & Sons, Inc. Published 2014 by John Wiley & Sons, Inc. (2014).

319. Glasser G.J., Winter R.F. Critical values of the coefficient of rank correlation for testing the hypothesis of independence. *Biometrika* 48, 444–448 (1961).

320. Spearman, C.: The Proof and Measurement of Association between Two Things. *Am. J. Psychol.* 15, 72–101 (1904).

321. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve *Radiology*, 143 (1982), pp. 29-36 (1982).

322. Melo F. (2013) Area under the ROC Curve. In: Dubitzky W., Wolkenhauer O., Cho KH., Yokota H. (eds) *Encyclopedia of Systems Biology*. Springer, New York, NY (2013).









Шановний пацієнт!

З метою оцінки безпечності вживання алкоголю*, заповніть будь ласка необхідні поля та вкажіть вид та кількість алкоголю, які Ви зазвичай споживаєте за 1 день:

ПІБ _____

Вік _____

	Вид напою	Об'єм, мл	Кількість в день
	Пиво, 2,8%	284 мл (півпінти)	
		440 мл (банка)	
		568 мл (пінта)	
		660 мл (пляшка)	
	Пиво, 4,8 %	284 мл (півпінти)	
		440 мл (банка)	
		568 мл (пінта)	
		660 мл (пляшка)	
	Сидр, 4,5%	568 мл (пінта)	
	Сидр, 7,5%	568 мл (пінта)	
	Вино, 11%	125 мл (маленький бокал)	
		175 мл (середній бокал)	
		250 мл (великий бокал)	
		750 мл (пляшка)	
	Вино, 14%	125 мл (маленький бокал)	

		175 мл (середній бокал)	
		250 мл (великий бокал)	
		750 мл (пляшка)	
	Шампанське, 12%	125 мл (маленький бокал)	
		175 мл (середній бокал)	
		250 мл (великий бокал)	
		750 мл (пляшка)	
	Міцні спиртні напої, 40 % (бренді, джін, ром, текіла, горілка, віскі)	25 мл (одинарна порція)	
		50 мл (подвійна порція)	
	Слабоалкогольні напої, 4%	275 мл (мала пляшка)	

* З метою оцінки безпечності вживання алкоголю була використана анкета настанови керівної групи лікарів Великої Британії щодо безпечного вживання алкоголю (UK Chief Medical Officers' Low Risk Drinking Guidelines).

Інтерпритація даних анкетування:

Вид напою	Об'єм, мл	Кількість алко-юнітів
Пиво, 2,8%	284 мл (півпінти)	0,8
	440 мл (банка)	1,2
	568 мл (пінта)	1,6
	660 мл (пляшка)	1,8
	284 мл (півпінти)	1,4

Пиво, 4,8 %	440 мл (банка)	2,1
	568 мл (пінта)	2,7
	660 мл (пляшка)	3,2
Сидр, 4,5%	568 мл (пінта)	2,6
Сидр, 7,5%	568 мл (пінта)	4,3
Вино, 11%	125 мл (маленький бокал)	1,4
	175 мл (середній бокал)	1,9
	250 мл (великий бокал)	2,8
	750 мл (пляшка)	8,3
Вино, 14%	125 мл (маленький бокал)	1,8
	175 мл (середній бокал)	2,5
	250 мл (великий бокал)	3,5
	750 мл (пляшка)	10,5
Шампанське, 12%	125 мл (маленький бокал)	1,5
	175 мл (середній бокал)	2,1
	250 мл (великий бокал)	3
	750 мл (пляшка)	9
Міцні спиртні напої, 40 % (бренді, джин, ром, текіла, горілка, віскі)	25 мл (одинарна порція)	1
	50 мл (подвійна порція)	2
Слабоалкогольні напої, 4%	275 мл (мала пляшка)	1,1

СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Голенко Т.М., Бабак О.Я. Роль пентраксину-3 та нових неінвазивних методів у діагностиці неалкогольного стеатогепатиту / О. Я. Бабак, Т. М. Голенко // Сучасна гастроентерологія. – 2018. – №. 4 (102). – С. 124-128. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

2. Holenko T.M., Babak O.Ya. Pentraxin-3 level in patients with nonalcoholic fatty liver disease and arterial hypertension comorbide course depending on endothelial dysfunction / Babak O.Ya., Holenko T.M. // Проблеми ендокринної патології. – 2019. – №. 4(70). – С. 14-22. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

3. Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. Clinical significance of pentraxin-3 and C-reactive protein in the differentiation of stages of nonalcoholic fatty liver disease hypertension / Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. // East European Scientific Journal. – 2020. – № 10(62), том 1 – С. 25-29. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

4. Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. The role of pentraxin-3 in non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. // European journal of pharmaceutical and medical research. – 2020. – № 7(12) – С. 100-104. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

5. Alexandrova T. N., Babak O. Ya. Effects of ademetionine on liver fibrosis, level of pentraxin-3 and metabolic indicators in patients with comorbid course of non-alcoholic liver disease and arterial hypertension печінки / Alexandrova T. N., Babak O. Ya. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – № 6 (28), – С. 95-101. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення та редагування статті).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Голенко Т.М., Бабак О.Я. Клінічне значення пентраксину-3 в диференціюванні стадій неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби / Голенко Т.М. Бабак О.Я. // Medical Review Vol.6 – Матеріали 8 щорічної науково-практичної конференції «Актуальні питання медицини» - 10-12 квітня 2019 р. – м. Баку, Азербайджан. – С. 14. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*

7. Holenko T.M, Gopciy O.V. Pentaxin-3 level and functional state of vascular endothelium in patients with a combined course of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension / Holenko T.M, Gopciy O.V. // Abstract book Gastro Update Europe 2019, Hungary, Budapest. – С. 38-39. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

8. Патент України на корисну модель № 139018, UA, МПК (2006.01) G 01 N 33/48. Спосіб неінвазивної діагностики фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / О.Я.Бабак, Т.М.Голенко; Харківський національний медичний університет. – u 2019 07026 від 10.12.2019, Бюл. № 23. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

9. Александрова Т.М., Бабак О.Я. Ефективність впливу адеметіоніну на показники фіброзу печінки, рівень пентраксину-3 та метаболічних показників у

пацієнтів з неалкогольною жирною хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби / Александрова Т.М., Бабак О.Я. // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення», присвяченої Дню науки - 22 травня 2020 р. – м. Харків, Україна. – С. 4. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

10. Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. Serum pentaxin-3 level in patients with nonalcoholic fatty liver disease and arterial hypertension comorbide course / Aleksandrova T.M., Babak O.Ya. // 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 2020 р. – м. Харків, Україна. – С. 16. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

11. Aleksandrova T.M. Effects of ademetionine on pentraxin-3 level and metabolic indicators in patients with comorbid course of non-alcoholic liver disease and arterial hypertension/ Aleksandrova T.M. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» - 20 листопада 2020 р. – м. Запоріжжя, Україна. – С. 319. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

12. Александрова Т.М., Бабак О.Я. Вплив адеметіоніну на метаболічні показники та рівень пентраксину-3 у пацієнтів з неалкогольною жирною хворобою печінки / Александрова Т.М., Бабак О.Я. // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Young science 2.0» - 20 листопада 2020 р. – м. Київ, Україна. – С. 4. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

13. Патент України на корисну модель № 143506, UA, МПК (2020.01) А61К 31/00, А61Р 1/16 (2006.01), А61Р 9/12 (2006.01). Спосіб лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою I-II стадії / О.Я.Бабак, І.І. Карпенко, М.О. Візір, А.Д.Башкірова, Т.М. Голенко; Харківський національний медичний університет. – и 2020 02112 від 27.07.2020, Бюл. № 14. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на патент).*

14. Інформаційний лист МОЗ України про нововведення в сфері охорони здоров'я № 02-2021 «Спосіб лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою I-II стадії», напрям впровадження – терапія. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення заявки на інформаційний лист).*

15. Александрова Т.М. Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії та адеметіоніну на показники ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби / Александрова Т.М. // Збірник матеріалів кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету – 25 березня 2021 р. – м. Харків, Україна. – С. 3. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*