

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТВЕРЕЗОВСЬКА ПРИНА ІВАНІВНА

УДК 616.36-003.826-036/-037:616.12-008.331.1]-078-085(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

РОЛЬ СЕЛЕНОПРОТЕЇНУ Р В ОПТИМІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ
ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ
ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

за спеціальністю 222 «Медицина»,
спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ Тверезовська І.І.

Науковий керівник: Железнякова Наталя Мерабівна, доктор медичних наук,
професор.

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Тверезовська І.І. Роль селенопротеїну Р в оптимізації діагностики, лікування та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2023. Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Харківського національного медичного університету.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є сукупним поняттям та включає в себе низку патологічних станів від стеатозу та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) до цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми.

Неалкогольна жирова хвороба печінки є найбільш поширеною причиною розвитку хронічної хвороби печінки з частотою 20–50 %, яка має тенденцію до збільшення із віком пацієнтів. Генетичні особливості, наявність метаболічного синдрому, спосіб життя, порушення дієти, надмірне вживання хлориду натрію, призводить до надмірного накопичення абдомінального жиру.

За літературними даними, визначені певні асоціації поширеності НАЖХП відносно віку та статі пацієнтів. Так, Lonardo et al. показують, що розповсюдженість НАЖХП більша серед чоловіків, особливо у молодому та середньому віці; у чоловіків 50–60 років визначається зниження частоти даної патології. У жінок інцидентність НАЖХП збільшується у віці старше 50 років, досягаючи максимуму в 60–69 років із подальшим зниженням даного показника.

В останні роки визначають збільшення асоціацій НАЖХП та серцево-судинної патології, зазначено, що НАЖХП є незалежним фактором ризику її розвитку. На даний час проводяться чисельні дослідження для визначення патофізіологічних механізмів розвитку кардіо-васкулярної патології на тлі НАЖХП, проте більшість факторів, які впливають на перебіг даної

коморбідності ще точно не встановлено. Значну увагу дослідників привертають оксидативний стрес, атерогенна дисліпідемія, субклінічне запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція та надмірна експресія цитокінів. Безумовно важливим аспектом є вчасна діагностика субклінічного перебігу та ризику розвитку ССЗ у пацієнтів із НАЖХП.

Реалізація антиоксидантної функції селеном, проходить шляхом експресії селенопротеїнів. Як зазначено, селен входить до складу глутатіон-пероксидаз (ГП) та трансептідаз, які беруть участь у регуляції судинного тонуусу, шляхом підтримання рівноваги між супероксид аніоном та оксидом азоту. Останній механізм регулює апоптоз, експресію клітинних адгезивних молекул, ейкозаноїдів, ліпооксигеназ та циклооксигеназ.

Гепатокін селенопротеїн Р є основною селеновмісною сполукою в плазмі людини, який вміщує майже 60 % селену; при цьому майже 40 % селену міститься в ГП-1. Продукція Сел Р проходить переважно в печінці, хоча й визначається в інших тканинах, звідки він надходить до позаклітинної рідини.

Реалізація антиоксидантної дії селенопротеїнів обумовлена впливом на сигналінг запалення, який регулює активні форми кисню шляхом пригнічення каскаду ядерного фактору каппа-В. Внаслідок цього визначається зниження продукція інтерлейкінів та ФНП- α .

Захворювання печінки характеризуються запаленням її паренхіми, яке пов'язане із значною активацією оксидативного стресу та інтенсифікацією процесів фіброзу шляхом продукції вільних радикалів кисню та подальшого перекисного окиснення ліпідів клітинної стінки. Було визначено, що у пацієнтів із гепатопатіями вміст селену в печінці, крові та еритроцитах нижчий, ніж у здорових осіб. Знижені концентрації селену пов'язані із розвитком цирозу та збільшеною смертністю, що обумовило використання селену у профілактиці зазначених станів.

З іншого боку, корекція оксидантного стресу може бути перспективним напрямком в лікуванні артеріальної гіпертензії. Відмічено, що оксидантний стрес може бути одним із факторів формування та прогресування ендотеліальної

дисфункцію через негативний вплив на вазомоторну функцію ендотелію. Дослідження Bastola M. показало протективний ефект використання селеніту натрію у дозі 1 мг/кг відносно ураження серцевої тканини, зниження плазмових концентрацій малональдегіду та підвищення активності глутатіону.

Оскільки стандартизованого та ефективного медикаментозного лікування НАЖХП на даний час немає, основним напрямом корекції є модифікація образу життя. Так, автори наголошують на ефективності у пацієнтів із НАЖХП Середземноморської дієти яка поєднує у собі зміни дієтичних звичок та режиму харчування.

Оскільки селенодефіцитний стан асоціюється з пригніченням антиоксидантний захист, додавання селеновмісних сполук до алгоритмів лікування пацієнтів із НАЖХП є перспективним напрямком.

Тому метою нашої роботи стало оптимізація діагностики, лікування та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки при коморбідному перебігу з гіпертонічною хворобою на підставі визначення патогенетичної значущості та прогностичного потенціалу показників цитокінового статусу та параметрів обміну селену.

До дослідження увійшло 100 пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП): основну групу склали 49 пацієнтів із супутнім перебігом НАЖХП та гіпертонічної хвороби (ГХ), групу порівняння представлено 51 пацієнтом із ізольованим перебігом НАЖХП. До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб. Гендерне співвідношення досліджуваних осіб було наступне: 67,3% (33) жінок та 32,7 % (16) чоловіків в основній групі, 58,8% (30) жінок та 41,2 % (21) чоловіків у групі порівняння, 55,0 % (11) жінок та 45,0 % (9) чоловіків у групі порівняння ($\chi^2 = 1,219$, $p = 0,544$).

Медіанні показники віку пацієнтів основної групи склали 51,0 рік [45,0; 56,0] ($p_{1-2} = 0,610$), в групі порівняння – 52,0 роки [47,0; 54,0] ($p_{1-3} = 0,980$) та в групі контролю – 51,0 рік [45,0; 55,5] ($p_{2-3} = 0,544$).

Серед пацієнтів основної групи 1 ступінь гіпертонічної хвороби діагностовано у 28,6% пацієнтів (14 осіб), 2 ступінь – 71,4% (35 осіб). Першу

стадію гіпертонічної хвороби серед цих пацієнтів мали 32,7% (16 осіб), 2 стадію – 67,3% (33 особи).

Серед осіб основної групи, стеатоз печінки встановлено у 27 пацієнтів (55,1%), стеатогепатит – у 22 пацієнтів (44,9%); в групі порівняння 30 пацієнтів (58,8%) та 21 пацієнт (41,2%) відповідно ($\chi^2 = 0,141$, $p_{1-2} = 0,707$).

Кількість досліджуваних осіб основної групи, які мали 1 ступінь артеріальної гіпертензії, склала 14 (28,6%), 2 ступінь – 35 (71,4%) ($p < 0,001$, $\chi^2 = 100,00$). У тому числі 1 стадію артеріальної гіпертензії мали 16 осіб (32,7%), 2 стадію – 33 (67,3%) відповідно ($p < 0,001$, $\chi^2 = 100,00$).

Діагноз НАЖХП в стадії стеатозу та НАСГ встановлювався на попередніх етапах звернення до лікувально-профілактичних закладів з урахуванням рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO): EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines, 2016 та вітчизняних рекомендацій МОЗ України від 2014 р. й Української гастроентерологічної асоціації, 2014 р. Для визначення схильності до зловживання алкоголем та виключення наявності можливого алкогольної хвороби печінки пацієнтам було проведено опитування тесту AUDIT.

Діагноз ГХ встановлювався на попередніх випадках звернення до лікувально-профілактичних закладів згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертонії (European Society of Hypertension, ESH): ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, 2018, Міжнародного товариства з гіпертонії (International Society of Hypertension, ISH, 2020) та вітчизняних рекомендацій МОЗ України, 2012, та Асоціації кардіологів України, 2017.

Всім респондентам проведений збір скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, замір антропометричних показників (зріст, маса тіла, ІМТ, окружності талії (ОТ)), проведено аналіз клінічного аналізу крові, біохімічних показників роботи печінки (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЛФ, загального білірубину та його

фракцій), ліпідного профілю (ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, КА), рівнів глюкози натще, визначено сироваткові рівні селенопротеїну Р та селену, інтерлейкіну-8, інтерлейкіну -10 методом імунофлуоресцентного аналізу (ELISA Kit). Лабораторні дослідження були проведені у лабораторіях Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №13» Харківської міської ради та Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Всім особам дослідження проводився розрахунок ризику стеатозу печінки згідно індексу FLI, а також розрахунок ризику фіброзу печінки згідно шкал NAFLD Score та FIB-4, а також індексу APRI.

Всім особам дослідження проведені також інструментальні дослідження: електрокардіографія за допомогою 12-канального реєстратора зі швидкістю 50 мм/с на комп'ютерному електрокардіографі «Cardiolab 2000» ХАІ-МЕДИКА (Україна) та УЗД органів черевної порожнини проводили за допомогою апарату Samsung (Medison) SonoAce X8 загальноприйнятим способом відповідно до стандартних вимог.

Під час дослідження було дотримано усі умови законодавства України щодо проведення клінічних досліджень із залученням людини, Гельсінської декларації прав людини (1964) й Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини (Конвенція про права людини та біомедицину, ETS-164 від 4 квітня 1997 року з доповненнями у протоколах від 12.01.1998, від 24.01.2002 та від 25.01.2005), у тому числі додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р. та Інтегрованим додатком з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP від 09.11.2016).

Дослідження було схвалено комісією з етики та біоетики ХНМУ (протокол №6 від 02.10.2019 р.) та проводилось із дотриманням загальноприйнятих етичних стандартів.

У роботі проведено ґрунтовний аналіз взаємозв'язку НАЖХП та ГХ, визначення ролі стану антиоксидантного захисту, цитокінового дисбалансу, функціональної активності печінки, порушень ліпідного обміну у прогресуванні

НАЖХП на тлі ГХ. Підтверджено, що наявність супутньої ГХ асоціюється з достовірно більш виразною активацією запальних змін печінки з одночасним пригніченням антиоксидантного захисту, що можна розглядати як додатковий тригерний фактор подальшого прогресування НАЖХП. Оцінено терапевтичний потенціал селеніту натрію в лікуванні як ізольованої НАЖХП, так і при її поєднанні з ГХ. Продемонстровано достовірний позитивний ефект лікування при ізольованій НАЖХП. Динаміка досліджуваних показників у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ на тлі комплексного лікування з використанням селеніту натрію, хоча й не досягала рівня достовірності, однак є перспективною у розрізі подальших досліджень щодо модифікації тривалості та дозового режиму терапії.

У дослідженні проведена оцінка концентрації селенопротеїну Р та селену та визначено, що їх рівні суттєво зменшені у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ – 43,5 [39,9; 49,1] мкг/л та 19,7 [8,0; 26,7] нг/мл ($p_{2-3} < 0,001$), в порівнянні з результатами осіб групи контролю – 108,0 [96,9; 118,8] мкг/л та 71,3 [54,3; 71,6] нг/мл ($p_{1-2} < 0,001$). У пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП відмічені також знижена концентрація селену та селенопротеїну Р – 67,2 [61,5; 77,4] мкг/л та 43,1 [41,3; 45,4] нг/мл ($p_{1-3} < 0,001$), Найвищу концентрацію печінкових ферментів мали пацієнти групи НАЖХП+ГХ: АЛТ - 45,0 [43,0; 47,5] Од/л, АСТ - 53,0 [51,0; 56,0] Од/л, ГГТП - 96,2 [75,0; 109,0] Од/л, ЛФ - 285,7 [217,6; 321,1] Од/д ($p_{1-2} < 0,001$). Така ж тенденція була отримана при аналізі вмісту цитокінів: ІЛ-8 - 29,4 [25,6; 34,9] пг/мл ($p_{1-2} < 0,001$), ІЛ-10 - 20,3 [17,1; 24,4] пг/мл ($p_{1-2} < 0,001$).

Кореляційний аналіз підтвердив наявність зв'язку між обміном селену, ферментативною активністю печінки та протизапальним гомеостазом. Так, у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ отримана пряма кореляція між рівнями Сел Р та селену: $\rho = 0,300$ ($p = 0,036$) та зворотна кореляція між концентрацією Сел Р та АЛТ (відповідно $\rho = -0,432$, $p = 0,002$), між рівнями Сел Р та АСТ ($\rho = -0,296$, $p = 0,039$), а також між вмістом селену та концентрацією АЛТ – $\rho = -0,426$ ($p = 0,002$) відповідно. Медіанна концентрація

Сел Р достовірно прямо корелювала із вмістом ІЛ-10 ($\rho = 0,289$, $p = 0,044$). У пацієнтів групи ізольованого перебігу НАЖХП концентрація Сел Р виявилась зворотно пов'язана із рівнями АЛТ ($\rho = -0,426$, $p = 0,002$), медіанні рівні селену зворотно корелювали із АЛТ ($\rho = -0,272$, $p = 0,053$), прямо корелювали із показниками індексу де Рітиса ($\rho = 0,329$, $p = 0,019$) та концентрацією ІЛ-8 ($\rho = 0,381$, $p = 0,006$).

Всім пацієнтам були надані рекомендації щодо корекції харчової поведінки та режиму харчування, відповідної калорійності та асортименту раціону згідно настанов застосування Середньоземноморської дієти [77; 94; 134].

Антигіпертензивна терапія у пацієнтів основної групи передбачала застосування інгібіторів АПФ (раміприл 5-10 мг/добу або периндоприл терт-бутиламін 2-8 мг/добу) та, за показаннями, додатково призначалися блокатори кальцієвих каналів (амлодипін 5-10 мг/добу) або нетіазидні діуретики (індапамід 2,5 мг/добу).

З метою корекції обміну селену 22 пацієнтам основної та 29 хворим групи порівняння додатково до стандартного лікування призначали 300 мкг один раз на добу селеніту натрію протягом перших 2 тижнів з подальшим прийомом підтримувальної дози 100 мкг раз на добу протягом наступних 8 тижнів. Відбір пацієнтів, які отримували селеніт натрію, проводився сліпим методом.

Після проходження курсу лікування отримано достовірне підвищення вдвічі медіанних рівнів селенопротеїну Р та селену у пацієнтів із НАЖХП та ГХ: відповідно з 19,7 [8,0; 26,7] нг/мл до 43,5 [39,3; 51,9] нг/мл та з 43,5 [39,9; 49,1] мкг/л до 72,3 [61,3; 84,0] мкг/л ($p < 0,001$). В групі ізольованого перебігу НАЖХП рівні селенопротеїну Р також достовірно збільшились з 43,1 [41,3; 45,4] нг/мл до лікування до 46,0 [40,7; 57,1] нг/мл після лікування ($p = 0,025$). Медіанні рівні АСТ у пацієнтів НАЖХП та ГХ зменшились з 53,0 [51,0; 56,0] Од/л до лікування до 42,6 [38,7; 47,8] Од/л після лікування ($p < 0,001$), рівні ГГТП та ЛФ змінились з 96,2 [75,0; 109,0] Од/л до 62,1 [54,8; 71,2] Од/л ($p < 0,001$) та з 285,7 [217,6; 321,1] Од/л до 173,9 [147,9; 183,7] Од/л ($p < 0,001$) відповідно. Індекс де Рітиса був 1,16 [1,12; 1,22], став 0,99 [0,90; 1,18], $p < 0,001$. Позитивний ефект від лікування

отримано також за показниками цитокінового профілю. Так, в основній групі рівні ІЛ-8 зменшилась з 29,4 [25,6; 34,9] пг/мл до 13,4 [1,7; 26,0] пг/мл, а рівні ІЛ-10 - з 20,3 [17,1; 24,4] пг/мл до 14,4 [1,7; 27,2] пг/мл ($p < 0,001$), а в групі ізольованого перебігу НАЖХП концентрація ІЛ-8 зменшилась з 22,4 [19,1; 25,8] пг/мл до 13,5 [1,3; 25,6] пг/мл, а вміст ІЛ-10 - з 12,1 [10,5; 13,7] пг/мл до 10,2 [1,2; 24,5] пг/мл ($p < 0,001$).

Були розроблені прогностичні моделі: модель розвитку стеатогепатиту у хворих на НАЖХП, моделі розвитку ГХ у хворих на НАЖХП та модель розвитку НАЖХП у здорових осіб. Так, підвищення рівнів АСТ збільшує ризик розвитку стеатогепатиту у пацієнтів із НАЖХП на 42,1 %; зменшення концентрації селенопротеїну Р збільшує шанс розвитку стеатогепатиту у пацієнтів із НАЖХП на 14,3 %; зменшення вмісту селену підвищує шанс розвитку стеатогепатиту у пацієнтів із НАЖХП на 5,4 %, а збільшення рівнів САТ асоціюються з майже із 10-відсотковим збільшенням ризику розвитку стеатогепатиту ($AUC = 0,884$ [95,0 % ДІ 0,817–0,952], $p < 0,001$). Розраховані моделі шансу розвитку супутньої ГХ у пацієнтів із НАЖХП. Так, згідно моделі 1 підвищення значення ШОЕ достовірно асоціюється з ризиком розвитку супутньої ГХ при НАЖХП на 86,8 %, підвищення концентрації ЗХ збільшує ризик розвитку супутньої ГХ при НАЖХП на 19,8 %, елевація рівнів АЛТ підвищує шанс розвитку супутньої ГХ при НАЖХП на 51,3 %, а зменшення вмісту селенопротеїну Р підвищує шанс розвитку супутньої ГХ при НАЖХП на 45,9 %. Згідно моделі 2 збільшення вмісту АЛТ достовірно збільшує шанс розвитку супутньої ГХ при НАЖХП на 51,3 %, підвищення рівнів ХС ЛПДНЩ збільшує ризик розвитку супутньої ГХ при НАЖХП на 7 %, збільшення вмісту АЛТ підвищує шанс розвитку супутньої ГХ при НАЖХП на 51,3 %, а зменшення концентрації селену збільшує ймовірність розвитку супутньої ГХ при НАЖХП на 17,7 %. Рохрахована модель шансу розвитку НАЖХП у здорових осіб, згідно якої підвищення рівню лейкоцитів достовірно збільшує шанс розвитку НАЖХП у здорових осіб на 73,3 %, підвищення експресії ЗХ збільшує шанс розвитку

НАЖХП у здорових осіб на 94,4 %, а зменшення вмісту селенопротеїну Р збільшує ризик розвитку НАЖХП у здорових осіб на 25,4 %.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатогепатит, стеатоз печінки, гіпертонічна хвороба, артеріальна гіпертензія, селенопротеїн Р, селен, інтерлейкін-8, інтерлейкін-10.

SUMMARY

Tverezovska I.I. The role of selenoprotein P in optimizing the diagnosis, treatment and prognosis of the course of non-alcoholic fatty liver disease against the background of hypertension.

Qualifying scientific work on manuscript rights. Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine", specialization "Internal diseases". - Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023. The defense will be held at the specialized academic council of the Kharkiv National Medical University.

Nonalcoholic fatty liver disease is a collective concept and includes a number of pathological conditions from steatosis and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) to cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma.

Nonalcoholic fatty liver disease is the most common cause of chronic liver disease with a frequency of 20–50%, which tends to increase with the age of patients. Genetic features, metabolic syndrome presence, lifestyle, diet disorders, excessive use of sodium chloride lead to excessive accumulation of abdominal fat.

Certain associations of NAFLD prevalence according to patient age and gender were determined. Thus, Lonardo et al. showed that the NAFLD frequency is higher among men, especially in young and middle age; in men 50–60 years old, a decrease in this pathology frequency is determined. In women, NAFLD frequency increases over the age of 50, reaching a maximum at the age of 60–69 with a subsequent decrease.

In recent years, more associations of NAFLD and cardiovascular pathology have been identified. It is noted that NAFLD is an independent risk factor for the development of cardiovascular pathology. Currently, numerous studies are being conducted to determine the pathophysiological mechanisms of the development of cardiovascular disease (CVD) against the background of NAFLD, but most of the factors that influence the course of this comorbidity have not yet been precisely established. It is noted that the greatest attention is paid to oxidative stress, atherogenic

dyslipidemia, subclinical inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction and excessive cytokines expression. An absolutely important aspect is the timely diagnosis of the subclinical course and the risk of developing CVD in patients with NAFLD.

Implementation of selenium antioxidant function takes place through the expression of selenoproteins. As mentioned, selenium is a part of glutathione peroxidase (GP) and transpeptidases, which are involved in the regulation of vascular tone, by maintaining the balance between superoxide anion and nitric oxide. The latter mechanism regulates apoptosis, cell adhesive molecules expression, eicosanoids, lipoxygenases, and cyclooxygenases .

Hepatokine selenoprotein P (Sel P) is the main selenium-containing compound in human plasma, which contains almost 60% of selenium; at the same time, almost 40% of selenium is contained in GP-1. Sel P production takes place mainly in the liver, although it is determined in other tissues, from where it enters the extracellular fluid.

Antioxidant effect realization of selenoproteins is due to the effect on inflammation signaling, with regulates reactive oxygen species by suppressing the cascade of nuclear factor kappa-B.. As a result, a decrease in the production of interleukins and TNF- α is determined.

Liver diseases are characterized by existing inflammation of the parenchyma, which is associated with significant activation of oxidative stress, which intensifies the processes of fibrosis through the production of free oxygen radicals and subsequent peroxidation of cell wall lipids. It was determined that patients with hepatopathies have lower concentrations of selenium in the liver, blood, and erythrocytes than in the control group. Reduced concentrations of selenium are also associated with the development of cirrhosis and increased mortality, which led to the addition of selenium to prevent these conditions.

It is also worth noting that the correction of oxidant stress can be a promising direction in the treatment of hypertension. It was noted that oxidant stress can significantly affect endothelial function, disrupting the vasomotor function of the endothelium. Bastola M. and scientific team research showed protective effect of

1 mg/kg of sodium selenite in relation to heart tissue damage, reduction of plasma concentrations of malonaldehyde and increase of glutathione activity .

Since there is currently no standardized and effective treatment for NAFLD or NASH, the effectiveness of lifestyle modification approaches is being determined. Thus, the authors emphasize the effectiveness of the Mediterranean diet in patients with NAFLD which combines both changes in dietary habits and dietary schedule.

Since the selenium-deficient state reduces antioxidant protection, the addition of selenium-containing compounds to treatment algorithms for patients with NAFLD is a promising direction. In turn, selenoprotein P can serve as a reliable marker of selenium concentration in the body.

Therefore, the goal of our work was to optimize the diagnosis, treatment and prognosis of the course of non-alcoholic fatty liver disease in the comorbid course with hypertension based on the determination of the pathogenetic significance and prognostic potential of indicators of cytokine status and parameters of selenium metabolism.

100 patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) were included in the study: the main group consisted of 49 patients with concomitant NAFLD and hypertension (HTN), the comparison group was represented by 51 patients with isolated NAFLD. The control group included 20 practically healthy people. The gender ratio of the subjects was as follows: 67.3% (33) women and 32.7% (16) men in the main group, 58.8% (30) women and 41.2% (21) men in the comparison group, 55.0% (11) of women and 45.0% (9) of men in the comparison group ($\chi^2 = 1.219$, $p = 0.544$).

The median age of patients in the main group was 51.0 years [45.0; 56.0] ($p_{1-2} = 0.610$), in the comparison group – 52.0 years [47.0; 54.0] ($p_{1-3} = 0.980$) and in the control group – 51.0 years [45.0; 55.5] ($p_{2-3} = 0.544$).

Among the patients of the main group, 1st degree of hypertension was diagnosed in 28.6% of patients (14 people), 2nd degree - 71.4% (35 people). Among these patients, 32.7% (16 people) had the first stage of hypertension, 67.3% (33 people) had the second stage.

Among the main group, steatosis of the liver was established in 27 patients (55.1%), steatohepatitis in 22 patients (44.9%); in the comparison group there were 30 patients (58.8%) and 21 patients (41.2%), respectively ($\chi^2 = 0.141$, $p_{1-2} = 0.707$).

The number of subjects of the main group who had the 1st degree of arterial hypertension was 14 (28.6%), the 2nd degree – 35 (71.4%) ($p < 0.001$, $\chi^2 = 100.00$). Among them, 16 people (32.7%) had stage 1 arterial hypertension, 33 (67.3%) stage 2, respectively ($p < 0.001$, $\chi^2 = 100.00$).

The diagnosis of NAFLD in the stage of steatosis and NASH was established at the preliminary stages applying to medical and preventive institutions, taking into account the recommendations of the European Association for the Study of Liver Diseases (European Association for the Study of the Liver, EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO): EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines, 2016) and domestic recommendations of the Ministry of Health of Ukraine from 2014 and Ukrainian Gastroenterological Association, 2014. To determine the tendency to abuse alcohol and exclude the presence of possible alcoholic liver disease, the AUDIT test was conducted in patients.

The diagnosis of HTN was established in previous cases of referral to treatment and prevention institutions in accordance with the recommendations of the European Society of Hypertension (European Society of Hypertension, ESH): ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, 2018, International Hypertension Society (International Society of Hypertension, ISH, 2020) and domestic recommendations of the Ministry of Health of Ukraine, 2012, and the Association of Cardiologists of Ukraine, 2017.

For all respondents, a collection of complaints, disease anamnesis, life anamnesis, measurement of anthropometric indicators (height, body weight, body mass index, waist circumference), analysis of clinical blood analysis, biochemical indicators of liver function (AST, ALT, GGTP, ALP, total bilirubin and its fractions), lipid profile (TC, TG, LDL, VLDL, HDL, atherogenic coefficient), glucose levels, serum levels of selenoprotein P and selenium, interleukin-8, interleukin-10 were determined by the

immunofluorescent method analysis (ELISA kit). Laboratory studies were carried out in the laboratories of the "City Clinical Hospital No. 13" of the Kharkiv City Council and the Central Research Laboratory of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Instrumental tests were also performed on all subjects of the study: electrocardiography using a 12-channel recorder at a speed of 50 mm/s on a computer electrocardiograph "Cardiolab 2000" KHAI-MEDYKA (Ukraine) and ultrasound of the abdominal cavity was performed using a Samsung (Medison) SonoAce device X8 in a generally accepted manner according to standard requirements.

During the study, all conditions of Ukrainian legislation on clinical research involving human subjects, the Helsinki Declaration of Human Rights (1964) and the Council of Europe Convention on the Protection of Human Rights and Dignity (Convention on Human Rights and Biomedicine, ETS-164 of April 4, 1997) were observed with additions in the protocols dated January 12, 1998, January 24, 2002, and January 25, 2005), including an additional protocol to the Convention on Biomedical Research dated January 25, 2005 and the Integrated Annex on Harmonization of Good Clinical Practice (ICH GCP dated November 9, 2016).

The study was approved by the commission on ethics and bioethics of Kharkiv National Medical University (protocol № 6 dated October 2, 2019) and was conducted in compliance with generally accepted ethical standards.

In this work, the relationship between NAFLD and HTN was analyzed, the impact of antioxidant and anti-inflammatory protection on the development of NAFLD was determined, lipid metabolism disorders and its relationship to the progression and appearance of NAFLD were determined. It has been confirmed that concomitant HTN affects the gradual depletion of anti-inflammatory protection and antioxidant protection, which requires additional correction to normalize the course of these diseases. The therapeutic effect of sodium selenite in the treatment of NAFLD, both with and without HTN, was evaluated, and a positive result of treatment was obtained, especially in patients with concomitant HTN.

The study evaluated the concentration of selenoprotein P and selenium and determined that the levels of selenium and selenoprotein P were significantly reduced in patients with comorbid NAFLD and HTN - 43.5 [39.9; 49.1] $\mu\text{g/l}$ and 19.7 [8.0; 26.7] ng/ml ($p_{2-3} < 0.001$), in comparison with the results of the control group – 108.0 [96.9; 118.8] $\mu\text{g/l}$ and 71.3 [54.3; 71.6] ng/ml ($p_{1-2} < 0.001$). In patients with an isolated course of NAFLD, a reduced concentration of selenium and selenoprotein P was also noted - 67.2 [61.5; 77.4] $\mu\text{g/l}$ and 43.1 [41.3; 45.4] ng/ml ($p_{1-3} < 0.001$), patients of the NAFLD+HTN group had the highest concentration of liver enzymes: ALT - 45.0 [43.0; 47.5] U/l, AST- 53.0 [51.0; 56.0] U/l, GGTP - 96.2 [75.0; 109.0] U/l, AP - 285.7 [217.6; 321.1] U/l ($p_{1-2} < 0.001$). The same trend was obtained when analyzing the cytokine content: IL-8 - 29.4 [25.6; 34.9] pg/ml ($p_{1-2} < 0.001$), IL-10 - 20.3 [17.1; 24.4] pg/ml ($p_{1-2} < 0.001$).

Correlation analysis confirmed the existence of a relationship between selenium metabolism, liver enzyme activity and anti-inflammatory homeostasis. Thus, in patients with a comorbid course of NAFLD and HTN, a direct correlation was obtained between the levels of Sel P and selenium: $\rho = 0.300$ ($p = 0.036$) and an inverse correlation between the concentration of Sel P and ALT (respectively $\rho = -0.432$, $p = 0.002$), between levels of Sel P and AST ($\rho = -0.296$, $p = 0.039$), as well as between selenium content and ALT concentration – $\rho = -0.426$ ($p = 0.002$), respectively. The median concentration of Sel P was reliably directly correlated with IL-10 content ($\rho = 0.289$, $p = 0.044$). In the group of patients with an isolated course of NAFLD, Sel P concentration was inversely related to ALT levels ($\rho = -0.426$, $p = 0.002$), median selenium levels were inversely correlated with ALT ($\rho = -0.272$, $p = 0.053$), directly correlated with indicators de Ritis index ($\rho = 0.329$, $p = 0.019$) and IL-8 concentration ($\rho = 0.381$, $p = 0.006$).

All patients were given recommendations on the correction of eating behavior and diet, appropriate caloric content and assortment of the diet according to the guidelines for the use of the Mediterranean diet [77; 94; 134].

Antihypertensive therapy in patients of the main group included the use of ACE inhibitors (ramipril 5-10 mg/day or perindopril tert-butylamine 2-8 mg/day) and,

according to indications, calcium channel blockers (amlodipine 5-10 mg/day) or non-thiazide drugs were additionally prescribed diuretics (indapamide 2.5 mg/day).

In order to correct selenium metabolism, 22 patients of the main group and 29 patients of the comparison group, in addition to standard treatment, were prescribed 300 µg of sodium selenite once a day for the first 14 days, followed by a maintenance dose of 100 µg once a day for the next 2 months. The selection of patients who received sodium selenite was carried out by a blind method.

After the course of treatment, a significant doubling of the median levels of selenoprotein P and selenium was obtained in patients with NAFLD and HTN: respectively, from 19.7 [8.0; 26.7] ng/ml to 43.5 [39.3; 51.9] ng/ml and with 43.5 [39.9; 49.1] µg/l to 72.3 [61.3; 84.0] µg/l ($p < 0.001$). In the group of the isolated course of NAFLD, the levels of selenoprotein P also increased significantly from 43.1 [41.3; 45.4] ng / ml before treatment to 46.0 [40.7; 57.1] ng/ml after treatment ($p = 0.025$). Median AST levels in NAFLD and HTN patients decreased from 53.0 [51.0; 56.0] U/d before treatment to 42.6 [38.7; 47.8] U/L after treatment ($p < 0.001$), the levels of GGTP and AP changed from 96.2 [75.0; 109.0] U/l to 62.1 [54.8; 71.2] U/l ($p < 0.001$) and from 285.7 [217.6; 321.1] U/l to 173.9 [147.9; 183.7] U/l ($p < 0.001$), respectively. The de Ritis index was 1.16 [1.12; 1.22], became 0.99 [0.90; 1.18], $p < 0.001$. A positive effect of the treatment was also obtained by indicators of the cytokine profile. Thus, in the main group, IL-8 levels decreased from 29.4 [25.6; 34.9] pg/ml to 13.4 [1.7; 26.0] pg/ml, and IL-10 levels decreased from 20.3 [17.1; 24.4] pg/ml to 14.4 [1.7; 27.2] pg/ml ($p < 0.001$), and in the group of isolated NAFLD, IL-8 concentration decreased from 22.4 [19.1; 25.8] pg/ml to 13.5 [1.3; 25.6] pg/ml, and IL-10 content decreased from 12.1 [10.5; 13.7] pg/ml to 10.2 [1.2; 24.5] pg/ml ($p < 0.001$).

Prognostic models were developed: a model for the development of steatohepatitis in patients with NAFLD, models for the development of HTN in patients with NAFLD, and a model for the development of NAFLD in healthy individuals. Thus, an increase in AST levels increases the risk of developing steatohepatitis in patients with NAFLD by 42.1%; a decrease in the concentration of selenoprotein P increases the chance of developing steatohepatitis in patients with

NAFLD by 14.3%; a decrease in selenium content increases the chance of developing steatohepatitis in patients with NAFLD by 5.4%, and an increase in systolic blood pressure levels is associated with an almost 10% increase in the risk of developing steatohepatitis (AUC = 0.884 [95.0% CI 0.817–0.952], $p < 0.001$). Calculated models of the chance of developing concomitant HTN in patients with NAFLD. Thus, according to model 1, an increase in the value of ESR is reliably associated with the risk of developing concomitant HTN in NAFLD by 86.8%, an increase in the concentration of HC increases the risk of developing concomitant HTN in NAFLD by 19.8%, the elevation of ALT levels increases the chance of developing concomitant HC in NAFLD by 51.3%, and a decrease in the content of selenoprotein P increases the chance of developing concomitant HTN with NAFLD by 45.9%. According to model 2, an increase in ALT content significantly increases the chance of developing concomitant HTN in NAFLD by 51.3%, an increase in VLDL levels increases the risk of developing concomitant HTN in NAFLD by 7%, an increase in ALT increases the chance of developing concomitant HTN in NAFLD by 51.3%, and a decrease in the concentration of selenium increases the probability of the development of concomitant HTN with NAFLD by 17.7%. The calculated model of the chance of developing NAFLD in healthy individuals, according to which an increase in the level of leukocytes significantly increases the chance of developing NAFLD in healthy individuals by 73.3%, an increase in the expression of total cholesterol increases the chance of developing NAFLD in healthy individuals by 94.4%, and a decrease in the content of selenoprotein P increases the risk of developing NAFLD in healthy individuals is 25.4%.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, liver steatosis, hypertension, arterial hypertension, selenoprotein P, selenium, interleukin-8, interleukin-10.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Iryna I. Tverezovska, Natalia M. Zhelezniakova. The relationship of selenium metabolism with inflammatory activity of the liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension disease. *Wiadomości Lekarski* – 2022. – Vol. LXXV, Issue 11, Part 1. – P. 2671-2676. doi: 10.36740/WLek202211121. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
2. Natalia M. Zhelezniakova, Iryna I. Tverezovska. Diagnostic and prognostic value of Selenium and Selenoprotein P in patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. / I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // *Medicinski časopis*. – 2022. – Vol. 56, Issue 2. – P. 68-76. doi: 10.5937/mckg56-36421. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
3. Тверезовська І. І., Железнякова Н. М. Цитокінзалежні механізми реалізації імунної відповіді у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою / І.І. Тверезовська, Н.М. Железнякова // *Сучасна гастроентерологія*.— 2022.— №5—6.— С.24—31. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-24>. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
4. Тверезовська І.І. Цитокіновий дисбаланс та прогресування змін паренхіми печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою. / І.І. Тверезовська, Н.М. Железнякова // *Український терапевтичний журнал*. — 2023. — №1. — С. 22-30.

<https://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-22>. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

5. Tverezovska I.I., Zhelezniakova N.M. Therapeutic potential of sodium selenite in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension disease. / I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // Сучасна гастроентерологія. — 2023. — №3. — Р. 20-28. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-3-20>. *__(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Tverezovska, I. I., Zhelezniakova N. M. Selenoprotein P as a Marker of Comorbid Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypertension. / I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // Metabolism. – March, 2021– Vol. 116, Suppl. 154680. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154680> *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

7. Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. Роль селенопротеїну Р в оптимізації діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки. / І.І. Тверезовська, Н.М. Железнякова //Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Young Science 3.0» (26 березня 2021 року, м. Київ) – Київ, 2021. – С.126–127. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

8. Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки як обтяжуючий фактор розвитку серцево-судинної патології. / І.І. Тверезовська, Н.М. Железнякова // Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку — 2021» (15-17 квітня, м.

Вінниця). – Вінниця, 2021. – С. 557. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

9. Tverezovska, I. I., Zhelezniakova, N. M. Clinical significance of the AST to Platelet ratio index in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. / I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // Journal of the Hong Kong College of Cardiology, 2022. – Vol. 28, Issue 3. – P. 32. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

10. Tverezovska I. I., Zhelezniakova N. M. Correlations of IL-10 and selenoprotein-P in hypertensive and non-hypertensive NAFLD patients with different grade of liver damage. / I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // Materials of the Maltepe University International Student Congress «Human and health in the evolving world» (MUISC 21-22), 12-13 of May, Istanbul, Turkey). – Turkey, 2022. – P. 57. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*

11. Natalia M. Zhelezniakova, Iryna I. Tverezovska. Relationships of pro-, anti-inflammatory markers and levels of selenoprotein P and selenium with liver damage grade in patients with nonalcoholic fatty liver disease. / I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // Wiadomości Lekarski. – May, 2022. – Vol. LXXV, Issue 5, Part 1. – P. 1215. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

12. Iryna Tverezovska, Natalia Zhelezniakova. Активність показників функціонального стану печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби/ Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. //Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Young Science 4.0» (30 травня 2022 року, м. Київ) – Київ, 2022. – С. 114-115. doi: 10.5281/zenodo.6815243*(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

13. Tverezovska, I. I., Zhelezniakova, N. M. Selenium metabolism and systemic inflammation in hypertensive patients with nonalcoholic fatty liver disease. / Tverezovska, I. I., Zhelezniakova, N. M. // American Heart Journal. – USA, 2022. – Volume 254. – P. 252 <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.10.052> *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*
14. Iryna Tverezovska, Natalia Zhelezniakova. Predictors of steatohepatitis in hypertensive nonalcoholic fatty liver disease patients. / Tverezovska, I. I., Zhelezniakova, N. M. // Abstract Book of EASL NAFLD Summit 2022, Dublin, Ireland (September 15-17, 2022). – 2022. – P. 106-107 *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*
15. Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. Зв'язок показників обміну селену та протизапальної відповіді у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та неалкогольною жирною хворобою печінки. / Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (20 — 23 вересня 2022, м. Київ), — Київ, 2022. — Том. 29, Додаток 1. — С. 82. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*
16. Iryna Tverezovska, Natalia Zhelezniakova. Selenium levels and functional state of liver in patients with hypertension and nonalcoholic fatty liver disease. / Tverezovska, I. I., Zhelezniakova, N. M. // Abstract book of 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH2022) 12-16 October, 2022, Kyoto, Japan, — Japan, 2022. — P. 55 *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді)*
17. Iryna I. Tverezovska, Natalia M. Zhelezniakova. Relationships of pro-, anti-inflammatory markers and levels of selenoprotein P and selenium with liver damage grade in patients with nonalcoholic fatty liver disease. / Tverezovska I. I.,

Zhelezniakova N. M //Wiadomości Lekarski. – November, 2022. – Vol. LXXV, Issue 11, Part 1. – P. 2707 *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

18. I. I. Tverezovska, N. M. Zhelezniakova. Association of liver enzymes and selenium metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease depending on the functional state of the liver. / Tverezovska I. I., Zhelezniakova N. M // Тези за матеріалами: XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (24-25 листопада 2022 р., м. Запоріжжя). – Запоріжжя, 2022. – С. 263-264 *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

19. Tverezovska Iryna, Rozhdestvenska Anastasiia. Lipid metabolism and steatohepatitis development in patients with nonalcoholic fatty liver disease and arterial hypertension. / I.I. Тверезовська, А.О. Рождественська// Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (13 – 15 лютого 2023, м. Харків), – Харків, 2023.– P. 69–71. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

20. Tverezovska I., Zhelezniakova N. Selenium use potency in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and concomitant arterial hypertension. / Tverezovska, I., Zhelezniakova N. // 1st International Conference on Frontiers in Academic Research ICFAR 2023 (February 18-21, 2023). – Turkey: Konya, 2023. – Vol. 1. – P. 222-223. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді)*

21. I. Tverezovska, N. Zhelezniakova. Lipid fractions changes in predicting the development of nonalcoholic fatty liver disease. / Tverezovska, I., Zhelezniakova N. // Atherosclerosis. Abstract book of 91st EAS Congress, Mannheim, Germany (May 21-23, 2023). – August, 2023. – V. 379, Suppl. 1, S78. – P.246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.297>. *(Здобувачка здійснила*

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

22. Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. Дисбаланс селену як прогностичний маркер прогресування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки / Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України (19 — 22 вересня 2023, м. Київ), — Київ, 2023. — Том. 30, Додаток 1. — С. 97. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	19
ЗМІСТ.....	25
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	27
ВСТУП.....	31
РОЗДІЛ 1	41
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	41
1.1 Епідеміологія та патогенез неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби.....	41
1.2 Лабораторні маркери, інструментальні показники та індекси, селен та селенопротеїн Р в патогенезі та діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби.....	53
1.3 Терапевтичне застосування селену для лікування неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби.....	62
РОЗДІЛ 2.....	69
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	69
2.1 Програма та методологічний апарат дослідження.....	70
2.2 Загальна характеристика обстежених респондентів.....	72
2.3 Методологічний апарат дослідження.....	78
2.3.1 Медико-епідеміологічні, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні методи дослідження.....	79
2.3.2 Медико-статистичні методи статистичної обробки отриманих результатів дослідження.....	85
РОЗДІЛ 3.....	88
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ.....	88
3.1 ПОКАЗНИКИ ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ ЗА ОСНОВНИМИ ГРУПАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	88
3.1.1 Розподіл пацієнтів та показники об'єктивного обстеження.....	88
3.1.2 Клініко-анамнестичні дані обстежених пацієнтів.....	96
3.2. ОЦІНКА ЗАГАЛЬНО-КЛІНІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ.....	106
3.3. АНАЛІЗ ДАНИХ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ ДОСЛІДЖУВАНИХ ОСІБ.....	119
РОЗДІЛ 4.....	128
РОЛЬ ОБМІНУ СЕЛЕНУ У ФОРМУВАННІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ ПЕЧІНКИ ТА ГОМЕОСТАЗУ ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП ТА ГХ.....	128
4.1 Оцінка показників обміну селену обстежених осіб.....	128
4.2 Оцінка показників цитокінового статусу обстежених осіб.....	131

4.3 Зв'язок обміну селену із ферментативною активністю паренхіми печінки та цитокіновим профілем.....	135
РОЗДІЛ 5.....	143
ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛУ СЕЛЕНОВМІСНОЇ СПОЛУКИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП ТА ГХ.....	143
5.1 Оцінка впливу комплексного лікування з застосуванням селеніту натрію на перебіг НАЖХП у пацієнтів з супутньою ГХ	144
5.2 Аналіз ефективності додавання селеніту натрію до схеми лікування пацієнтів із НАЖХП на тлі ГХ	150
РОЗДІЛ 6.....	153
ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ НАЖХП ТА СУПУТНЬОЇ ГХ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ СЕЛЕНОПРОТЕЇНУ Р, СЕЛЕНУ ТА ПОКАЗНИКІВ ПЕЧІНКОВОГО ГОМЕОСТАЗУ.....	153
6.1 Фактори, асоційовані з розвитком НАЖХП.....	153
6.2 Прогнозування коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ.....	158
6.3 Прогнозування стеатогепатиту у пацієнтів з НАЖХП.....	164
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	173
ВИСНОВКИ.....	194
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	197
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	198
ДОДАТОК А.....	225

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ALP – alkaline phosphatase

ALT – alaninaminotransferase

AST – aspartataminotransferase

APRI – aspartate aminotransferase to platelet ratio index

AUC – area under curve

AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test

CI – confidence interval

CVD – cardiovascular disease

EASD – European Association for the Study of Diabetes

EASL – European Association for the Study of the Liver

EASO – European Association for the Study of Obesity

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

ESC - European Society of Cardiology

ESH – European Society of Hypertension

ESR - erythrocyte sedimentation rate

FIB-4 – fibrosis-4 Score

FLI – fatty liver index

GP – glutatonperoxidase

GGTP – gamma-glutamyl transpeptidase

HDL - high density lipoprotein

HGB – hemoglobin

HTN – arterial hypertension

ICH GCP – International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice

IL – interleukin

IL-8 – interleukin-8

IL-10 – interleukin-10

ISH – International Society of Hypertension

LDL – low density lipoprotein

LYM – lymphocytes

MON – monocytes

NFS – NAFLD Fibrosis Score

PLT – platelets

p₁₋₂ — достовірність відмінностей між групою контролю та основною групою

p₁₋₃ — достовірність відмінностей між групою контролю та групою порівняння

p₂₋₃ — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння

RBC – red blood cell

ROC – receiver operator characteristic

Sel P – selenoprotein P

Sel – selenium

TC – total cholesterol

TG – triglycerids

TNF- α – tumor necrosis factor alpha

VCI – vena cava inferior

VLDL – very low density lipoprotein

WBC – white blood cells

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГГТП – гамма-глутамілтранспептидаза

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – довірчий інтервал

ДУ – державна установа

ЕДТА – етилендіамінуцтова кислота

ЕКГ – електрокардіографія
Ехо-КГ – ехокардіографія
ЗХ – загальний холестерин
ІМТ – індекс маси тіла
ІЛ – інтерлейкін
ІЛ-8 – інтерлейкін-8
ІЛ-10 – інтерлейкін-10
ІР – інсулінорезистентність
ІФА – імуноферментний аналіз
КА – коефіцієнт атерогенності
КВР – косо-висхідний розмір
КТ – комп'ютерна томографія
ЛФ – лужна фосфатаза
ЛШ – лівий шлуночок
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я України
МС – метаболічний синдром
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
НАМН – Національна академія медичних наук
НАСГ – неалкогольний стеатогепатит
ОТ – окружність талії
ПР – пачко/років
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ – систолічний артеріальний тиск
СГ – стеатогепатит
Сел Р – селенопротеїн Р
СРП – С-реактивний протеїн
ССЗ – серцево-судинні захворювання
СТ – стеатоз

ТГ – тригліцериди

УЗД – ультразвукове дослідження

УЗД ОЧП – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини

ХНМУ – Харківський національний медичний університет

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЦД – цукровий діабет

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найбільш поширеною причиною розвитку хронічної хвороби печінки з частотою 20–50 % [2, 3, 193], яка має тенденцію до збільшення із віком [1-4]. Поширеність НАЖХП в країнах Європи знаходиться на рівні 3,1–41,2 % [1-4].

Дослідження показують, що НАЖХП слід розглядати не тільки як специфічну хворобу печінки, а й як тригер системних коморбідних захворювань [1]. Окрім ризику розвитку подальших уражень печінки (фіброз, цироз, тощо), НАЖХП є значим фактором ризику розвитку поза-печінкових захворювань, зокрема серцево-судинних, цукрового діабету 2 типу та хронічної хвороби нирок (ХХН). Mikolasevic et al. наголошують, що НАЖХП може бути фактором ризику розвитку серцево-судинної патології та хронічної хвороби нирок, яка, в свою чергу, може сприяти розвитку серцево-судинної патології, незалежно від інших факторів ризику [8].

Підвищення накопичення жиру провокує активацію факторів запалення, що включають в себе пероксидацію ліпідів, порушення функції гепатоцитів, посилення продукції цитокінів та дисфункцію рецепторів проліфератор-активованих пероксисом. Дослідники зазначають, що у жировій тканині визначається інфільтрація імунними клітинами, локальна активація прозапальних цитокінів та, як наслідок, активація низки кіназ [8, 58].

Жирова тканина є медіатором метаболічних та серцево-судинних порушень, що пов'язується із розвитком НАЖХП. Ожиріння характеризується не лише підвищеним розвитком жирової тканини, а й ектопічним накопиченням жирів та хронічним слабко активним запаленням у тканинах [42].

Токсичність вільних жирних кислот пояснюється стресом та апоптозом у ендоплазматичному ретикулумі, які індукуються низкою метаболітів, що включають кераміди та діацилгліцероли [119]. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) пов'язаний із інсулінорезистентністю через механізми дисбалансу здебільшого прозапальних цитокінів в печінці [154].

Імунна реактивність та хронічне слабко-активне запалення є ключовим елементом патогенезу метаболічних порушень, зокрема НАЖХП, НАСГ, фібротичному та циротичному процесам у печінці. Fotbolcu et al. зазначають, що за наявності ЦД чи інсулінорезистентності, прогресування НАСГ до фіброзу та цирозу більш вірогідний [1]. Підвищення кількості жирової тканини та інсулінорезистентності є одним із тригерних механізмів прогресування стеатозу печінки до стеатогепатиту [154]. Даний механізм реалізується шляхом активації прозапальних та профібротичних процесів в печінці, її інфільтрації локальними та пристосувальними імунними клітинами, дисбалансом цитокінів та хемокінів, порушенням окисно-відновного балансу, та, як наслідок, загибеллю клітин [38].

Автори наголошують, що артеріальна гіпертензія та НАЖХП можуть бути патогенетичним тригером одне одного та взаємо обтяжувати перебіг, та зазначають, що НАЖХП вносить значний вклад у розвиток АГ, шляхом розвитку субхронічного запалення та ендотеліальної дисфункції [11]. Так, Ryoо et al. встановили, що частота виникнення АГ у пацієнтів із НАЖХП становила 17,3 %. З іншої сторони, автори зазначають, що гіпертонія може бути вагомим фактором ризику розвитку фіброзу у пацієнтів із стеатозом чи НАСГ, а наявність НАЖХП може бути незалежним фактором розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) [12, 19]. Це обумовлено наявністю однакових елементів патогенезу, зокрема фетуїну- α , селенопротеїну Р, фактору росту фібробластів 21, тощо, які беруть участь у прогресуванні атеросклерозу, формуванні імунного запалення та розвитку ендотеліальної дисфункції, що напряму пов'язано із розвитком гіпертонії та інших серцево-судинних захворювань [43].

З огляду на біохімічні маркери розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема АГ, звертає на себе увагу група селеновмісних протеїнів. Прогресування АГ має одним із аспектів патогенезу порушення окисно-відновного балансу кардіоміоциті. Rose et al. зазначають, що група селенопротеїнів, що включає в себе 25 білків, проявляє низку важливих функцій, зокрема підтримання окисно-відновного балансу [26]. Вони формуються із специфічної амінокислоти

селеноцистеїну, що включає в себе селен. Серед них, важливу роль відіграє селенопротеїн Р [23].

Селенопротеїн Р (Сел Р) є транспортним протеїном, він виділяється в кров та включає в себе від 34 % до 60 % усього плазмового селену [18]. Даний селенопротеїн секретується головним чином у гепатоцитах, хоча й відмічається у різних видах тканин. Продукція селенопротеїнів залежить від певних факторів, серед яких основними виділяють низьку концентрацію селену у їжі та підвищену концентрацію активних форм кисню.

Низьке споживання селену викликає недостатню експресію селенопротеїнів та низькі концентрації селену в кровообігу і тканинах, що підвищує ризик розвитку деяких захворювань, включаючи колоректальний рак, автоімунне запалення щитовидної залози, або субреактивність імунної системи. Для оцінки стану забезпеченості селеном організму доступні різні біомаркери, з яких найбільш надійними є загальна концентрація селену в сироватці або плазмі, а також рівні селенопротеїну Р.

З огляду на роль селенопротеїну Р, як функціонального маркера статусу і доступності селену, а також визначення потреби в селені у групі здорових суб'єктів, а також в групах пацієнтів з артеріальною гіпертензією та НАЖХП, необхідне проведення поглибленого дослідження взаємозв'язку між концентрацією Сел Р, селену і розвитком НАЖХП у пацієнтів з АГ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи (НДР) кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0118U000937). Дисертаційне дослідження розглянуте і дозволене комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протоколи №6 від 02.10.2019)

Мета роботи: оптимізація діагностики, лікування та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки при коморбідному перебігу з

гіпертонічною хворобою на підставі визначення патогенетичної значущості та прогностичного потенціалу показників цитокінового статусу та параметрів обміну селену.

Задачі дослідження:

1. Дослідити особливості функціональної активності печінки та ліпідного профілю у пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби.
2. Провести аналіз цитокінового статусу за вмістом інтерлейкіну-8 та інтерлейкіну-10 у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від наявності гіпертонічної хвороби.
3. Визначити рівні показників метаболізму селеновмісних сполук - селенопротеїну Р та селену, оцінити взаємозв'язки їхньої експресії та параметрів функціонального стану печінки, цитокінового статусу, ліпідного профілю у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в умовах коморбідності з гіпертонічною хворобою.
4. Розробити алгоритм прогнозування коморбідного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби на підставі визначення діагностичних предикторів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, гіпертонічної хвороби та стеатогепатиту.
5. Оцінити терапевтичний потенціал селену у пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби на підставі вивчення його впливу на показники функціональної активності печінки, ліпідного профілю, цитокінового статусу та метаболізму селеновмісних сполук.

Об'єкт дослідження: неалкогольна жирова хвороба печінки на тлі гіпертонічної хвороби.

Предмет дослідження: клінічні прояви неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби, рівень селенопротеїну Р, рівень селену,

антропометричні параметри, показники ліпідного та вуглеводного обміну, системного запалення, функціональної активності печінки, сонографічні параметри печінки у хворих із НАЖХП за умов поєднання з ГХ.

Матеріали та методи дослідження:

1. Суб'єктивні: збір скарг та анамнезу захворювання і життя, збір даних щодо споживання алкоголю за допомогою опитувальника AUDIT;

2. Об'єктивні методи: фізикальні – огляд, пальпація, перкусія, аускультация, вимірювання артеріального тиску та ЧСС;

3. Визначення антропометричних показників: маси тіла, зросту, окружності талії;

4. Розрахунок індексу маси тіла, індексу жирової печінки (FLI), індексів ризику фіброзу (NAFLD Score, APRI, FIB-4);

5. Клініко-лабораторне дослідження передбачало визначення наступних показників:

- загальноклінічні – клінічний аналіз крові;
- параметри функціональної активності печінки (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП, загальний білірубін та його фракції) – проводилося за допомогою стандартних біохімічних методик;

- визначення показників вуглеводного обміну – глюкоза венозної крові натще, – проводитиметься стандартними біохімічними методиками,

- показники ліпідного профілю – загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності, холестерин ліпопротеїдів високої щільності – визначатимуться за стандартною біохімічною методикою, коефіцієнт атерогенності – математичним розрахунком;

- визначення рівня селену у плазмі крові – методом ААС (атомно-абсорбційною спектрометрією);

- визначення рівня селенопротеїну Р у плазмі крові – імуноферментним методом;

- визначення рівнів інтрелейкіну-8 та інтрелейкіну-10 - імунофлуоресцентним методом.

6. Інструментальні дослідження:

- ЕКГ в стандартних відведеннях;
- УЗД органів черевної порожнини;

7. Статистичні методи: аналіз отриманих даних з їх подальшою статистичною обробкою за допомогою загальноприйнятих статистичних методів з використанням пакету прикладних програм для ПК (Microsoft Excel, IBM SPSS).

Наукова новизна:

Вперше розглянуто та розширено патогенетичні аспекти розвитку та прогресування НАЖХП на тлі ГХ на підставі комплексного вивчення показників метаболізму селеновмісних сполук, цитокінового статусу, функціональної активності печінки та ліпідного профілю.

Проведено визначення медіанних рівнів селенопротеїну Р та селену у пацієнтів із НАЖХП та супутньою ГХ, показано достовірно більш виразне пригнічення їх активності у порівнянні з показниками пацієнтів з ізольованою НАЖХП. Отримані данні щодо достовірного підвищення концентрації ІЛ-8 та ІЛ-10 у пацієнтів з коморбіністю НАЖХП та ГХ. Проведено кореляційний аналіз взаємозв'язків між рівнем селенопротеїну Р та селену з показниками ферментативної функції печінки, ліпідного, обміну та цитокінового статусу у пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ, що дозволило оцінити біомаркерну функцію селенопротеїну Р у таких хворих. Встановлено достовірні кореляційні зв'язки між вмістом селенопротеїну Р, селену, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, ІЛ-8 та ІЛ-10.

За результатами проведених досліджень розроблено прогностичні моделі щодо ризику розвитку НАЖХП у здорових осіб, ризику розвитку супутньої ГХ у хворих на НАЖХП, а також модель прогнозування розвитку стеатогепатиту у пацієнтів із НАЖХП та ГХ.

Визначена ефективність застосування селеніту натрію у комплексному лікуванні НАЖХП, як за супутньої ГХ, так і при ізольованому перебігу НАЖХП шляхом оцінки впливу проведеного лікування на виразність показників обміну селену, цитокінового статусу, функціонального стану печінки та ліпідного профілю. Продемонстровано достовірно більш виразну позитивну динаміку показників метаболізму селеновмісних сполук та функціональної активності печінки у пацієнтів з ізольованою НАЖХП при додатковому застосуванні в комплексній терапії селеніту натрію.

Запропоновано визначення вмісту селену та селенопротеїну Р, ІЛ-8 та ІЛ-10 у якості неінвазивних маркерів активності стеатогепатиту для прогнозування прогресування перебігу НАЖХП у пацієнтів з супутньою ГХ, що дає змогу оптимізувати діагностичний пошук та скорегувати терапевтичну стратегію на ранніх стадіях НАЖХП у пацієнтів з даною коморбідністю.

Практичне значення отриманих результатів дослідження та впровадження їх в практику.

Доведено необхідність визначення сироваткових рівнів селенопротеїну Р та селену для визначення особливостей перебігу та прогнозування НАЖХП з одночасним дослідженням вмісту цитокінів ІЛ-8 та ІЛ-10 у плазмі крові, які є безпосередніми показниками стану антиоксидантного захисту та гомеостазу запалення у пацієнтів із НАЖХП та ГХ.

Продемонстровано негативне прогностичне значення зниження концентрації селену та селенопротеїну Р, а також системного підвищення артеріального тиску на перебіг НАЖХП у пацієнтів з супутньою ГХ.

Застосування розроблених математичних моделей прогнозування ризику розвитку НАЖХП у здорових осіб, ризику розвитку ГХ у хворих на НАЖХП, а також моделі прогнозування розвитку стеатогепатиту у хворих на НАЖХП та ГХ дозволить розрахувати прогноз перебігу НАЖХП та виявити когорту хворих для проведення профілактичних заходів модифікації способу життя та персоніфікувати терапевтичну стратегію.

Доведено позитивний вплив застосування селеніту натрію у комплексному лікуванні НАЖХП, що дозволяє розширити спектр клінічного менеджменту пацієнтів із НАЖХП.

Особистий внесок здобувача.

Під керівництвом д.мед.н., професора Н. М. Железнякової обрано тему дослідження у рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ХНМУ, здобувачкою самостійно сформована актуальність обраної теми, визначено мету та завдання дисертаційної роботи, розроблено методологію та послідовність виконання дослідження. Дисертаційна робота є авторською роботою здобувачки. Дисертанткою були проведені огляд сучасної наукової літератури та патентно-інформаційний пошук для дослідження актуального стану проблеми, комплексний аналіз клінічного значення селенопротеїну Р та селену, а також цитокінів ІЛ-8 та ІЛ-10 та інших біохімічних показників у пацієнтів із НАЖХП та гіпертонічною хворобою. Здобувачкою проведено відбір пацієнтів, обстежено 120 учасників дослідження, вивчені особливості їхнього клінічного стану, сформовано групи дослідження, створено бази даних результатів дослідження. Здобувачка брала участь у проведенні лабораторних та інструментальних методів обстеження, заборі та підготовці біологічного матеріалу пацієнтів (сироватка крові). Здобувачкою самостійно проведені розрахунки отриманих результатів. Тверезовська І.І. особисто вела первинну документацію, створила електронну базу даних пацієнтів у програмі "Excel 2019" (Microsoft), самостійно провела статистичну обробку отриманих даних за допомогою програми "SPSS 25.0.1 for Windows" Дисертантка самостійно провела аналіз та узагальнення результатів дослідження, оформила публікації отриманих результатів у вигляді статей і тез, забезпечила висвітлення матеріалів у вигляді усних і стендових доповідей на наукових заходах. Здобувачкою написані, оформлені, доповнені рисунками і таблицями усі розділи дисертаційної роботи, на базі отриманих результатів сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Результати, отримані в ході виконання дисертаційної роботи, було представлено на наступних наукових заходах: науково-практична конференція "18th The World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease (WCIRDC-18)" – стендова доповідь і публікація тез; науково-практична конференція «Медицина третього тисячоліття» (18-20 січня 2021 р., 24-26 січня 2022 р., 13 – 15 лютого 2023 р., м. Харків) – публікація тез; науково-практична конференція з міжнародною участю «Young Science 3.0» (26 березня 2021 року, м. Київ) – публікація тез; XVIII Наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку — 2021» (15-17 квітня, м. Вінниця) – публікація тез; Міжнародний конгрес "20th Annual Scientific Congress Hong Kong College of Cardiology", (Гонконг, Китай, 9-11 липня 2021 р.) – стендова доповідь і публікація тез; Наукова конференція «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» (квітень, м. Харків ХНМУ) – публікація тез; Maltepe University International Student Congress «Human and health in the evolving world» (MUISC 21-22), 12-13 травня, 2022 р., м. Стамбул, Туреччина) – усна доповідь і публікація тез; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Young Science 4.0» (30 травня 2022 року, м. Київ) – публікація тез; науково-практична конференція "6th Annual Heart in Diabetes" (Філадельфія, 36 США, 22-24 червня 2022 р.) – стендова доповідь і публікація тез; EASL NAFLD Summit 2022, (15-17 вересня 2022, м. Дублін, Ірландія) – стендова доповідь і публікація тез; XXIII Національний конгрес кардіологів України (20 — 23 вересня 2022, м. Київ) – усна доповідь і публікація тез; міжнародна конференція Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH2022) 12-16 жовтня, м. Кіото, Японія) – усна доповідь і публікація тез; Науково-практична конференція за участю молодих вчених «Актуальні питання клінічної та профілактичної медицини: міждисциплінарні аспекти та інноваційні технології» (3 листопада 2022 р., 1 листопада 2023 р., м. Київ) – усна доповідь і публікація тез; XVI Всеукраїнська науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (24-25 листопада 2022 р., м. Запоріжжя) –

публікація тез; 1st International Conference on Frontiers in Academic Research ICFAR 2023 (18-21 лютого, 2023 р., м. Конія, Туреччина) – стендова доповідь і публікація тез; Міжнародний конгрес 91st EAS Congress (21-23 травня, 2023 р., Маннгейм, Німеччина) Mannheim, Germany (May 21-23, 2023) – постерна доповідь і публікація тез; XXIV Національний конгрес кардіологів України (19 — 22 вересня 2023, м. Київ) – усна доповідь і публікація тез.

Публікації. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 22 наукові роботи, серед яких 5 наукових статей, з них 1 – моноавторська (4 міжнародні, 4 – у журналах, які індексуються в базі даних Scopus; 1 – у наукових фахових виданнях України). Також опубліковано 17 тез доповідей, 10 з яких – у міжнародних виданнях (у тому числі 5 – у журналах, які індексуються в базі даних Web of Science Core Collection).

Структура та обсяг дисертації. Результати дисертаційного дослідження викладені на 230 сторінках друкованого тексту та структуровані у такі розділи, як вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Список літератури складається з 219 джерел (з яких 210 англomовних) та займає 27 сторінок. Робота проілюстрована 31 рисунком та вміщує 46 таблиць.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Епідеміологія та патогенез неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найбільш поширеною причиною розвитку хронічної хвороби печінки з частотою 20–50 % [1, 33, 193], яка має тенденцію до збільшення із віком пацієнтів [1-4]. Younossi et al. [2] зазначають, що НАЖХП визначається як стеатоз щонайменше 5 % печінки за відсутності одночасно іншої патології печінки, як-от хронічних вірусних гепатитів прийому стеатоз-індукуючих препаратів (тамоксифен, аміодарон, тощо), інших хронічних патологій печінки (гемохроматоз, автоімунний гепатит та ін.) чи споживання алкоголю [5-9, 36]. Генетичні особливості [187], наявність метаболічного синдрому [33], спосіб життя, порушення дієти, зокрема надмірне вживання хлориду натрію [6], призводить до надмірного накопичення абдомінального жиру, що визнано причиною розвитку інсулінорезистентності (ІР) — однієї з причин виникнення НАЖХП [6-16, 22, 35].

Були визначені певні асоціації поширеності НАЖХП відносно віку та статі пацієнтів. Так, Lonardo et al. [3] показують, що частота НАЖХП більша серед чоловіків, особливо у молодому та середньому віці; у чоловіків 50–60 років визначається зниження частоти даної патології. У жінок частота НАЖХП збільшується у віці старше 50 років, досягаючи максимуму в 60–69 років із подальшим зниженням [3].

В мета-аналізі, проведеному Younossi et al. [2], було загалом досліджено 8515431 пацієнт. Автори показали, що захворюваність на НАЖХП (підтвердженої інструментально) становить 25,24 % [95 % довірчий інтервал (ДІ) 22,10–28,65]. Оцінка захворюваності за регіоном визначила найнижчі показники в країнах Африки (13,48 % [95 % ДІ 5,69–28,69]) та найвищі — в Південній Америці та Середньому Сході: відповідно 30,45 % [95 % ДІ 22,74–

39,44] та 31,79 % [95 % ДІ 13,48–58,23] [2]. В Європейському регіоні, за оцінками Younossi et al. [2], захворюваність НАЖХП становить 23,71 % [95 % ДІ 16,12–33,45]. За даними дослідження 3147 пацієнтів протягом 414 днів було визначено, що річний приріст захворюваності становить 10 % [7].

Слід зазначити на даних щодо захворюваності на НАЖХП за даними аналізів крові. В своїй роботі Younossi et al. [2] наводять наступні показники. Так, для Європейського регіону показник склав 13,00 % [95 % ДІ 4,44–32,47]; для Північної Америки та Азії відповідно: 12,89 % (95 % ДІ 8,32–19,44) та 9,26 % (95 % ДІ 7,07–12,05). Серед населення Індії частота НАЖХП складає 9–35 % та становить більше 50 % серед осіб із ожирінням та цукровим діабетом 2 типу [32].

Mashura et al. [7] підкреслюють, що висока поширеність НАЖХП та НАСГ становлять значну соціо-економічну проблему охорони здоров'я. Щорічні медичні та соціальні витрати відносно НАЖХП складають 292 млрд. доларів в США [7]. Поряд із стабільним зниженням якості життя, є припущення щодо збільшення витрат на 18 % на догляд за пацієнтами із НАЖХП до 2035 року [7].

Неалкогольна жирова хвороба печінки є сукупним поняттям та включає в себе низку патологічних станів від стеатозу та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) до цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми [1-5, 7, 9, 12, 16, 18, 22, 33, 35]. Незважаючи на значну поширеність НАЖХП в загальній популяції, лише в частини пацієнтів розвиваються фінальні стадії ураження печінки [16]. Так, Chacko et al. [15] зазначають, що частота розвитку гепатоцелюлярної карциноми та декомпенсації НАЖХП-асоційованого цирозу нижча, ніж при цирозі внаслідок гепатиту С, проте загальні рівні смертності однакові.

Аналіз даних 11000 пацієнтів з НАЖХП, проведений протягом 14,5 років в рамках Національної програми з перевірки здоров'я та харчування (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)) [143] показав, що найбільш часті причини смерті включали в себе серцево-судинну патологію в 9,3 % та

злюжкісні новоутворення в 5 % [15]. При цьому лише 0,4 % смертей виникли в наслідок ускладнень патології печінки [15].

Визначено, що частота НАЖХП та НАСГ збільшуються із підвищенням маси тіла та спостерігаються в усіх вікових групах [1]. Так, за даними Fotbolcu et al. [1], НАСГ визначається в 10–15 % осіб із нормальною вагою тіла та до 70 % — у осіб із ожирінням. Важливим аспектом є розподіл жирової тканини, оскільки саме вісцеральна жирова клітковина значно підвищує ризик розвитку стеатозу печінки [1]. Bedogni et al. [14] додають, що індекс маси тіла лише відносно описує наявність та кількість жирової тканини, проте є незалежним предиктором розвитку стеатозу печінки. Поряд із цим, показники охопту талії та товщини шкірної складки можуть також бути цінними предикторами розвитку стеатозу [14].

Згідно даних Younossi et al. [2], наявність ожиріння у пацієнтів із НАЖХП складала 51,34 % (95 % ДІ 41,38–61,20) та у пацієнтів із НАСГ 81,83 % (95 % ДІ 55,16–94,28). Поряд із цим в Європейському регіоні цей показник становив 36,76 % (95 % ДІ 19,58–58,13) пацієнтів із НАЖХП та 89,19 % (95 % ДІ 74,51–95,88) для пацієнтів із НАСГ [2]. Поряд із цим, дослідження Nekmatdoost et al. [2] показало достовірне ($p < 0,001$) вищі значення індексу маси тіла (ІМТ) у пацієнтів із НАЖХП, ніж в групі контролю: відповідно $32,10 \pm 3,12$ кг/м² та $29,00 \pm 5,11$ кг/м².

Визначені асоціації НАЖХП із ожирінням [1, 2], цукровим діабетом 2 типу (ЦД2Т) [1, 2, 9, 36], дисліпідемією [1, 2, 9], гіпертензією [10, 44, 56] та гіпертригліцеридемією [2]. Наявність НАЖХП визначається в 76 % пацієнтів із ЦД2Т [2]. Частота виникнення НАЖХП варує від 50 % до 90 % в цих когортах пацієнтів [1]. З частотою до 90 % НАЖХП діагностують у пацієнтів із важким ожирінням, яким показано проведення бариатричного хірургічного втручання [19]. В переважній більшості у таких пацієнтів діагностують стеатоз печінки без розвитку фіброзу та запалення. Проте у випадку наявності супутньої патології, зокрема інсулінорезистентності чи діабету [35, 45], стеатоз може прогресувати, зокрема, до розвитку цирозу [103].

Berg et al. [5] визначили, що частота ЦД2Т у пацієнтів із НАЖХП достовірно ($p < 0,0001$) переважала, ніж в групі без НАЖХП: 9,3 % та 1,4 % відповідно. В 1 групі була значно вища частота метаболічного синдрому: 54,2 %, $p < 0,0001$). Поряд із цим у пацієнтів із НАЖХП, порівняно із групою порівняння, достовірно ($p < 0,0001$) переважала частота окремих компонентів метаболічного синдрому: абдомінального ожиріння (81,7 % та 24,9 %), гіперглікемія (31,1 % та 7,8 %), гіпертонія (60,1 % та 30,8 %), гіпертригліцеридемія (44,3 % та 6,3 %) та зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (51,6 % та 18,9 %) [5]. Дослідження Yuoo et al. [11] показало, що у пацієнтів із середньо-важкою НАЖХП частота ЦД2Т була більшою, ніж у пацієнтів із помірною та легкою НАЖХП: відповідно 7,2 %, 5,0 % та 1,5 % ($p < 0,001$).

В останні роки визначають більше асоціацій НАЖХП та серцево-судинної патології [15, 36, 66]. Зазначено, що НАЖХП є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинної патології [18, 66]. Також автори [1] підкреслюють, що НАЖХП є предиктором підвищеної смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) [2, 3, 9, 15, 35, 66]. Мета-аналіз Wu et al. [12] відносно крос-секційних досліджень виявив вищу захворюваність на гіпертензію у пацієнтів із НАЖХП, ніж у пацієнтів без ураження печінки: ВШ=1,24 (95 % ДІ 1,14–1,36). В той же час ризик розвитку гіпертензії згідно мета-аналізу когортних досліджень показав також вищі показники у пацієнтів із НАЖХП, ніж у пацієнтів без неї: ВШ = 1,16 (95 % ДІ 1,06–1,27).

Автори [7, 8] наголошують на наявному взаємо обтяжуючому перебігу НАЖХП та ССЗ, які також взаємно збільшують ризик смертності. На даний час проводяться чисельні дослідження для визначення патофізіологічних механізмів розвитку ССЗ на тлі НАЖХП [9], проте більшість факторів, які впливають на перебіг даної коморбідності ще точно не встановлено [66]. Зазначається, що найбільшу увагу приділяють оксидативному стресу [111; 113; 201], атерогенній дисліпідемії [42, 154], субклінічному запаленню [119], інсулінорезистентності, ендотеліальній дисфункції та надмірній експресії цитокінів [9, 66]. Поряд із цим, зміни адипокінового профілю та гіперкоагуляція у пацієнтів із НАЖХП можуть

значно підвищувати ризики гострого інфаркту міокарду та інсульту, поряд із загальновідомими факторами ризику [66].

Так, в дослідженні Cetindađlı et al. [36] показано, що у пацієнтів із НАЖХП, порівняно із контролем, визначалася достовірно більша кількість лейкоцитів, ЛПНЩ та ТГ: відповідно $7199,46 \pm 1468,7 / 10^3$ мл та $6255,68 \pm 1428,0 / 10^3$ мл ($p < 0,001$); $132,18 \pm 37,18$ мг/дл та $100,86 \pm 49,81$ мг/дл ($p < 0,001$); та $159,02 \pm 80,54$ мг/дл та $116,08 \pm 64,84$ мг/дл ($p < 0,001$). Серед інших показників запалення значне переважання було визначено відносно швидкості зсідання еритроцитів (відповідно $10,95 \pm 8,58$ мм/год та $3,94 \pm 2,78$ мм/год; $p < 0,001$) та концентрації С-реактивного протеїну (відповідно $4,97 \pm 3,4$ мг/л та $2,8 \pm 1,32$ мг/л; $p < 0,001$) [36].

Гіпертензія становить актуальну соціо-медичну проблему з огляду на високі ризики смертності від мозкових чи серцево-судинних ускладнень [13]. Вона визначається майже у 1 млрд. людей з більшою частотою в когорті старше 65 років. Гіпертензія асоційована із низкою метаболічних змін, зокрема абдомінальним ожирінням, гіпертригліцеридемією, зниженою концентрацією ЛПВЩ, інсулінорезистентністю та гіперурікемією [10]. Дослідження [10] вказують на зростаючу роль інсулінорезистентності як фактору розвитку гіпертензії. Lírio et al. [10] вказують на поширеність інсулінорезистентності у 25 % загальної популяції та до 80 % у осіб із гіпертензією. Так, метаболічний синдром, одним із компонентів якого є ІР, асоційований із 2-кратним ризиком розвитку ССЗ та смертності від ССЗ [10]. В дослідженні Nuh et al. [13] показано, що частота розвитку гіпертензії відносно рівнів індексу жирової печінки достовірно ($p < 0,001$) збільшується із збільшенням даного показника. Так, за ІЖП < 30 частота виникнення гіпертензії становила 7,65 %; ІЖП 30–59: 16,05 % та ІЖП ≥ 60 : 16,94 % [13].

Важливим аспектом є вчасна діагностика субклінічного перебігу та ризику розвитку ССЗ у пацієнтів із НАЖХП [15]. Так, згідно даних Chacko et al. [15], для цього застосовують оцінку комплексу інтима-медіа сонної артерії, жорсткість стінок артерій, ступінь вазодилатації, кальцифікацію коронарних

артерій та жирові відкладення епікарду [15]. Товщина комплексу інтима-медія та ендотелій залежна вазодилатація є двома вагомими показниками ендотеліальної дисфункції, на які впливають численні фактори ССЗ, зокрема куріння, концентрація загального холестерину [203], вік тощо [36].

Дослідження Ryoо et al. [11] визначило, що в 5-річний період спостереження у 17,3 % пацієнтів із НАЖХП розвинулася гіпертензія. Крім цього, у пацієнтів із легкою НАЖХП показник склав 14,4 %, із помірною — 21,8 % та середньо-важкою — 30,1 % ($p < 0,001$). Автори додають, що ступінь важкості НАЖХП може бути незалежним предиктором поступового розвитку гіпертензії [11]. Аналіз 1521 пацієнта, проведений Nuh et al. [13], показав частоту розвитку гіпертензії в 10,06 %. Пацієнти із гіпертензією були старші ($57,56 \pm 7,80$ років, $p < 0,001$); мали вищий ІМТ ($25,03 \pm 2,87$ кг/м²); більшу окружність талії ($85,45 \pm 7,82$ см) та масу тіла ($62,79 \pm 9,46$ кг) [13]. Середнє значення індексу жирової печінки у таких становило $30,95 \pm 22,16$, порівняно із $21,69 \pm 20,15$ у інших досліджених пацієнтів ($p < 0,001$).

Ryoо et al. [11] в своєму дослідженні визначили зростання середнього систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) у пацієнтів із різним ступенем НАЖХП. Так, систолічний артеріальний тиск (САТ) достовірно ($p < 0,001$) збільшувався із зростанням ступеню важкості НАЖХП. Із легким ступенем НАЖХП показник САТ становив $109,9 \pm 10,7$ мм рт. ст.; помірним: $112,0 \pm 10,4$ мм рт. ст.; та у пацієнтів із середньо-важким НАЖХП: $114,9 \pm 10,2$ мм рт. ст. Поряд із цим було визначено достовірне ($p < 0,001$) збільшення відповідних показників діастолічного артеріального тиску (ДАТ): відповідно $73,8 \pm 7,0$ мм рт. ст.; $75,6 \pm 6,8$ мм рт. ст. та $76,1 \pm 6,4$ мм рт. ст. [11]. При цьому слід додати, що вік пацієнтів достовірно зменшувався із ростом ступеню важкості НАЖХП та відповідно складав: $42,0 \pm 6,9$ років; $42,4 \pm 6,6$ років та $40,9 \pm 5,8$ років [11]. Кореляційний аналіз, проведений в дослідженні Nuh et al. [13] показав наявність прямої слабкої сили кореляції між показниками САТ та ДАТ та значенням індексу жирової печінки: відповідно $r = 0,121$ ($p < 0,001$) та $r = 0,114$ ($p < 0,001$).

В дослідженні Mikolasevic et al. [8] щодо впливу НАЖХП на перебіг перитонеального діалізу визначено, що частота супутньої гіпертензії у пацієнтів із НАЖХП достовірно ($p=0,01$) переважала над частотою у пацієнтів без НАЖХП: 97,7 % та 73,3 % відповідно. Згідно даних Berg et al. [5] у 4,6 % пацієнтів із НАЖХП визначали наявність ССЗ, порівняно із 1,6 % у групі порівняння ($p<0,0001$). Було досліджено, що у 39,34 % (95 % ДІ 33,15–45,88) та 67,97 % (95 % ДІ 56,31–77,74) пацієнтів відповідно із НАЖХП та НАСГ наявна гіпертонія [2]. В дослідженні Nekmatdoost et al. [4] показано, що рівні САТ пацієнтів із НАЖХП були вищі, ніж у групі контролю: відповідно $126,71\pm 15,21$ мм рт. ст та $121,52\pm 14,52$ мм рт. ст ($p=0,07$). Поряд із цим, рівні діастолічного артеріального тиску достовірно не відрізнялися між групами та були зіставними [4].

Згідно даних Younossi et al. [2], НАЖХП вважається печінковим компонентом метаболічного синдрому [18], може передувати його розвитку [3, 6, 15] чи мати коморбідний перебіг із його компонентами [9]. Наявність спільних факторів ризику у ССЗ та НАЖХП [9] обумовлює те, що смертність від серцевої патології значно збільшує смертність від НАЖХП [213, 186]. Смертність від ССЗ у пацієнтів із НАЖХП складала 4,79 на 1000 людино-років (95 % ДІ 3,43–6,70) за період спостереження 12,96 років [132].

Younossi et al. [120, 142] додають, що НАЖХП є поширеною патологією та у частини пацієнтів переходить в НАСГ [193], який є подальшим ступенем захворювання. Діагноз НАСГ встановлюють за наявності гістологічного підтвердження стеатозу та факту ушкодження гепатоцитів [102]. Остаточне підтвердження діагнозу НАЖХП та визначення його стадії потребує проведення гістологічного дослідження, яке не завжди можливо зробити всім пацієнтам [182; 183]. Це актуалізує визначення неінвазивних методів для точної диференційної діагностики стеатогепатиту та стеатозу.

Фіброз значної частини печінки найбільше асоціюється зі смертністю у пацієнтів із НАСГ [188; 189]. В мета-аналізі Wu et al. [12] визначено, що НАСГ, як більш важка стадія НАЖХП, не був асоційований із збільшенням загальної

смертності: відношення ризиків (BP) = 1,37 (95 % ДІ 0,86–2,19); також не було визначено асоціацію із смертністю від ССЗ: BP=1,18 (95 % ДІ 0,57–2,48). Проте у пацієнтів із НАСГ значно підвищувався ризик розвитку ССЗ: BP=2,97 (95 % ДІ 1,03–8,52) [12].

Lonardo et al. [3] наголошують, що вік та запально-некротичні зміни є незалежними предикторами розвитку важкого фіброзу у пацієнтів із НАСГ. При цьому, у чоловіків ризик вищий, ніж у жінок; проте у пост-менопаузальний період у жінок ризики становляться рівними із такими у чоловіків, що підтверджує захисну роль естрогенів у розвитку фіброзу [3]. Fotbolcu et al. [1] додають, що наявність фіброзу є значним прогностичним фактором смертності [1].

За даними Younossi et al. [106], НАСГ є однією з найпоширеніших причин розвитку цирозу в США; НАСГ-асоційований цироз печінки є вторим за поширеністю показанням до трансплантації печінки [7, 9]. Автори [7] зазначають, що коректна діагностика, яка застосовується для встановлення діагнозу НАЖХП, є важливим компонентом вірної оцінки поширеності патології. Так, встановлення діагнозу НАЖХП на підставі оцінки печінкової функції за аналізом крові (підвищення ферментів печінки) дає значно нижчий результат, ніж ультразвукова діагностика (УЗД). Це пояснюється тим, що рівні амінотрансфераз у частини пацієнтів можуть бути підвищені незначно: подібне відмічається в 78 % випадках, що знижує точність встановлення діагнозу [2]. Yuoo et al. [11] додають, що УЗД може не підтвердити діагноз НАЖХП у випадку, коли жирова інфільтрація печінки становить менше 30 %; чутливість УЗД за діагностики НАЖХП оцінюється на рівні 82–94 %, а чутливість — 66–95 % [11]. На думку Nuh et al. [13] ультразвукова діагностика також може бути дорогим методом, що має суттєвий суб'єктивний компонент, який залежить від лікаря, який проводить дослідження. Chacko et al. [15] додають, що УЗД не бути використано для достовірної диференціації стеатогепатиту від стеатозу. Поряд із цим, на думку Mondal et al. [32], проведення УЗД для діагностики НАЖХП є не завжди можливим та економічно обґрунтованим серед великої когорти пацієнтів,

що актуалізує визначення антропометричних маркерів, які можна застосовувати для підтвердження діагнозу НАЖХП [32].

При цьому поширеність НАСГ, підтверджена біопсією, у пацієнтів із НАЖХП становила 59,10 % (95 % ДІ 47,55–69,73) [182]. Найвищий показник поширеності НАСГ, згідно даних мета-аналізу Younossi et al. [186], був визначений для Європейського регіону та склав 69,25 % (95 % ДІ 55,93–79,98), в той час як в Північній Америці та Азії показник становив відповідно 63,45 % (95 % ДІ 47,68–76,79) та 60,64 % (95 % ДІ 49,56–70,72).

Головним патогенетичним механізмом НАЖХП є накопичення тригліцеридів в клітинах печінки без ознак вторинного накопичення жирів, алкогольного чи медикаментозного ураження, тощо [1]. Класифікують НАЖХП наступним чином: НАЖХП 1 типу з наявністю лише «жирової печінки»; НАЖХП 2 типу: «жирова печінка» із дольковим запаленням; 3 тип — «жирова печінка» із балонною деформацією, та 4 тип: накопичення жиру, балонна дегенерація, тільця Маллорі-Денка чи фіброз [188, 192]. При цьому НАЖХП 3 та 4 типів вважаються неалкогольним стеатогепатитом. Слід додати, що розвиток цирозу визначається в 21–28 % пацієнтів із НАЖХП із 3 та 4 типом, у пацієнтів із 1 та 2 типом в 4 % цироз розвивається протягом 10 років [188].

Метаболізм ліпідів в печінці залежить від типу їх отримання, оксидації, синтезу та виділення. Тригліцериди або реестерефіковані жирні кислоти, в свою чергу, попадають в печінку в наслідок ліполізу жирової тканини. Важливим є те, що у більшості пацієнтів із інсулінорезистентністю діагностують НАЖХП в незалежності від кількості жирової тканини, тобто ступеню ожиріння. Крім цього, майже 60 % синтезу тригліцеридів складає ліполіз жирової тканини [18]. Інша частина отримується з їжею чи непечінкового ліпогенезу [1]. Ліполіз жирової тканини окрім вивільнення жирних кислот в кровоток, збільшує інтенсивність субклінічного запалення, що інтенсифікує інсулінорезистентність [18].

Показники метаболізму глюкози та інсуліну були вивчені в дослідженні Ryoо et al. [11]. Було визначено достовірне ($p < 0,001$) збільшення рівнів глюкози

натще у пацієнтів із різними ступенями важкості НАЖХП [11]. Так, у пацієнтів із легкою НАЖХП рівні глюкози натще становили $94,6 \pm 11,8$ мг/дл; із помірною НАЖХП: $99,3 \pm 17,2$ мг/дл та середньо-важкою: $101,7 \pm 17,2$ мг/дл. Подібна тенденція була визначена відносно показнику Homeostasis model assessment of insulin resistance (НОМА-IR): відповідно $1,70$ [1,35; 2,16], $2,32$ [1,81; 2,95] та $2,86$ [2,25; 3,58], $p < 0,001$; та рівнів інсуліну, які відповідно склали: $7,8 \pm 2,7$ мОд/дл, $10,1 \pm 3,5$ мОд/дл та $12,2 \pm 4,6$ мОд/дл, $p < 0,001$.

У своєму дослідженні Nuh et al. [13] проаналізували клініко-анамнестичні показники 1521 пацієнта відносно індексу жирової печінки. Так, було визначено достовірно ($p < 0,001$) вищі рівні тригліцеридів у пацієнтів із ІЖП ≥ 60 : $240,56 \pm 163,37$ мг/дл, порівняно із ІЖП = 30–59: $165,98 \pm 73,85$ мг/дл та ІЖП < 30 : $101,61 \pm 44,35$ мг/дл, $p < 0,001$ [13]. Достовірне ($p < 0,001$) зменшення рівнів ЛПВЩ було визначено із збільшенням показника ІЖП. Так, у пацієнтів із ІЖП < 30 рівні ЛПВЩ становили $47,66 \pm 10,42$ мг/дл; ІЖП = 30–59: $42,76 \pm 9,52$ мг/дл та ІЖП ≥ 60 : $41,88 \pm 9,84$ мг/дл [13]. Показник НОМА-IR висвітлює тенденцію до збільшення із зростанням ІЖП: відповідно $1,73 \pm 0,99$; $2,29 \pm 1,3$ та $2,53 \pm 1,68$ ($p < 0,001$).

У дослідженні Berg et al. [5] визначали поширеність та характеристики НАЖХП серед населення Нідерландів. Було досліджено 37496 пацієнтів, розподілених на групи за показником жирової печінки більше або менше 60, як такі що мають та не мають НАЖХП відповідно. Так, було визначено, що серед пацієнтів із НАЖХП було достовірно ($p < 0,0001$) менше жінок, ніж серед пацієнтів без НАЖХП: 67,3 % та 44,1 % відповідно [5]. Пацієнти із НАЖХП були достовірно ($p < 0,0001$) старші від пацієнтів групи порівняння: відповідно 47 [40–56] років та 43 [35–50] років; та в них був достовірно ($p < 0,0001$) більший медіанний ІМТ: $30,8$ [28,6–33,9] кг/м² [5]. Важливо зазначити, що кількість пацієнтів із нормальним ІМТ (≤ 25 кг/м²) достовірно ($p < 0,0001$) переважала в групі без НАЖХП: 56,9 % та 1,5 % серед пацієнтів із НАЖХП [5]. В той же час достовірно ($p < 0,0001$) більше пацієнтів із НАЖХП мали ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²), порівняно із пацієнтами без НАЖХП: 60,2 % та 3,9 % відповідно.

Надмірне накопичення жиру в печінці призводить до підвищення концентрацій ліпопротеїдів дуже низької (ХС ЛПДНЩ) та низької щільності (ХС ЛПНЩ), гіпертригліцеридемії та зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності. При цьому, підвищення виділення тригліцеридів з печінки не компенсує швидкість їх внутрішньопечінкового накопичення [134]. Дослідження Ryo et al. [11] визначило певні тенденції відносно змін ліпідного спектру із збільшенням ступеню НАЖХП. Так, рівні загального холестерину (ЗХ) достовірно ($p < 0,001$) збільшувалися у пацієнтів із легкою, помірною та середньо-важкою НАЖХП та відповідно склали: $186,6 \pm 29,9$ мг/дл, $200,6 \pm 30,9$ мг/дл та $207,0 \pm 32,4$ мг/дл [11]. Подібна картина була отримана відносно рівнів тригліцеридів: відповідно 105 мг/дл [79, 143], 154 мг/дл [114, 208] та 176 мг/дл [133, 236], $p < 0,001$ [11]. При цьому рівні ЛПВЩ достовірно ($p < 0,001$) зменшувалися із ростом ступеню важкості НАЖХП та відповідно склали: $51,4 \pm 10,4$ мг/дл, $46,5 \pm 8,2$ мг/дл та $45,2 \pm 7,6$ мг/дл [11]. В свою чергу концентрації ЛПНЩ достовірно ($p < 0,001$) зростали: відповідно $109,2 \pm 25,3$ мг/дл; $120,4 \pm 26,3$ % та $125,7 \pm 27,7$ мг/дл [11].

Наявність інсулінорезистентності (високих рівнів глюкози та інсуліну в сироватці крові) призводить до подальшого погіршення жирового метаболізму печінки [162], підвищуючи активність білку, який зв'язує вуглеводні елементи (carbohydrate response element-binding protein (ChREBP)), та 1c-білку, який зв'язує стерол-регуляторні елементи (sterol regulatory-element binding protein 1c (SREBP-1c)) [148, 161]. Накопичення тригліцеридів [112], переважно за рахунок його попередника диацилгліцеролу, викликає активацію каскаду серин-кінази, який пригнічує інсуліновий сигналінг та формує розвиток інсулінорезистентності в печінці [108, 181].

Золотим стандартом діагностики фіброзу є біопсія [1]. Він дозволяє визначити ступінь фіброзу печінки та дослідити його вплив на розвиток ССЗ [15]. Проте, цей метод може певні недоліки, як-от недостатня кількість відібраного матеріалу, біль в ділянці доступу, висока вартість, тощо [1]. Крім цього інвазивність цього методу обмежує його застосування для діагностики

ураження печінки в популяційних дослідженнях [13]. Fotbolcu et al. [1] додають, що біопсію слід застосовувати у випадку, якщо підтверджено наявність стеатозу та є ризик розвитку НАСГ чи є підвищення печінкових ферментів без точного діагнозу.

Широко досліджуються дієтарні звички та їх вплив на патофізіологію та лікування НАЖХП [4]. Одним із найпоширеніших є Підхід до дієти для зупинки гіпертонії (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)) [4]. Цей дієтичний комплекс включає в себе раціон, що багатий на фрукти, овочі, цільні злаки, нежирні продукти, та продукти із низьким вмістом насичених жирів, натрію та цукру [4]. Першочергово ПДЗГ був розроблений для зниження кров'яного тиску, проте була доведена його ефективність щодо інших ССЗ. Його користь відносно пацієнтів із НАЖХП може полягати в прямій дії на фактори ризику, зокрема дисліпідемію та інсулінорезистентність [4].

Оскільки стандартизованого та ефективного лікування НАЖХП чи НАСГ на даний час немає, визначають ефективність підходів до модифікації образу життя [67]. Так, автори [67] наголошують на ефективності у пацієнтів із НАЖХП Середземноморської дієти [73, 77] яка поєднує у собі як і зміни дієтарних звичок, так й ступеню фізичної активності. Харчовий компонент складається з комбінації продуктів із антиоксидантними та протизапальними властивостями, які в сукупності є більш ефективними за прийом одиночних продуктів чи нутрієнтів з подібними властивостями. Застосування цього підходу [94, 134] у пацієнтів із НАЖХП може призвести до змін у клінічному перебігу захворювання та його біохімічних параметрах, зокрема покращити показники ваги, накопичення печінкового жиру, скорегувати показники трансаміназ та обміну холестерину та знизити активність запалення, впливаючи на молекули адгезії, цитокіни та показники стабільності атеросклеротичних бляшок [67]. При застосуванні даних дієтичних рекомендацій очікується зниження маси тіла на 5–7 % протягом 6 місяців у пацієнтів із НАЖХП; у осіб із важким ожирінням — втрата ваги до щонайменше 1,5 кг/тиждень, та зниження загального добового

калоражу до 12001500 ккал/доба та 1500–180 ккал/доба відповідно для жінок та чоловіків [67].

1.2. Лабораторні маркери, інструментальні показники та індекси, селен та селенопротеїн Р в патогенезі та діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби

Окрім відомих факторів ризику для НАЖХП та серцево-судинної патології, значну роль у патогенезі коморбідності можуть грати прозапальні фактори, зокрема С-реактивний протеїн (СРП), інтерлейкін 6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α); фактори гемостазу: фібриноген, інгібітор активації плазміногену 1 типу, тощо [95, 124].

В літературних джерелах наголошують на наявності спільних факторів ризику НАЖХП та гіпертензії та їх спільних ланок патогенезу [13]. Як відомо, одним із факторів розвитку ССЗ є ендотеліальна дисфункція [36]. Поряд із зазначеним, зміна гепатокінового профілю (фетуїн-А, фактор росту фібробластів 21 та селенопротеїн Р) [26] може напряму впливати на ендотеліальну функцію та призводити до ремоделювання судин та їх інфільтрацію клітинами запалення [13].

Так, в дослідженні Mondal et al. [32], було визначено, що концентрація фетуїну-А достовірно переважали у пацієнтів із предіабетом та індексом окружності шиї до росту 23,44–27,44 та становила 519,3 [289,4; 684,3] нг/мл ($p=0,004$). В цій ж групі пацієнтів ІЖП складав 69,64 [62,18; 76,93] ($p<0,001$) та показник жорсткості печінки становив 12, що було значно більше, ніж в групах із ІЖП 18,64–21,25, 21,25–22,05 та 22,05–23,44: відповідно 33,4 [20,2; 58,5], 44,5 [29,3; 57,5] та 47,4 [37,1; 65,9] й 2, 5 та 2 [32]. Подальший аналіз був проведений серед пацієнтів із предіабетом відносно наявності НАЖХП. Так, в групі переддіабету з НАЖХП окружність шиї була достовірно ($p=0,04$) більша, ніж у пацієнтів лише із переддіабетом: відповідно 36,5 [32,2; 38,0] см та 36,0 [34,0; 37,1]. Подібна тенденція зберігалася відносно ІЖП: відповідно

22,7 [21,4; 23,9] см/м та 21,8 [21,2; 22,8] см/м ($p=0,002$). Достовірної різниці у кількості випадків гіпертензії між групами не було отримано (відповідно 56,5 % та 52,8 %, $p=0,66$). Середнє значенні ІЖП майже в 1,5 рази було більшим у осіб із переддіабетом та НАЖХП: 61,6 [45,5; 76,7], $p=0,001$. Значено більший показник жорсткості печінки також був у пацієнтів цієї групи порівняно із пацієнтами з переддіабетом: відповідно: 7,9 [6,4; 11,4] кРа та 4,3 [3,3; 5,0] кРа ($p<0,001$).

Проведений Mondal et al. [32] регресійний аналіз показав достовірну асоціацію наявності НАЖХП та ІШР після стандартизації за віком та статтю: ВШ = 1,353 [95 % ДІ 1,108–1,651], $p=0,003$. Була також отримана достовірна асоціація ІШР та ступеню жорсткості печінки: ВШ = 1,421 [95 % ДІ 1,111–1,817], $p=0,005$. За результати було визначено, що ІШР може бути достовірним предиктором НАЖХП серед жінок (AUC = 0,667, $p=0,03$) та фіброзу печінки (AUC = 0,816, $p=0,007$). При цьому серед чоловіків ІШР та відповідні показники складають 0,626, $p=0,05$ та 0,619, $p=0,06$.

Майже 25 % протеїнів, які секретуються печінкою, вивільняються в системний кровообіг [38, 86, 87]. Частина їх — гепатокіни — можуть стимулювати розвиток та прогресування НАЖХП. Загально визнано, що цитокіни відіграють важливу роль як медіатори запалення, фіброзу та цирозу при НАЖХП [36, 126]. Так, інтерлейкін-8 (ІЛ-8), який продукується гепатоцитами за наявності в них стеатозних змін, обумовлює прозапальний сигналінг. Інші гепатокіни також є причиною субклінічного запалення гепатоцитів [87, 139]. У ряді досліджень повідомлялося про низку медіаторів запалення, які беруть участь у розвитку та прогресуванні НАЖХП, таких як інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлини α (TNF- α), С-реактивний протеїн (СРП) і NOD-подібний рецептор білка 3 (NLRP3) інфламмасоми тощо. Деякі з цих медіаторів запалення з імуномодулюючою функцією можна використовувати як біомаркери для оцінки тяжкості та прогнозування НАЖХП [137]. Аналіз [87] циркулюючих рівнів адипоцитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, інтерлейкінів 7, 10, 13, 17 та 22, а також TNF- α) у пацієнтів з морбідним ожирінням показав,

що ІЛ-8 та адипонектин диференційовано експресуються у зразках плазми. Зокрема, рівні ІЛ-8 були значно вищими у жінок з морбідним ожирінням та супутньою НАЖХП, ніж без НАЖХП. Рівні циркулюючого ІЛ-8 були позитивно пов'язані з наявністю часточкового запалення та гепатоцелюлярного балонування гепатоцитів, тоді як рівні адипонектину мали негативну кореляцію з цими патоморфологічними характеристиками [139].

У пацієнтів із НАЖХП на стадії стеатогепатиту виникає суттєвий дисбаланс про- та протизапальної ланки імунної регуляції спостерігається значне підвищення прозапальних (ІЛ-6 та ІЛ-8 тощо) та зниження протизапальних (інтерлейкіну 10 (ІЛ-10), інтерлейкіну 7 та ін.) цитокінів. ІЛ-8 є пусковим фактором розвитку фіброзних змін в гепатоцитах, а також значною мірою впливає на інтенсивність лобулярного запалення. В свою чергу, ІЛ-10 формує протективні реакції та достовірно асоціюється з меншим ступенем ураження клітин печінки та їх дисфункції [82, 83].

В дослідженні групи авторів під керівництвом du Plessis та співавт. [85] визначалось рівні прозапального ІЛ-8 у пацієнтів за стадією НАЖХП. Було встановлено, що у пацієнтів зі стеатозом медіанним вміст ІЛ-8 в сироватці крові становив 1,7 [1,2;2,4] пг/мл, а у пацієнтів зі стеатогепатитом віе склав 1,8 [1,3;2,5] пг/мл. У пацієнтів зі стеатогепатитом та наявним фіброзом медіанні рівні ІЛ-8 були 3,3 [1,8;4,3] пг/мл. При цьому, було отримано прямий кореляційний взаємозв'язок концентрації ІЛ-8 та стадії фіброзу у пацієнтів дослідження: $r=0,248$, $p=0,02$.

В інших дослідженнях доведений взаємозв'язок між рівнями ІЛ-8 та наявністю долькового запалення та гепатоцелюлярної балонної трансформації при неалкогольному стеатогепатиті на фоні НАЖХП [90]. Було визначено, що ІЛ-8 є безпосереднім фактором тяжкості неалкогольного стеатогепатиту та розвитку значного фіброзу [89] та цирозу через його взаємозв'язки з прогресуванням ступеня стеатозу [86].

Активність процесів запалення у печінці може зменшуватись за допомогою відповіді антиоксидантної системи та протизапальних метаболітів.

Пригнічення запальної реакції та, як наслідок, запобігання розвитку автоімунних процесів, обумовлено дією протизапального ІЛ-10 [123; 199], який функціонує на різних стадіях імунної відповіді та в різних анатомічних середовищах. Протизапальний цитокін ІЛ-10 продукується безпосередньо в гепатоцитах, клітинах Купфера [200]. Стимуляція продукції даного цитокіну виникає у відповідь на низку екзо- та ендогенних факторів, що включає в себе оксидативний стрес, токсемію, експресію фактору некрозу пухлин та ін. У випадку тривалої печінкової патології, особливо важкого ступня, настає виснаження експресії ІЛ-10 через розвиток процесів некрозу гепатоцитів. Однак, додавання рекомбінантного ІЛ-10 знижує апоптотичну та прозапальну активність та нейтрофільну інфільтрацію печінки

У низці досліджень [141, 198, 205; 208] визначено зв'язок між концентрацією ІЛ-10 і та перебігом. НАЖХП. ІЛ-10 є важливим протизапальним цитокіном та може відігравати певну роль на розвиток НАЖХП, впливаючи на сигнальний шлях фактора мієлоїдної диференціації 88 (MyD88)-TLRs-NF-κB [86].

Дослідження Nga та співавт. [86] свідчить, що продукція ІЛ-10 адипоцитами відіграє суттєву протективну роль відносно процесів фіброзу печінки. Було визначено, що підвищена експресія даного цитокіну асоційована з меншим ступенем порушення функції та структури гепатоцитів, що, в свою чергу, розглядається як інгубуючий фактор активації стелатних клітин печінки та наростання фіброзу. Автори [86, 118] додають, що, в свою чергу, зменшені рівні ІЛ-10 можуть одним з факторів ризику фіброзу печінки.

В дослідженні Auguet та співавт. [87] досліджували про- та протизапальну відповідь у пацієнтів жіночої статі з НАЖХП на тлі ожиріння. Так, у групі жінок із НАЖХП та нормально масою тіла концентрація ІЛ-8 та ІЛ-10 становила 2,92 [1,81–3,46] пг/мл та 1,33 [1,01–2,97] пг/мл відповідно, тоді як за наявності морбідного ожиріння показники склали 3,44 [2,67–4,29] пг/мл ($p=0,010$) та 3,28 [1,51–6,49] пг/мл ($p < 0,001$). В той же час у пацієток із НАЖХП на стадії стеатогепатиту у порівнянні із когортою пацієток зі стеатозом визначено значне

підвищення концентрації саме ІЛ-8 (відповідно 3,75 [3,11–5,16] пг/мл та 3,61 [2,56–4,29] пг/мл, $p=0,013$), але не ІЛ-10 (3,36 [1,44–8,34] пг/мл та 2,65 [1,78–4,59] пг/мл, $p=0,960$). У подальшому виявлено прямий кореляційний зв'язок залежність між рівнями ІЛ-8 та іншими прозапальними цитокінами та гістохімічними змінами печінки, тоді як рівні ІЛ-10 подібних асоціацій не показали.

Проте є ряд досліджень із дещо інакшими результатами [90, 198].

Так, мета-аналіз Дуан та співавт. [90] не показав достовірного взаємоз'язку між збільшенням рівнів ІЛ-8 та ІЛ-10 з розвитком НАЖХП. В загальній вибірці кореляції цих показників були недостовірні, при аналізі за підгрупами рівні даних цитокінів асоціювалися зворотно. Такі суттєві розбіжності між результатами досліджень можуть бути пояснені мультифакторною роллю даних цитокінів в патогенезі соматичної патології та їх залученням на різних рівнях індукції запальної реакції. Також було відмічено, що ІЛ-10 був визначений на рівні статистичної достовірності та негативно асоціювався з перебігом НАЖХП, що підтверджує його прогностичну роль, як маркера прогнозування даного захворювання.

Селенопротеїн Р (Сел Р) є позаклітинним [32] транспортним [34] глікопротеїном із масою в 42 кДа [18] та входить в склад сімейства з 25 протеїнів [20, 25, 27], які забезпечують антиоксидантний захист [19, 23], ендокринну й імунну функцію [34] та клітинний метаболізм [17]. Серед досліджених селенопротеїнів низка відноситься до глутатіон пероксидаз (ГП) та тиреодоксін пероксидаз [19, 20, 25, 27, 59, 60], які експресуються клітинами ендотелію [27]. В складі глутатіон пероксидази есенціальний елемент [34] селен присутній у вигляді селеноцистеїну — 21 протеїногенної амінокислоти [20, 23, 34]. Низка селенопротеїнів входять до складу йодотиронін дейодиназ, які беруть участь у метаболізмі гормонів щитоподібної залози, глутатіон пероксидази 4, яка впливає на сперматогенез, та селенофосфат синтетази 2 типу, яка регулює біосинтез селенопротеїнів [27].

Реалізація антиоксидантної функції селеном, проходить шляхом експресії селенопротеїнів [28]. Як зазначено, селен входить до складу ГП та ТП, які беруть участь у регуляції судинного тонуусу [28], шляхом підтримання рівноваги між супероксид аніоном та оксидом азоту [28]. Останній механізм регулює апоптоз, експресію клітинних адгезивних молекул, ейкозаноїдів, ліпооксигеназ та циклооксигеназ [28].

Гепатокін [33] селенопротеїн Р є основною селеновмісною сполукою в плазмі людини [17, 18, 19], який вміщує майже 60 % селену [23]; при цьому майже 40 % селену міститься в ГП-1. Продукція Сел Р проходить переважно в печінці, хоча й визначається в інших тканинах, звідки він надходить до позаклітинної рідини [19]. За даними Ruseva et al. [28], вимірювання активності ГП-1 у різних органах щурів після додавання 0,1 нг Селену на 1 г маси показало найбільшу активність ферменту в печінці, еритроцитах, легенях та серці. При цьому, 98 % усієї активності (528 ± 20 Од/г Нб) ГП-1 було визначено в еритроцитах (518 ± 21 Од/г Нб) [27]. Клінічна важливість активності ГП-1 в еритроцитах показана відносно ризику ССЗ, оскільки був отриманий зворотній зв'язок між активністю ферменту та ризиком серцево-судинних пригод [27].

Функція селенопротеїну Р першочергово полягає в транспорті селену [17, 18] для забезпечення здебільше антиоксидантної дії [17]. На відміну від інших елементів, таких як цинк чи залізо, селен знаходиться у складі протеїнів (селенопротеїнів) у вигляді амінокислоти селеноцистеїну [17, 25-27, 62]. Структурно Сел Р включає в себе 10 залишків селеноцистеїну [17, 20], що відрізняє його від інших представників сімейства, які мають переважно 1 чи 2 залишки [19].

Було досліджено, що збільшення селенопротеїну Р порушує сигналінг інсуліну та метаболізм глюкози в печінці та м'язах скелету [18], стимулюючи розвиток цукрового діабету [19]. Таким чином, підвищені рівні Сел Р визначаються у осіб із ЦД2Т та переддіабетом [17-19]. В експерименті із мишами було досліджено, що дефіцит селенопротеїну Р збільшує ІР та толерантність до глюкози [18]. У пацієнтів із НАЖХП та вісцеральним ожирінням були визначені

вищі концентрації Сел Р, порівняно із контролем. При цьому, у пацієнтів із найвищою концентрацією Сел Р визначався в 7,5 разів вищий ризик розвитку НАЖХП, ніж у пацієнтів із найменшими концентраціями. Так, у пацієнтів із НАЖХП, залучених до дослідження Cetindađlı et al. [36], концентрації Сел Р становили $1574,2 \pm 972,1$ нг/мл, порівняно із $232,7 \pm 371,05$ нг/мл в групі контролю ($p < 0,001$).

Була знайдена асоціація однонуклеотидного поліморфізму гену селенопротеїну Р 1 із розвитком аневризми аорти, що підтверджує його роль в у патогенезі судинної патології [17]. Підвищені рівні цього глікопротеїну також були визначені у пацієнтів із НАЖХП та вісцеральним ожирінням, що актуалізує його як діагностичний маркер НАЖХП [18]. Roman et al. [27] вказують, що плазмові рівні Сел Р корелюють із зниженням пероксидації ліпідів та ЛПНЩ та ступенем ураження ендотеліоцитів печінки. Інгібіція ліпідної пероксидації Сел Р може мати протективну дію та попереджати ураження ендотеліоцитів печінки.

Реалізація антиоксидантної дії селенопротеїнів обумовлена впливом на сигналінг запалення, який регулює активні форми кисню шляхом пригнічення каскаду ядерного фактору каппа-В [24]. Внаслідок цього визначається зниження продукція інтерлейкінів та ФНП- α [24].

Gharipour et al. [23] вказують, що селен відіграє важливу роль в забезпеченні функціонування мозку, щитоподібної залози та формуванні вродженого й набутого [24] імунітету [23]. Також він впливає на розвиток серцево-судинної патології [25, 61], діабету, безпліддя, тощо [23]. Впливаючи на формування інсулінорезистентності, дисліпідемії, ожиріння та гіпертонії, порушення метаболізму селену обумовлює розвиток метаболічного синдрому [23]. Це наголошує на необхідності корекції рівнів селену зокрема в популяціях із високим його рівнем [62].

Важливість селену [75] в функціонуванні організму підтверджується тим, що його дефіцит викликає значні порушення в наслідок зниження кількості селенопротеїнів [19]. Зовнішні фактори, як-от поступлення селену з їжею [25, 27] чи активація радикалів кисню обумовлюють інтенсифікацію транскрипції

селенопротеїнів в тканинах [23, 27]. Gharipour et al. [23] акцентують на значному різноманітті поширеності селену в діті людей з різних географічних зон, що обумовлює неоднорідність його отримання з продуктами харчування [24]. Було досліджено, що за дефіциту селену розвивається застійна кардіоміопатія [20] із розвитком фіброзу та дегенерації [24], яка отримала назву хвороба Кешан, згідно із географічною територією, де вона була визначена вперше [20, 24, 57]. Розвиток захворювання визначається переважно на територіях, де є дефіцит селену в продуктах харчування [20].

Згідно даних Wang et al. [30], щонайменше 15 % світової популяції мають низьке надходження селену із продуктами харчування. Зокрема в Китаї середня кількість селену становить від 27,6 нг/доба до 85,5 нг/доба відповідно на територіях із низьким та високим вмістом селену. При цьому ці показники все одно значно нижчі, ніж, наприклад, в США, де середній вміст добового споживання селену становить 133,5 мг/доба [30].

В продуктах харчування селен переважно представлений в складі низки сполук, зокрема селенометіоніну, селеноцистеїну, селенітів [25, 29], селенових кислот, тощо [24, 26]. Неорганічний селеніт метаболізується під дією селенопротеїн тиреодоксін редуктази 1 типу до селеніду чи шляхом реакції із глутатіоном [26, 30].

Поряд з цим, точну оцінку впливу селену на розвиток кардіо-метаболічної патології провести важко, оскільки дані різних дослідників спірні. Певні дослідження показують ефективність додавання селену для зменшення ризику розвитку серцево-судинної патології [25]. Так, було визначено, що збільшення селену на 20 нг/л достовірно ($p=0,017$) асоційовано із зменшенням САТ та ДАТ відповідно на 2,2 мм рт. ст. та 1,5 мм рт. ст. [23]. Подібної тенденції не було відмічено серед жінок. Крім цього, на 37 % нижчий ризик нормального високого тиску серед чоловіків був асоційований із вищою за 20 нг/л концентрацією селену [23].

На думку Swart et al. [31], визначені в їх дослідженні асоціації активності глутатіонпероксидази, як одного з селеновмісних ферментів, та ступеню

жорсткості артерій, як одного з факторів розвитку гіпертензії, підтверджує роль оксидативного стресу в формуванні останнього, при цьому активність глутатіонпероксидази відіграє протективну роль. В свою чергу дефіцит селену може призвести до розвитку оксидативного стресу та активації запалення, що призведе до ендотеліальної дисфункції із подальшим підвищенням жорсткості артеріальної стінки та розвитком гіпертензії [31]. Було визначено, що у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та у пацієнтів із НАЖХП рівні селенопротеїну Р корелювали із факторами ризику ССЗ, зокрема ступенем запалення та жорсткістю стінки артерій [35].

В дослідженні Polyzos et al. [33] було проведено визначення селенопротеїну Р за різних стадій НАЖХП. Було визначено, що у пацієнтів із НАСГ достовірно ($p < 0,001$) переважали концентрації аспартатамінотрансферази АСТ, ніж у пацієнтів групи контролю та звичайного стеатогепатиту (відповідно $60,7 \pm 23,5$ Од/л, $20,4 \pm 0,8$ Од/л та $27,4 \pm 2,0$ Од/л) та аланінамінотрасферази АЛТ із групою контролю (відповідно $68,3 \pm 25,2$ Од/л та $21,1 \pm 2,1$ Од/л) [33]. При цьому, достовірне ($p = 0,04$) переважання концентрації селенопротеїну Р було отримано відносно групи контролю ($3,3 \pm 0,2$ мг/л та $4,6 \pm 0,2$ мг/л). Подібна тенденція зберігалася після проведеної стандартизації за показниками віку, статі, АЛТ та окружності талії. Слід додати, що рівні Сел Р достовірно ($p = 0,002$) були достовірно меншими у пацієнтів із НАСГ, ніж у групі контролю та звичайного стеатогепатиту у випадку стандартизації показників за віком, статтю та показником АЛТ (відповідно $2,9 \pm 0,4$ мг/л, $5,0 \pm 0,3$ мг/л та $4,2 \pm 0,3$ мг/л) [33]. Було також визначено зворотну кореляцію Сел Р із показником гамаглутамілтрансферази ($r = -0,31$; $p = 0,02$). Проте подальший регресійний аналіз визначив незалежну асоціацію лише із показником ІМТ ($p = 0,04$). На думку авторів [33], асоціація Сел Р та стадією НАЖХП більшою мірою детермінується інсулінорезистентністю. Це може означати, що вплив Сел Р на розвиток НАЖХП реалізується за рахунок медіації інсулінорезистентності. Проте все ще наявні певні протиріччя щодо даної гіпотези, оскільки низка досліджень визначає зворотну асоціацію інсулінорезистентності та рівнів Сел Р [33]. Низькі рівні

селенопротеїну P у пацієнтів із НАСГ, які були визначені в даному дослідженні [33], можуть свідчити про зниження його продукції в наслідок запалення печінки. Отримані дані свідчать, що прогресування ураження печінки до НАСГ супроводжується наростаючою печінковою дисфункцією та інсулінорезистентністю, а зниження продукції Сел Р обумовлено активацією запальних процесів [33].

В дослідженні Cetindağlı et al. [36] показана достовірна різниця між концентрацією селенопротеїну P у пацієнтів із звичайним стеатозом та НАСГ, підтверджених біопсією: відповідно $1339,1 \pm 743,3$ нг/мл та $1995,90 \pm 1184,4$ нг/мл, $p=0,04$. При чому у пацієнтів із НАСГ, порівняно із пацієнтами з стеатозом, було більш виражено запалення за показниками швидкості зсідання еритроцитів та С-реактивного протеїну: відповідно $17,0 \pm 13,94$ мм/год та $8,27 \pm 6,27$ мм/год ($p=0,04$) та $16,4 \pm 5,56$ мг/л та $12,62 \pm 4,37$ мг/л ($p=0,03$) [36]. Достовірна ($p=0,001$) пряма середньої сили кореляція була отримана між рівнями Сел Р та ЛПНЩ ($r=0,353$) [36]. Також, ROC-аналіз визначив діагностичну цінність Сел Р відносно НАЖХП із чутливістю 95,7 % та специфічністю 83,8 % з граничним значенням 537,1 нг/мл; позитивна та негативна прогностична цінність становила відповідно 0,937 та 0,886 [36].

Дослідження Wu et al. [63] показало, що у пацієнтів із гіпертонією були достовірно вищі рівні селену в сечі, ніж у групи без гіпертонії: відповідно 25,1 [11,7; 49,5] нг/г креатинін та 16,9 [8,7; 37,0] нг/г креатинін ($p<0,001$). Проведення регресійного аналізу визначило вплив селену на розвиток гіпертензії майже на рівні статистичної значимості ($p=0,06$) [63].

1.3. Терапевтичне застосування селену для лікування неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби.

Гепатопатії пов'язані із значною активацією оксидативного стресу, який інтенсифікує процеси фіброзу шляхом продукції вільних радикалів кисню та подальшого перекисного окиснення ліпідів клітинної стінки [27]. Було

визначено, що у пацієнтів із гепатопатіями в печінці, крові та еритроцитах наявні нижчі концентрації селену, ніж в групі контролю [27]. Знижені концентрації селену також пов'язані із розвитком цирозу та збільшеною смертністю, що обумовило додавання селену для профілактики зазначених станів [27].

Корекція оксидантного стресу може бути перспективним напрямком в лікуванні гіпертензії [27]. Функція ендотелію з підтримки роботи серцево-судинної системи реалізується шляхом вивільнення вазоактивних сполук [27]. Відмічено, що оксидантний стрес може суттєво впливати на ендотеліальну функцію, порушуючи вазомоторну функцію ендотелію [27]. Було отримано дані, щодо зв'язку низьких концентрацій селену та активністю глутатіонпероксидази і розвитком серцево-судинної патології [31].

Селенопротеїн Р є показником поступлення та концентрації селену в організмі [34]. Низка патогенних стимулів активує метаболізм селенопротеїну, серед яких запалення, гіпоксія, тощо [34]. Було відмічено наявність селенодефіцитну стану у пацієнтів із ССЗ напередодні оперативного лікування, який значно погіршувався протягом операції. Постопераційне додавання селену до дієти може мати вагомий лікувальний ефект, оскільки низькі рівні селену у постопераційний період асоційовані з дисфункцією органів та розвитком негативних віддалених наслідків [34].

Benstoem et al. [24] відмічають, що серед різних органічних сполук селену селенометіонін є найбільш ефективним, оскільки не зв'язаний із білковими структурами. Проте він поступається неорганічним сполукам селену за своєю активністю [24]. Поряд із цим селенометіонін не доступний до внутрішньовенного введення, хоча для короткочасної терапії органічні сполуки селену є пріоритетними з огляду на їх меншу токсичність [24]. Так, потрапляючи до організму відбувається конверсія селенометіоніну до гідрогенселену, який є основним попередником усіх селеновмісних сполук — неорганічні селеновмісні сполуки на даний час підтвердили свою ефективність як джерела селену для відновлення гомеостазу селенопротеїнів. Проте Benstoem et al. [24] вказують на

потребу проведення подальших досліджень для визначення найбільш прийнятної форми для терапії серцево-судинної патології.

Селенопротеїн Р може слугувати надійним маркером концентрації селену в організмі. Крім цього, визначення його в плазмі є швидким та ефективним, на відміну від визначення тканинних селенопротеїнів, яке потребує проведення біопсії [27, 110, 114, 180].

Проведене дослідження Swart et al. [31] показало певні відмінності в концентрації селену та активності низки селенопротеїнів у когорті білошкірих та чорношкірих жителів Південної Африки. Так, автори визначили достовірне переважання концентрацій селену в крові білошкірих, ніж чорношкірих чоловіків та жінок: відповідно 12,7 [8,5; 17,7] нг/100 мл та 13,3 [9,3; 20,8] нг/100 мл та 10,1 [7,0; 14,0] нг/100 мл та 9,39 [6,4; 13,0] нг/100 мл ($p < 0,001$). При цьому селенодефіцитний стан був визначений у 0,99 % білошкірих чоловіків та 2,78 % білошкірих жінок, в той час як у чорношкірої популяції відповідні показники склали 10,9 % та 21,7 % ($p < 0,003$) [31]. Лише серед жінок двох обстежених етнічностей була відмічена достовірна ($p = 0,001$) різниця в активності глутатіон пероксидази: відповідно $37,1 \pm 7,82$ нмоль/хв/мл та $31,9 \pm 13,9$ нмоль/хв/мл. При цьому у чоловіків достовірної різниці визначено не було, хоча чисельне переважання було серед білошкірої популяції: $35,1 \pm 8,03$ нмоль/хв/мл та $34,6 \pm 13,9$ нмоль/хв/мл ($p = 0,75$).

Аналіз артеріального тиску, проведений Swart et al. [31], показав, що серед чорношкірої популяції було достовірно ($p < 0,001$) більше осіб із гіпертонією: 78,2 % та 53,5 % відповідно чоловіків та жінок; в той час як серед білошкірої популяції відповідні показники склали 55,5 % та 24,1 %. Добове моніторування артеріального тиску визначило, що серед показник САТ становив $138,0 \pm 16,0$ мм рт. ст. та $128,0 \pm 10,4$ мм рт. ст. у чорношкірих та білошкірих чоловіків ($p < 0,001$) та $129,0 \pm 15,1$ мм рт. ст. та $121,0 \pm 12,4$ мм рт. ст. серед жінок відповідних етнічностей ($p < 0,001$). Подібна картина відмічалася відносно показників ДАТ: відповідно $87,9 \pm 10,7$ мм рт. ст. та $79,5 \pm 7,44$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) й $79,0 \pm 8,62$ мм рт. ст. та $73,9 \pm 7,66$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) [31].

Стан печінкової функції був визначений за показником гамаглутамілтрансферази [31]. Значне збільшення даного показника було отримано серед чоловіків та жінок чорношкірої популяції: відповідно 62,6 [23,7; 280] Од/л та 35,5 [16,7; 117] Од/л. Серед чоловіків і жінок білошкірої популяції даний показник становив відповідно 27,3 [11,0; 90,0] Од/л та 13,9 [6,0; 39,0] Од/л ($p < 0,001$) [31].

Асоціації між концентрацією селену та показниками АТ була визначена в дослідженні Swart et al. [31]. Так, добовий САТ та ДАТ зворотно асоціювалися із концентрацією селену серед когорти білошкірих чоловіків: відповідно $r = -0,27$ ($p = 0,01$) та $r = -0,24$ ($p = 0,02$). В свою чергу серед когорти чорношкірих жінок були визначені асоціації між добовим САТ та активністю глутатіонпероксидази: $r = -0,21$ ($p = 0,04$). Автори [31] зазначають, що отримані дані певною мірою йдуть в розріз з подібними дослідженнями, що може підтверджуватися наявністю статт-специфічною різницею метаболізму селену та продукцією селенопротеїнів. Крім цього, наявність коморбідної патології та генетичних факторів можуть також впливати на активність глутатіонпероксидази та метаболізм селену, що підтверджується різним ступенем асоціації цих показників в різних когортах осіб [31].

В експерименті із щурами, проведеному Ruseva et al. [28] показаний вплив екзогенного додавання селену на активність антиоксидантної системи. Так, активність ГП-1 в крові становила для щурів Вістар із нормальною кількістю селену в дієті 409 ± 40 Од/г Нб та 546 ± 35 Од/г Нб у щурі із збільшеною кількістю селену в дієті. Для щурів Окамото-Аокі відповідні показники склали 430 ± 24 Од/г Нб та 506 ± 24 Од/г Нб. Подальший регресійний аналіз визначив позитивний середньої сили зв'язок між активністю ГП-1 та сироватковою концентрацією селену у щурів Вістар: $\text{ГП-1} = 114,243 + 0,5356 [\text{Селен}]$; $r = 0,652$ ($p < 0,001$). Подібна динаміка була визначена у щурів Окамото-Аокі: $\text{ГП-1} = 259,824 + 0,3341 [\text{Селен}]$; $r = 0,615$ ($p = 0,007$).

Дослідження Bastola et al. [59] визначило достовірну позитивну асоціацію високих рівнів селену та високого кров'яного тиску: ВШ для низької

концентрації = 0,70 [95 % ДІ 0,612–0,82] ($p < 0,01$); ВШ для високих концентрацій = 1,19 [95 % ДІ 1,02; 1,39] ($p < 0,01$). Після стандартизації за іншими соціо-демографічними, клінічними та біохімічними показниками, високі концентрації селену (>120 нг/л) достовірно асоціювалися з високим АТ: ВШ = 1,46 [95 % ДІ 1,29–1,66]. Вплив рівнів селену на підвищення артеріального тиску було більшою мірою обумовлено компонентом ДАТ, ніж САТ [59].

Як зазначають дослідження, селенодефіцитний стан знижує антиоксидантний захист [109], який грає важливу роль в розвитку серцевої недостатності. Було відмічено різницю у концентраціях селену таких пацієнтів, порівняно із контролем [107]. Поряд із цим, селен-дефіцит-індукована серцева недостатність є зворотною після додавання селену до раціону [117]. Експеримент на спонтанно гіпертензивних щурів протягом 7 місяців збільшував селен-залежну антиоксидантну активність та знижував оксидативне ураження серця. Інші дослідження показали протективний ефект 1 мг/кг селеніту натрію відносно ураження серцевої тканини, зниження плазмових концентрацій малональдегіду та підвищення активності глутатіону [116; 117]. Також було відмічено, що була знижена активність лактат дегідрогенази та креатин кінази-МВ в плазмі після лікування селеном [58]. Слід додати, що високі концентрації селену можуть бути пов'язані із збільшенням систолічного, диастолічного та пульсового тиску, хоча подальших досліджень потребує вивчення дозозалежного ефекту [58].

Дослідження Su et al. [57] показало, що систолічний артеріальний тиск достовірно переважав між квантилями рівнів селену: 1 квантиль ($<0,233$ нг/г) — $133,8 \pm 20,8$ мм рт. ст.; 2 квантиль ($0,234–0,362$) — $144,4 \pm 23,0$ мм рт. ст.; 3 квантиль ($0,363–0,442$ нг/г) — $148,6 \pm 25,8$ мм рт. ст.; 4 квантиль ($0,443–0,552$ нг/г) — $150,1 \pm 26,6$ мм рт. ст. та 5 квантиль ($<0,552$ нг/г) — $151,6 \pm 24,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Показники диастолічного тиску також різнилися між відповідними квантилями ($p < 0,001$), проте найнижчий показник був у 1 квантилю, в 2–5 квантилях показник ДАТ був майже на одному рівні [57]. Рівні селену були також достовірно вищими серед пацієнтів із гіпертензією, що

виникла протягом дослідження, порівняно із нормотензивними пацієнтами: відповідно $0,387 \pm 0,165$ нг/г та $0,340 \pm 0,188$ нг/г ($p < 0,0008$). При цьому підвищення тиску було виражено більше за рахунок САТ: у відповідних групах $124,4 \pm 10,3$ мм рт. ст. та $121,9 \pm 10,3$ мм рт. ст. ($p = 0,0018$). Подальший регресійний аналіз визначив достовірну сильну асоціацію між рівнями селену та артеріального тиску особливо у 5 квантилі: ВШ = 3,55 [95 % ДІ 2,95–4,87] відносно квантилю найнижчих рівнів селену [57]. Розрахунок ризиків виникнення показав, що найвищий ризик виникнення гіпертензії відносно груп за рівнями селену. Так, найвищий ризик виникнення був відносно рівнів $0,443–0,552$ нг/г: 2,35 [95 % ДІ 1,69; 3,26] ($p < 0,0001$); та рівнів $< 0,552$ нг/г: 1,94 [95 % ДІ 1,36; 2,77] ($p < 0,0002$).

Таким чином, неалкогольна жирова хвороба печінки та гіпертонічна хвороба становить гостру медико-соціальну проблему сучасного суспільства як монопатології, так і при коморбідному перебігу. Частота поширеності та виникнення невинно зростають протягом останніх десятиліть, призводячи до перенавантаження медичної ланки, економічних та демографічних втрат. Потребує удосконалення діагностичний процес відносно НАЖХП, оскільки застосування біопсії, як «золотого стандарту» діагностики, а іноді й УЗД, є неможливим в певних когортах пацієнтів, по-перше, в наслідок інвазивності процедури, по-друге, в наслідок економічної вартості даних методів діагностики. На даний час дослідження надають перевагу визначенню антропометричних показників та біохімічних маркерів, які б могли мати прогностичну цінність відносно перебігу чи виникнення ураження печінки. Вивчається терапевтичний ефект селену, дія якого реалізується за рахунок продукції селенопротеїнів, які мають потужну антиоксидантну дію. Проте актуальним є подальше вивчення та визначення граничних доз селену та активності селеновмісних протеїнів з огляду на наявний дозозалежний вплив на регуляцію антиоксидантного захисту, артеріального тиску та інсулінового обміну, що потребує проведення досліджень в даному напрямленні.

За матеріалами розділу опубліковані наступні наукові праці:

1. Tverezovska, I. I., Zhelezniakova N. M. Selenoprotein P as a Marker of Comorbid Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypertension. / I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // *Metabolism*. – March, 2021– Vol. 116, Suppl. 154680. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154680>
2. Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. Роль селенопротеїну Р в оптимізації діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки. / І.І. Тверезовська, Н.М. Железнякова //Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Young Science 3.0» (26 березня 2021 року, м. Київ) – Київ, 2021. – С.126–127.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконувалося на кафедрі внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету, на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» та на базі КНП «Міська клінічна лікарня № 13» ХМР протягом 2019–2022 років у рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ХНМУ «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0118U000937). Лабораторні дослідження проведені на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ХНМУ МОЗ України.

Під час дослідження було дотримано усі умови законодавства України щодо проведення клінічних досліджень із залученням людини, Гельсінської декларації прав людини (1964) й Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини (Конвенція про права людини та біомедицину, ETS-164 від 4 квітня 1997 року з доповненнями у протоколах від 12.01.1998, від 24.01.2002 та від 25.01.2005), у тому числі додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р. та Інтегрованим додатком з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP від 09.11.2016). [75].

У дослідженні взяли участь 100 пацієнтів, які проходили амбулаторне або стаціонарне лікування на на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» та на базі КНП «Міська клінічна лікарня № 13» ХМР з 2020 по 2022 рік. Також було залучено 20 практично здорових осіб репрезентативних за віком та статтю.

Усі респонденти перед початком дослідження отримали вичерпну письмову інформацію щодо участі у даному дослідженні, конфіденційності отриманих даних, дизайну, основної мети, завдань, тривалості та суті дослідження. Пацієнти брали участь у дослідженні цілковито за власним бажанням, що було підтверджено підписанням добровільної інформованої згоди

(протокол №6 від 02.10.2019). Кожен з досліджуваних особисто в повній мірі був поінформований щодо його обов'язків, прав й можливості завершити свою участь у дослідження в будь-який час без пояснення причин своїх дій та жодних наслідків для нього.

2.1 Програма та методологічний апарат дослідження

Згідно з поставленою метою та виокремлених основних завдань дослідження проводилося в 5 етапів:

- перший (обробка та аналіз сучасних світових та вітчизняних літературних джерел щодо проблематики дослідження) — присвячено аналізу вітчизняних та світових літературних джерел щодо отриманих результатів інших наукових досліджень і напрацьованих документальних розробок і впроваджень міжнародних спеціалізованих товариств з визначення основних проблемних питань та перспектив у напрямку оптимізації діагностики, лікування та прогнозування перебігу НАЖХП на тлі ГХ, які включали основні питання щодо визначення факторів ризику розвитку НАЖХП на тлі ГХ і сучасних світових трендів їх поширеності, встановлення їх біохімічних маркерів і показників морфо-функціонального стану печінки тощо. Пошук літературних джерел було проведено за допомогою вітчизняних та світових інтернет-ресурсів, мережі PubMed, ScienceDirect, НБУВ, Google Scholar та ін. за такими ключовими словами: НАЖХП, ГХ, маркери запалення та метаболічні порушення при НАЖХП і ГХ; діагностика, лікування та прогнозування перебігу НАЖХП при ГХ, фактори ризику розвитку НАЖХП при ГХ, біомаркерна функція Sel P та Sel, ІЛ-8 та ІЛ-10; показники морфо-функціонального стану печінки при НАЖХП на тлі ГХ і без неї;

- другий (розробка дизайну дослідження) – було присвячено розробці програми та методологічного апарату дослідження. Остаточо було визначено основний напрям дослідження та сформовано його основну мету й завдання, предмет і об'єкт, було встановлено необхідний обсяг дослідження, його

програму та методологічний апарат із науковою базою;

– *третій (формування груп респондентів)* – були виокремлені респонденти, які сформували основну, порівняльну та контрольну групи. Контингент обстежених основної групи було сформовано із хворих на НАЖХП та ГХ, для групи порівняння — з осіб із ізольованим перебігом НАЖХП, і для контрольної — з практично здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю;

– *четвертий (медико-анамнестичного, клініко-інструментального та клініко-лабораторного дослідження)* — було встановлено та проведено порівняльний аналіз основних:

- медико-анамнестичних характеристик (скарги, анамнез захворювання і життя, дані щодо споживання алкоголю за допомогою опитувальника AUDIT, ЧД, ЧСС, АТ), антропометричні показники (маса тіла, індекс маси тіла, індекс жирової печінки тощо);
- клініко-лабораторних показників (клінічний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, кольоровий показник, гематокрит, лейкоцити, тромбоцити, швидкість осідання еритроцитів, еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити, моноцити), біохімічне дослідження крові (визначення параметрів функціональної активності печінки (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП, загальний білірубін та його фракції), показників вуглеводного обміну (глюкоза венозної крові натщесерце) та ліпідного профілю (ЗХ, ХС ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, КА), ІФА (визначення рівнів ІЛ-8 та ІЛ-10, Sel та Sel P у плазмі крові за допомогою відповідних реактивів.
- клініко-інструментальних характеристик (ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини;

– *п'ятий (розробка алгоритму прогнозування перебігу НАЖХП на тлі ГХ із встановленням діагностичних маркерів прогресування фіброзу печінки на тлі дефіциту Sel)* – проведено розробку прогностичного алгоритму та виокремлення діагностичних предикторів у таких хворих на основі оцінки клініко-лабораторних та клініко-інструментальних показників та ефективності

терапевтичних заходів.

2.2 Загальна характеристика обстежених респондентів

Було обстежено 120 осіб 39–58 років, серед яких було виокремлено основну групу - 49 хворих на НАЖХП (за МКХ XI перегляду – код DV92) на тлі ГХ (за МКХ XI – код VA00) [76]) та групу порівняння - 51 пацієнт із ізольованим перебігом НАЖХП. Також, було залучено 20 практично здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю, які склали контрольну групу, табл. 2.2.1.

Таблиця 2.2.1.

Розподіл обстежених респондентів за віком, Me [Lq; Uq], абс. (%)

Показник	Контроль (n = 20)	НАЖХП+ГХ (n = 49)	НАЖХП (n = 51)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Вік, років (Me [Lq; Uq])	51,0 [45,0; 55,5]	51,0 [45,0; 56,0]	52,0 [47,0; 54,0]	0,610	0,980	0,564

Примітка:

- p₁₋₂ — достовірність відмінностей між групою контролю та основною групою;
- p₁₋₃ — достовірність відмінностей між групою контролю та групою порівняння;
- p₂₋₃ — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння.

Медіанний вік пацієнтів основної групи дослідженні становив 51,0 [45,0; 56,0] років; групи порівняння — 52,0 [47,0; 54,0] років, та групи контролю — 51,0 [45,0; 55,5] років. Достовірної різниці між віком досліджених груп визначено не було (табл. 2.2.1).

Розподіл досліджуваних осіб за віковими групами продемонстрував наступну тенденцію, рис 2.2.1.



Рисунок 2.2.1. Розподіл досліджуваних осіб за віковими групами, (%)

Превалюючою віковою групою нашого дослідження стала група середнього віку. Так, в основній групі було 15 пацієнтів молодого віку (30,6 %, $p_{1-2} = 0,071$) та 34 пацієнти середнього віку (69,3% $p_{1-2} = 0,222$). До групи порівняння ввійшло 10 пацієнтів молодого віку (21,5%), яких було достовірно менше, ніж в основній групі ($p_{2-3} = 0,005$) та 41 пацієнт середнього віку, що не відрізнялось від основної групи ($p_{2-3} = 0,195$). До основної групи залучено 4 особи молодого віку ($p_{1-3} < 0,001$) та 16 осіб середнього віку ($p_{1-3} < 0,001$)¹ (рис.2.2.1).

В основній групі було 16 (32,7 %) чоловіків та 33 (67,3 %) жінок; в групі порівняння — 21 (41,2 %) чоловік та 30 (58,8 %) жінок; в групі контролю — 9 (45,0 %) чоловіків та 11 (55,0 %) жінок. За гендерним складом групи були співставні ($\chi^2 = 1,219$, $p = 0,544$).

Серед осіб основної групи, стеатоз мали 27 пацієнтів (55,1%), стеатогепатит 22 пацієнта (44,9). В групі порівняння стеатоз мали 30 пацієнтів (58,8%), стеатогепатит 21 пацієнт (41,2%), $\chi^2 = 0,141$, $p_{1-2} = 0,707$.

Дані розподілу пацієнтів основної групи та ступенем та стадією ГХ наведені у табл. 2.1.2

¹ p_{1-2} — достовірність відмінностей між групою контролю та основною групою;
 p_{1-3} — достовірність відмінностей між групою контролю та групою порівняння;
 p_{2-3} — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння.

Кількість пацієнтів та ступенем та стадією ГХ, абс., %

Ступінь ГХ \ Стадія ГХ	I ступінь	II ступінь	p ₁	p ₂	Всього
I стадія	6 (12,2%)	10 (20,4%)	0,052	0,237	16 (32,7%)
II стадія	8 (16,3%)	25 (51,0%)	< 0,001	0,001	33 (67,3%)
Всього	14 (28,6%)	35 (71,4%) ^b	< 0,001	< 0,001	49 (100,0%)

Примітка:

p₁ — достовірність відмінностей пацієнтів основної групи за ступенем ГХ;

p₂ — достовірність відмінностей пацієнтів основної групи за стадією ГХ.

Кількість досліджуваних осіб основної групи, які мали 1 ступінь артеріальної гіпертензії, склала 14 (28,6%), 2 ступінь – 35 (71,4%) ($p < 0,001$, $\chi^2 = 100,00$). У тому числі 1 стадію артеріальної гіпертензії мали 16 осіб (32,7%), 2 стадію – 33 (67,3%) відповідно ($p < 0,001$, $\chi^2 = 100,00$). Дві третини пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ мали 2 ступінь та 2 стадію ГХ (табл. 2.2.2).

Медіанні показники артеріального тиску осіб, залучених до дослідження, наведені у рис 2.2.2.

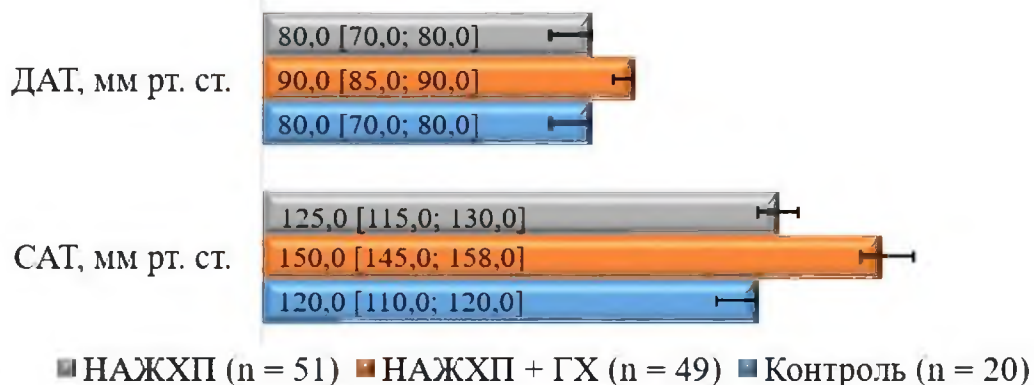


Рисунок 2.2.2. Показники артеріального тиску в обстежених групах пацієнтів, Me [LQ; UQ]

Показники артеріального тиску у обстежених пацієнтів, Ме [LQ; UQ]

Показник	Контроль (n = 20)	НАЖХП + ГХ (n = 49)	НАЖХП (n = 51)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
САТ, мм рт. ст.	120,0 [110,0; 120,0]	150,0 [145,0; 158,0]	125,0 [115,0; 130,0]	< 0,001	0,012	< 0,001
ДАТ, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 80,0]	90,0 [85,0; 90,0]	80,0 [70,0; 80,0]	< 0,001	0,918	< 0,001

Примітка:

- p₁₋₂ — достовірність відмінностей між групою контролю та основною групою;
p₁₋₃ — достовірність відмінностей між групою контролю та групою порівняння;
p₂₋₃ — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння.

Закономірно вищим були медіанні показники САТ та ДАТ у пацієнтів з супутнім перебігом НАЖХП та ГХ. Медіана САТ у пацієнтів з НАЖХП достовірно переважала над пацієнтами групи контролю (p = 0,012), проте медіанні рівні ДАТ в зазначених групах були однаковими (p = 0,918) (рис 2.2.3).

Діагноз НАЖХП в стадії стеатозу та НАСГ встановлювався на попередніх етапах дослідження з урахуванням рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO): EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines, 2016 [26] та вітчизняних рекомендацій МОЗ України від 2014 року [27] й Української гастроентерологічної асоціації, 2014. [28].

Діагноз ГХ встановлювався на попередніх етапах дослідження згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертонії (European Society of Hypertension, ESH): ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, 2018 [82], Міжнародного товариства з гіпертонії

(International Society of Hypertension, ISH, 2020) [83] та вітчизняних рекомендацій МОЗ України, 2012 [81] й Асоціації кардіологів України, 2017 [80].

На умовах підписання відповідної інформованої згоди основну групу та групу порівняння було сформовано за умови відповідності до критеріїв включення та виключення.

Критерії включення в основну групу:

1. Повноліття на момент дослідження (досягнення 18 років).
2. Наявність НАЖХП зі стеатозом печінки або із неалкогольним стеатогепатитом.
3. Наявність ГХ I-II стадії та I-II ступеню.
4. Нормальна або підвищена маса тіла згідно вимірювання ІМТ.
5. Згода на участь у дослідженні, власноручний підпис в інформованій згоді й дотримання всіх приписів.

Критерії виключення з основної групи:

1. Неповноліття на момент дослідження (не досягнення 18 років).
2. Відсутність НАЖХП.
3. Відсутність ГХ.
4. НАЖХП із цирозом печінки чи гепатоцелюлярною карциномою.
5. Інші дифузні та вогнищеві захворювання печінки (алкогольна хвороба печінки, вірусні гепатити, цироз печінки тощо).
6. ГХ III стадії, 3 ступеня.
7. Хронічна ІХС або гостра ІХС протягом року перед дослідженням.
8. Ожиріння I-III стадії.
9. ЦД та інша ендокринна патологія (зокрема в стадії декомпенсації).
10. Алергічні реакції на препарати Sel.
11. Системні захворювання сполучної тканини.
12. Симптоматична АГ.
13. Гострі та хронічні запальні захворювання внутрішніх органів.
14. Важка декомпенсована соматична патологія.
15. Психіатричні та онкологічні захворювання.

16. Гострий серцево-судинний розлад.
17. Тиреотоксичний криз.
18. Незадовільний фізичний стан.
19. Вагітність та грудне вигодування.
20. Хронічний алкоголізм.
21. Незгода на участь у дослідженні, відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх приписів.

Критерії включення в групу порівняння:

1. Повноліття на момент дослідження (досягнення 18 років).
2. Наявність НАЖХП зі стеатозом печінки або із неалкогольним стеатогепатитом
3. Нормальна або підвищена маса тіла згідно вимірювання ІМТ.
4. Згода на участь у дослідженні, власноручний підпис в інформованій згоді й дотримання всіх приписів.

Критерії виключення з групи порівняння:

1. Неповноліття на момент дослідження (не досягнення 18 років).
2. Відсутність НАЖХП.
3. НАЖХП із цирозом печінки чи гепатоцеллюлярною карциномою.
4. Наявність гіпертонічної хвороби будь-якої стадії та ступеню.
5. Інші дифузні та вогнищеві захворювання печінки (алкогольна хвороба печінки, вірусні гепатити, цироз печінки тощо).
6. Хронічна ІХС або гостра ІХС протягом року перед дослідженням.
7. Ожиріння I-III стадії.
8. ЦД та інша ендокринна патологія (зокрема в стадії декомпенсації).
9. Алергічні реакції на препарати Sel.
10. Системні захворювання сполучної тканини.
11. Гострі та хронічні запальні захворювання внутрішніх органів.
12. Важка декомпенсована соматична патологія.
13. Психіатричні та онкологічні захворювання.
14. Незадовільний фізичний стан.

15.Вагітність та грудне вигодування.

16.Хронічний алкоголізм.

17.Незгода на участь у дослідженні, відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх приписів.

Критерії включення в групу контролю:

1. Повноліття на момент дослідження (досягнення 18 років).
2. Задовільний фізичний, психоемоційний та фізіологічний стан.
3. Згода на участь у дослідженні, власноручний підпис в інформованій згоді й дотримання всіх приписів.

Критеріями виключення з групи контролю:

1. Неповноліття на момент дослідження (не досягнення 18 років).
2. Незадовільний фізичний, психоемоційний та фізіологічний стан.
3. Вагітність та грудне вигодування.
4. Незгода на участь у дослідженні, відмова від власноручного підпису в інформованій згоді й незгода на дотримання всіх приписів.

2.3 Методологічний апарат дослідження

У відповідності до поставленої мети та завдань дослідження і розробленим дизайном у процесі його проведення було застосовано низку загальнонаукових, валідних і загальноприйнятних методів та методик, взаємопов'язаних між собою та логічно і послідовно застосованих у ході виконання дисертаційної роботи: *системного підходу та аналізу, бібліосемантичний, проспективний та ретроспективний, епідеміологічний, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні, математичного моделювання, експериментальний та медико-статистичні.*

Методи *системного підходу та аналізу та бібліосемантичний* використано задля аналізу сучасних світових та вітчизняних результатів наукових досліджень і напрацьованих документів міжнародних товариств з тематики дослідження.

За допомогою *проспективного та ретроспективного, епідеміологічного та клініко-лабораторних і клініко-інструментальних* методів було визначено основні медико-епідеміологічні, клініко-лабораторні й клініко-інструментальні характеристики респондентів із НАЖХП на тлі ГХ і ізольованою НАЖХП. Також було ідентифіковано основні прогностичні фактори ризику щодо виникнення та розвитку НАЖХП як на тлі ГХ, так і з ізольованим перебігом і вивчено тактику ведення пацієнтів з НАЖХП на тлі ГХ.

Методи *математичного моделювання, експериментальний та медико-статистичні* були застосовані задля розробки алгоритму прогнозування перебігу НАЖХП на тлі ГХ та встановлення діагностичних маркерів прогресування фіброзу печінки на тлі дефіциту Sel у таких хворих на основі оцінки медико-епідеміологічних, клініко-лабораторних та клініко-інструментальних показників та лікувальних заходів й визначити критерії достовірності отриманих результатів дослідження порівнюваних груп обстежених та критерії відповідності цих результатів світовим сучасним вимогам щодо клініко-експериментальних досліджень.

2.3.1 Медико-епідеміологічні, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні методи дослідження

В усіх обстежених респондентів було отримано повну інформацію щодо їх медико-епідеміологічних характеристик, клініко-лабораторних та клініко-інструментальних проявів НАЖХП із ГХ та без неї, що дозволило провести необхідний повний аналіз згідно з поставленою метою та завданнями нашого дослідження.

Усім обстеженим респондентам було визначено їх медико-анамнестичні характеристики за допомогою ретельного опитування та вивчення даних із їх медичної документації (з'ясування скарг, анамнезу хвороби, медико-епідеміологічних особливостей життя та праці, можливого споживання алкоголю за допомогою опитувальника AUDIT тощо) та проведено *об'єктивне*

(фізикальне – огляд, пальпація, перкусія, аускультация, вимірювання АТ та антропометричних показників (маса тіла, ІМТ, індекс жирової печінки тощо)) й клініко-лабораторне та клініко-інструментальне обстеження. Отримані в результаті цього дані було внесено до спеціально розробленої тематичної карти з формуванням необхідної для дослідження комп'ютерної бази даних дослідження.

Для визначення схильності до зловживання алкоголем пацієнтам було запропоновано відповісти на питання тесту AUDIT. Отримані результати тесту трактували згідно шкали ВООЗ: 1-7 бали – низький ризик зловживання алкоголю, 8-14 балів – небезпечне/шкідливе вживання алкоголю, >15 балів – ймовірність алкогольної залежності [205].

Для оцінки тривалості та стажу тютюнопаління визначався показник «пачко/років» згідно формули:

$$\text{Кількість, пачко/років} = \frac{\text{Кількість сигарет, що викурено на день (шт)} \times \text{Стаж куріння (роки)}}{20} \quad (2.1.1)$$

Зріст пацієнтів визначали у положенні стоячи за допомогою вертикального зростоміра (діапазон вимірювання – 0-210 см, погрішність $\pm 1\%$), вимірювання маси тіла проводили на медичних важільних вагах РП-150 (діапазон вимірювання – 1-150 кг, погрішність – $\pm 1\%$) вранці, натще, з попереднім зняттям верхнього одягу та взуття.

Визначення індексу маси тіла (ІМТ, кг/м²) проводили за формулою Кетле – знаходили співвідношення значення маси тіла (в кілограмах) до зведеного в квадрат показника зросту (в метрах). Результати оцінювали відповідно до класифікації ВООЗ: результати ІМТ в діапазоні 18,5-24,9 вважали нормальними, а ІМТ в межах 25,0-29,9 – показником надлишкової маси тіла.

Визначення окружностей талії (ОТ) проводили за допомогою сантиметрової стрічки (діапазон вимірювання – 1-200 см, погрішність вимірювання – $\pm 1\%$). Згідно рекомендацій ВООЗ ОТ ≥ 94 см для чоловіків та ≥ 80

см для жінок вважали маркерами підвищеного ризику, а показники ОТ ≥ 102 см для чоловіків та ≥ 88 см для жінок – ознаками абдомінального ожиріння

Офісний САТ та ДАТ визначали аускультативним методом Короткова за допомогою тонометра BP AG1-40 (Microlife AG, Switzerland) у спокої тричі з інтервалом 1-2 хвилини та розраховували середні арифметичні значення.

Так, клініко-лабораторне обстеження передбачало визначення наступних показників:

Загальноклінічні: клінічний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити, швидкість осідання еритроцитів, еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити, моноцити).

Забір біологічного матеріалу для визначення рівнів специфічних біомаркерів проводили однократно до лікування та повторно після отриманого лікування. Процедура співпадала у часі із забором крові для інших лабораторних досліджень для зменшення травматизації. Венозну кров для дослідження у пацієнтів брали зранку натще. Для венепункції використовували одну з поверхневих вен ліктьової ямки: проміжну вену ліктя (v. intermedia cubiti), проміжну головну вену (v. intermedia cephalica), проміжну основну вену (v. intermedia basilica) або головну вену (v. cephalica) в залежності від анатомічної будови судин пацієнтів. Забір крові кваліфікований персонал проводив з дотриманням правил асептики та антисептики у вакуумну систему з попереднім додаванням блокатору реакції згорання крові (ЕДТА – етилендіамінуцтової кислоти) у кількості 5 мл. Зібрану кров центрифугували протягом 10 хвилин на швидкості 2000-3000 обертів за хвилину. Отриману плазму у кількості 3 мл відбирали у пластикові мікроцентрифужні пробірки Eppendorf, зберігання зразків відбувалось у морозильній камері при температурі -20° C, транспортування матеріалів до лабораторії проводили протягом 60 хвилин у термобоксах із забезпеченням температурного ланцюга.

Клінічний аналіз крові проводився з використанням оптичного методу та за допомогою поточної цитофлуориметрії з використанням лазерних напівпровідників та гідродинамічного фокусування. Лейкоцитарна формула

визначалась мікроскопічно з використанням камери Горяєва.

Біохімічне дослідження крові: визначення параметрів функціональної активності печінки (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП, загальний білірубін та його фракції), показників вуглеводного обміну (глюкоза венозної крові натщесерце) та ліпідного профілю (ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, КА).

Визначення рівнів АЛТ, АСТ білірубіну загального та фракційно проводили за стандартною методикою (кінетичним методом). ГГТП вимірювали ферментативно-колориметричним методом, ЛФ – колориметричним методом. Рівні загального білку та альбуміну вимірювали також за допомогою колориметричного методу.

Індекс де Рітіса обчислювався за стандартною формулою відношення показників АСТ до АЛТ.

Рівні ЗХ, ТАГ та ХС ХЛПДНЩ визначали за допомогою ферментативно-колориметричного методу, рівні ХС ХЛПВЩ визначали із осадженням форфорновольфрамисловою кислотою у присутності іонів Mg^{2+} .

Рівні ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Friedewald W.T. (1972):

$$ХС\ ЛПНЩ = \text{Загальний холестерин} - (ХС\ ЛПВЩ + ХС\ ЛПДНЩ). \quad (2.1.2)$$

Розрахунок КА проводили за стандартною формулою Клімова А.М. (1982):

$$КА = \frac{ЗХ - ХС\ ЛПВЩ}{ХС\ ЛПВЩ} \quad (2.1.3)$$

Імунофлуоресцентний аналіз (визначення рівнів ІЛ-8 та ІЛ-10, Sel та Sel P у плазмі крові за допомогою відповідних реактивів (відповідно Human IL-8 ELISA Kit (ElabScience, США), Human IL-10 ELISA Kit (ElabScience, США), Human Selenium ELISA Kit (ElabScience, США) та Human SEPP1 (Selenoprotein P) ELISA Kit (Elabscience, США)).

Перелік *клініко-інструментальних* досліджень включав у себе вимірювання АТ та антропометричних показників (маса тіла, розрахунок ІМТ та

індексу жирової печінки), а також проведення ЕКГ в стандартних відведеннях, УЗД органів черевної порожнини.

Вимірювання АТ виконувалося за існуючими практичними рекомендаціями за методом Короткова за допомогою тонометра Microlife BP AG1–20 (Швейцарія) тричі на кожній руці з двохвилинним інтервалом перед кожним вимірюванням.

Вимірювання антропометричних показників проводили згідно існуючих практичних рекомендацій загальноприйнятними методиками.

ІМТ розраховували за стандартною методикою А. Кетле (1835): (ІМТ = маса тіла, кг/зріст, м²) та оцінювали згідно із рекомендаціями ВООЗ: показники 18,5–24,5 кг/м² оцінювали як нормальні; 24,6–29,9 кг/м² — підвищена маса тіла; 30,0–34,9 кг/м² — ожиріння I-го ступеня; 35,0–39,9 кг/м² та більше 40,0 кг/м² — відповідно, ожиріння II-го та III-го ступенів.

Індекс жирової печінки (індекс ожиріння печінки — Fatty Liver Index, FLI). Розрахунок даного індексу проводився згідно з рекомендаціями Bedogni et al. (2006) [14] на основі рівнів ТГ, гама-глутамілтранспептидази (ГГТП) сироватки крові, ІМТ та обводу талії за формулою:

$$FLI = \frac{(e^{0,953 \cdot \log(TG) + 0,139 \cdot IMT + 0,718 \cdot \log(GGT) + 0,053 \cdot \text{обвід талії} - 15,745})}{(1 + e^{0,953 \cdot \log(TG) + 0,139 \cdot IMT + 0,718 \cdot \log(GGT) + 0,053 \cdot \text{обвід талії} - 15,745})} * 100 \quad (2.1.4)$$

Інтерпретація отриманих результатів проводилася за наступною шкалою: FLI від 0 до 30 – повна відсутність можливого стеатозу, 30–60 – невизначений (ймовірний, проте недостовірний) результат, FLI більше 60 – про висока ймовірність можливого стеатозу.

Для прогнозування ризику розвитку фіброзу використовували NAFLD Fibrosis Score (NFS Score) згідно формули [202]:

$$NFS \text{ Score} = (-1,675 + 0,037 \times \text{вік [роки]} + 0,094 \times \text{ІМТ [кг/м}^2\text{]} + 1,13 \times \text{порушення толерантності до глюкози/діабет (так = 1, ні = 0)} + 0,99 \times (\text{АСТ} \div \text{АЛТ}) - 0,013 \times \text{кількість тромбоцитів} (\times 10^9/\text{л}) - 0,66 \times \text{альбумін [г/дл]}. \quad (2.1.5)$$

Згідно інтерпретації референсних значень [202] визначали можливий розвиток пацієнтів із НАЖХП:

Значення індексу $< -1,455$ вказує на відсутність значного фіброзу;
значення індексу від $-1,455$ до $0,675$ розцінюється як невизначений результат;

значення індексу $> 0,675$ свідчить про високий ризик фіброзу.

Для визначення стадії фіброзу печінки оцінювали індекси FIB-4 (Fibrosis-4). Значення шкали FIB-4 розраховували за стандартною формулою з урахуванням значень АЛТ, АСТ та віку пацієнтів:

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{вік пацієнта [роки]} \times \text{рівень АСТ [Од/л]}}{\text{рівень тромбоцитів } [\times 10^9 /\text{л}] \times \sqrt{\text{рівень АЛТ [Од/л]}}} \quad (2.1.6)$$

Отримані дані інтерпретували згідно референсних показників шкали Ishak:

0 - 2,0 бали – мінімальний фіброз;

3,0 - 4,0 бали – помірний фіброз;

5,0 - 6,0 балів – тяжкий фіброз/цироз [209].

Також для розрахунку ризику ймовірного розвитку фіброзу у пацієнтів, які брали участь у дослідженні, використовували розрахунок індексу APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index). Індекс APRI розраховували згідно наступної формули:

$$\text{APRI} = \frac{\text{АСТ / верхня межа нормального діапазону АСТ} \times 100}{\text{кількість тромбоцитів}} \quad (2.1.7)$$

Отримані дані аналізували наступним чином:

- показники $< 0,7$ – низька чутливість та специфічність розвитку фіброзу печінки;
- показники $0,7 - 1,0$ – помірна чутливість та специфічність розвитку значного фіброзу печінки;
- показники $> 1,0$ – значна чутливість та специфічність розвитку вираженого фіброзу печінки.

Реєстрацію ЕКГ проводили за допомогою 12-канального реєстратора зі швидкістю 50 мм/с на комп'ютерному електрокардіографі «Cardiolab 2000» ХАІ-МЕДИКА (Україна). Виконання дослідження проводили загальноприйнятним способом відповідно до стандартних вимог.

УЗД органів черевної порожнини проводили за допомогою апарату Samsung (Medison) SonoAce X8 загальноприйнятним способом відповідно до стандартних вимог. Для діагностики структурних змін печінки та вираженості стеатозу та стеатогепатиту використовували метод УЗД. Дослідження проводилось натще за загальноприйнятою методикою із застосуванням конвексних датчиків із частотою 5 та 7,5 МГц.

2.3.2 Медико-статистичні методи обробки отриманих результатів дослідження

Медико-статистичний розрахунок отриманих при проведенні дослідженні результатів проведено із застосуванням пакета прикладних програм був проведений за допомогою персонального комп'ютеру Intel® Pentium® 4 із використанням пакету прикладних програм: Microsoft Excel 2016, Statsoft Statistica 10.0 для Windows, IBM SPSS 25.0 для Windows.

Розподіл кількісних та якісних ознак було проведено візуально графічним методом і за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова та Ліліфорса (Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality) й Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's test of normality). При оцінці було виявлено значні відмінності від нормального характеру розподілу, тому в подальшому розрахунки було проведено із використанням непараметричних медико-статистичних методів.

Так, при характеристиці центральної тенденції та варіабельності ознаки кількісних (безперервних або інтервальних) ознак було визначено медіану (Me), значення нижнього (Lq) та верхнього (Uq) кватилів. Результат надавали у вигляді $Me [Lq; Uq]$.

Вірогідність відмінностей отриманих кількісних ознак в двох

взаємозалежних групах визначали з використанням U-тесту Мана-Уїтні (Mann-Whitney U-test), а у взаємозалежних групах – за допомогою рангового тесту зв'язаних пар Вілкоксона (Wilcoxon matched-pairs signed-ranks T-test).

Якісні (біноміальні, порядкові, номінальні та інші) отримані характеристики представляли в абсолютних та відносних (процентних) величинах. Результат надавали у вигляді абс. (%). Порівняння груп за якісними характеристиками проводили з використанням чотирипільних чи довільних таблиць та тесту χ^2 Пірсона (Pearson's chi-squared test).

Взаємозв'язок між отриманими характеристиками було визначено за допомогою коефіцієнту рангової кореляції ρ Спірмена (Spearman rank correlation ρ). Якщо ρ знаходився у межах 0 до -1,0 кореляцію вважали зворотною; якщо від 0 до 1,0 – прямою. ρ -коефіцієнти від 0 до 0,3 (від 0 до -0,3) констатували наявність слабого зв'язку між досліджуваними ознаками; від 0,4 до 0,7 (від -0,4 до -0,7) — помірної сили та від 0,7 до 1,0 (від -0,7 до -1,0) — високої сили. Результат представляли у вигляді значення ρ -коефіцієнту та відповідного рівня достовірності p .

Асоціації отриманих показників із біноміальною залежною змінною визначали за допомогою логістичного регресійного аналізу із розрахунком коефіцієнтів β , стандартизованих коефіцієнтів β (відношення шансів; Odds Ratio та їх 95,0 % довірчих інтервалів; Confidence intervals).

Було сформовано лінійний компонент рівняння біноміальної регресії, який має вигляд:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n, \text{ де}$$

Y — кінцеве значення моделі;

β_0 — константа моделі (значення моделі без урахування предикторів);

β_{1-n} — вплив відповідних коефіцієнтів з 1-го до n -го;

x_{1-n} — значення відповідних коефіцієнтів з 1-го до n -го;

В регресійному аналізі використовувалися методи одночасного входу (Enter) та покрокового (Stepwise) виключення Вальда (Backward Wald) змінних в математичну модель для отримання найбільш вірогідних незалежних предикторів виникнення шуканої події. В першому випадку усі змінні, які тестували, були одночасно включені в модель для оцінки їх впливу на залежну змінну та вибору найбільш значимих показників. В другому випадку із закладеного переліку із моделі покроково виключалися змінні, які не впливали на залежну.

Для отриманих моделей було додатково розраховано показники чутливості (Sensitivity) та специфічності (Specificity) за допомогою ROC-аналізу (Receiver-Operator Curve Analysis) з розрахунком площі під кривою (Area Under Curve, AUC). Під чутливістю розуміли частку коректно ідентифікованих позитивних результатів, які були вірно визначені моделлю. Під специфічністю розуміли частку коректно ідентифікованих негативних результатів, які були вірно визначені моделлю. Чутливість розраховували як відношення істинно позитивних відповідей до суми істинно позитивних та псевдонегативних відповідей. Специфічність визначали як відношення істинно негативних до суми істинно негативних та псевдопозитивних відповідей. Результат надавали у відсотках.

Порогова величина рівня значимості в роботі була прийнята 0,05 ($p = 0,05$) з вказанням точного значення рівня достовірності «р» із трьома знаками після коми. Під «тенденцією» розуміли розраховане значення достовірності «р» на рівні $0,05 < p \leq 0,10$.

Для ведення банку даних та проведення вищезазначених розрахунків було використано наступне програмне забезпечення: ведення бази даних у пакеті програм Microsoft Excel 2013 (trial version) та статистичні розрахунки у пакеті програм IBM SPSS 25.0 (trial version) для Windows.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ

3.1 ПОКАЗНИКИ ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ ЗА ОСНОВНИМИ ГРУПАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1.1 Розподіл пацієнтів та показники об'єктивного обстеження.

Серед осіб основної групи стеатоз встановлено у 27 пацієнтів (55,1%), стеатогепатит – у 22 пацієнтів (44,9%). В групі порівняння стеатоз мали 30 пацієнтів (58,8%), стеатогепатит 21 пацієнт (41,2%), $\chi^2 = 0,141$, $p_{1-2} = 0,707$ (рис. 3.1.1).

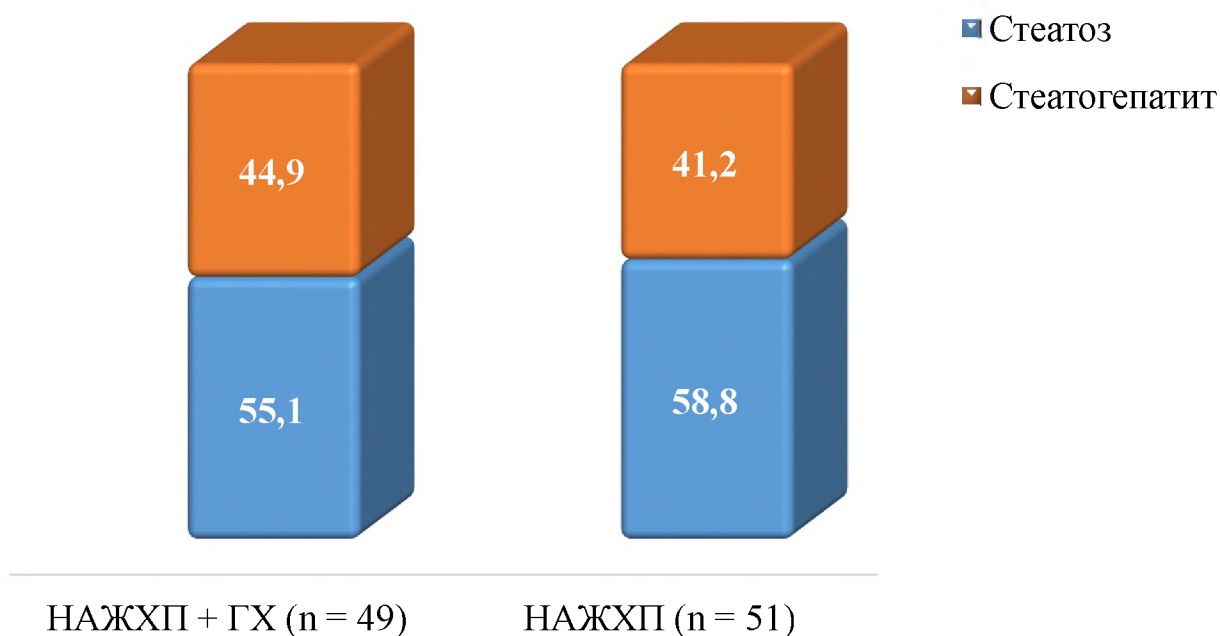


Рисунок 3.1.1. Розподіл за частотою стеатозу та стеатогепатиту досліджених груп, %

Аналіз антропометричних даних продемонстрував наступне.

Найвища маса тіла була у пацієнтів основної групи (рис. 3.1.2), що було достовірно вище відповідних значень групи контролю ($p_{1-2} = 0,003$)² та групи

² p_{1-2} — достовірність відмінностей між групою контролю та групою хворих з НАЖХП+ГХ;
 p_{1-3} — достовірність відмінностей між групою контролю та групою пацієнтів із ізольованою НАЖХП; p_{2-3} — достовірність відмінностей між групами хворих із НАЖХП+ГХ та ізольованою НАЖХП.

порівняння ($p_{2-3} = 0,004$). Зріст пацієнтів із ізольованою НАЖХП був медіанно найменшим, проте достовірно різнився лише порівняно з контролем ($p_{1-3} = 0,012$).

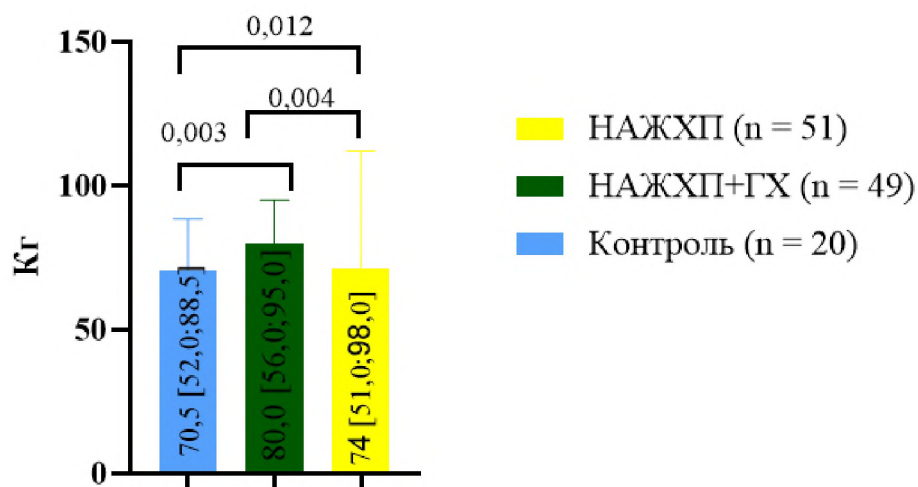


Рисунок 3.1.2 Показники маси тіла обстежених осіб, Me [LQ; UQ].

Медіані показники обхвату талії (ОТ) були найменшими у групі контролю – 84,0 [74,0;98,0] см ($p_{1-2} = 0,395$), а найбільшими в основній групі – 91,0 [78,0;106,0] см (рис. 3.1.3), проте ці значення виявились недостовірними ($p_{2-3} = 0,064$). В групі порівняння медіанний рівень обхвату талії був менший, ніж в групі порівняння, та більший за це значення в групі контролю – 89,0 [78,0;102,0] см, однак ці дані також виявились недостовірними ($p_{1-3} = 0,562$).

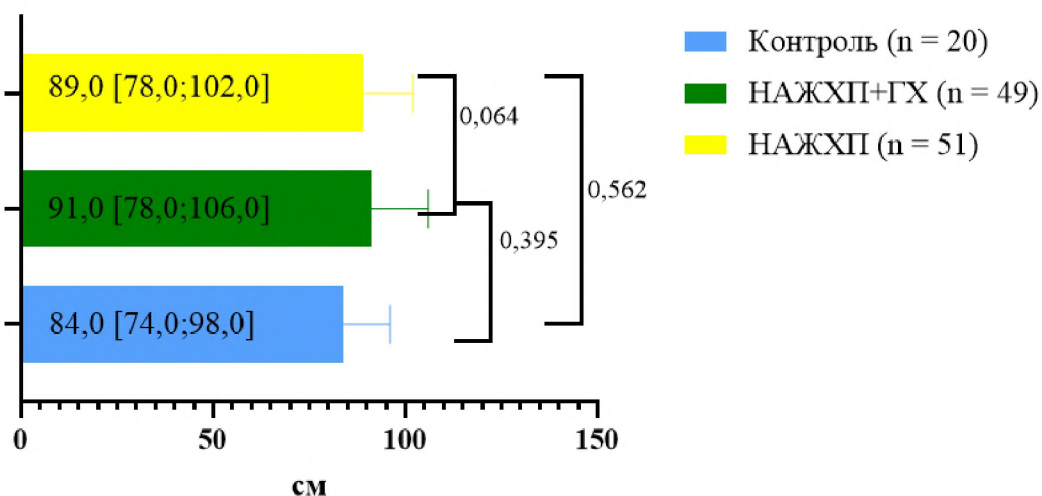


Рисунок 3.1.3 Показники обхвату талії обстежених осіб, Me [LQ; UQ].

При порівнянні медіанних показників обхвату талії пацієнтів основної групи та групи порівняння залежно від стадії НАЖХП (табл. 3.1.1) звертає на себе увагу достовірне підвищення цих показників у пацієнтів зі стеатозом (СТ) основної групи при порівнянні із показниками пацієнтів зі стеатозом групи порівняння ($p_3 = 0,026$). Найбільше медіанне значення ОТ визначалось як в підгрупі стеатозу, так і в підгрупі стеатогепатиту (СГ) у пацієнтів із коморбідними перебігом НАЖХП та ГХ – 91 [78;106] см та 91 [78;104] см відповідно, однак ці значення виявилися недостовірними ($p_1 = 0,490$; $p_4 = 0,728$).

Таблиця 3.1.1

Показники обхвату талії залежно від стадії НАЖХП, Me [LQ; UQ]

Показник	НАЖХП + ГХ (n = 49)			НАЖХП (n = 51)			p ₃	p ₄
	СТ (n = 27)	СГ (n = 22)	p ₁	СТ (n = 30)	СГ (n = 21)	p ₂		
ОТ, см	91 [78;106]	91 [78;104]	0,490	87 [76;104]	90 [74;101]	0,250	0,026	0,728

Примітка:

p₁ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту основної групи та групою порівняння;

p₂ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту групи порівняння;

p₃ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу основної групи та групи порівняння;

p₄ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатогепатиту основної групи та групи порівняння.

Медіанні показники зросту обстежених осіб продемонстрували достовірне збільшення показників в групі контролю, на відміну від групи порівняння – 171,5 [165,0; 175,0] см та 165,0 [162,0; 170,0] см відповідно ($p_{1-3} = 0,012$). Порівняння відповідних медіанних рівнів з основною групою не мало достовірної різниці (табл. 3.1.2).

Показники зросту обстежених осіб, Me [Lq; Uq]

Показник	Контроль (n = 20)	НАЖХП+ГХ (n = 49)	НАЖХП (n = 51)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Зріст, см	171,5 [165,0; 175,0]	167,0 [161,5; 172,0]	165,0 [162,0; 170,0]	0,061	0,012	0,374

Примітка:

p₁₋₂ — достовірність відмінностей між групою контролю та основною групою;
 p₁₋₃ — достовірність відмінностей між групою контролю та групою порівняння;
 p₂₋₃ — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння.

Медіанний ІМТ в усіх групах наведений у рис. 3.1.4.

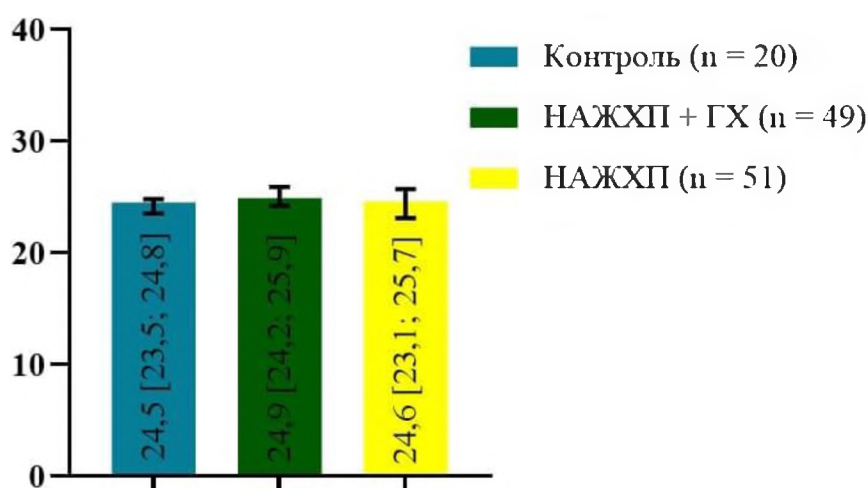


Рисунок 3.1.4 Порівняльна характеристика пацієнтів за ІМТ, Me [LQ; UQ].

Найменший показник ІМТ визначався в групі контролю (24,3 [21,9; 26,0] кг/м²) (p₁₋₃ = 0,004)³, а найбільше середнє значення отримано у

³p₁₋₂ — достовірність відмінностей між групою контролю та групою хворих з НАЖХП+ГХ;

p₁₋₃ — достовірність відмінностей між групою контролю та групою пацієнтів із ізольованою НАЖХП;

p₂₋₃ — достовірність відмінностей між групами хворих із НАЖХП+ГХ та ізольованою НАЖХП.

пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ (27,8 [26,6; 28,5] кг/м²) ($p_{1-2} < 0,001$). Слід додати, що пацієнти із ізольованим перебігом НАЖХП мали дещо менший медіанний ІМТ (27,3 [24,2; 28,3] кг/м²), ніж пацієнти з НАЖХП та ГХ, однак показники відрізнялися достовірно ($p_{2-3} = 0,031$).

Кількість осіб основної групи, які мали нормальну масу тіла за даними ІМТ (рис. 3.1.4), складала 25 (51,0 %), надлишок маси тіла — 24 (49,0 %) відповідно.

Серед пацієнтів групи порівняння нормальну масу тіла мали 29 пацієнтів (56,9 %), надлишок маси тіла — 22 пацієнти (43,1 %) ($p_{2-3} = 0,343$, $\chi^2 = 0,558$). В групі контролю нормальну масу тіла мали 13 осіб (65,0%), надлишок маси тіла — 7 осіб (35,0%) ($p_{1-2} = 0,343$).



Рисунок 3.1.5. Розподіл досліджуваних осіб за показниками ІМТ, %

Розподіл показників віку, статі та ІМТ згідно стадії НАЖХП наведені у табл. 3.1.3

Серед пацієнтів з НАЖХП+ГХ була співставна кількість чоловіків та жінок в залежності від наявності в них стеатозу або стеатогепатиту ($p = 0,910$). Подібна картина визначалася й в групі НАЖХП ($p = 0,708$).

За віковими характеристиками пацієнти в обох групах також були розподілені схоже. В основній групі та в групі порівняння серед пацієнтів як із наявним стеатогепатитом, так і зі стеатозом первалюючою часткою були пацієнти середнього віку, проте недостовірно ($p_1 = 0,740$, $p_2 = 0,908$ відповідно).

Розподіл пацієнтів за показниками статі, віку та ІМТ залежно від стадії НАЖХП, абс. (%)

Показник		НАЖХП+ГХ (n = 49)			НАЖХП (n = 51)		
		СТ (n = 27)	СГ (n = 22)	p ₁	СТ (n = 30)	СГ (n = 21)	p ₂
Стать	Жінки	18 (66,7)	15 (68,2)	0,910	17 (56,7)	13 (61,9)	0,708
	Чоловіки	9 (33,3)	7 (31,8)		13 (43,3)	8 (38,1)	
Вікова група	25–44 (молодий)	6 (22,2)	3 (13,6)	0,740	6 (20,0)	5 (23,8)	0,908
	45–60 (середній)	21(77,8)	18 (86,4)		24 (80,0)	16 (76,2)	
ІМТ, кг/см ²	нормальна	3 (11,1)	1 (4,5)	0,404	9 (30,0)	7 (33,3)	0,801
	підвищена	24 (88,9)	21 (95,5)		21 (70,0)	14 (66,7)	

Примітка:

p₁ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту основної групи та групою порівняння;

p₂ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту групи порівняння.

За показником ІМТ у пацієнтів зі стеатозом як основної групи, так і у групи порівняння превалював показник підвищеної маси тіла, проте ці результати також виявились недостовірними відносно один одного (p₁ = 0,404, p₂ = 0,801 відповідно).

У пацієнтів основної групи із стеатогепатитом частіше реєстрували ГХ 2 ступеню, а зі стеатозом — 1 ступінь ГХ (p = 0,007).

Медіанні рівні систолічного артеріального тиску (САТ) пацієнтів групи коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ були відповідно достовірно вищими ніж у пацієнтів інших груп дослідження – 150,0 [145,0; 158,0] мм рт.ст. (p₁₋₂ = < 0,001). Медіана САТ групи ізольованого перебігу НАЖХП була менша за показник основної групи, та дещо вища, ніж в групі контролю 125,0 [115,0; 130,0] мм рт.ст. (p₂₋₃ = 0,012. Медіанний рівень САТ групи контролю був найменший за показники основної групи та групи порівняння – 120,0 [110,0; 120,0] (p₁₋₃ =

< 0,001) відповідно. Подібна тенденція визначалася і щодо показників діастолічного артеріального тиску: в основній групі медіана ДАТ виявилася найвищою, ніж в інших групах – 90,0 [85,0; 90,0] мм рт. ст. ($p_{2-3} = < 0,001$); у групах порівняння та контролю відповідно 80,0 [70,0; 80,0] мм рт. ст. ($p_{1-3} = 0,918$) (рис 3.1.6).

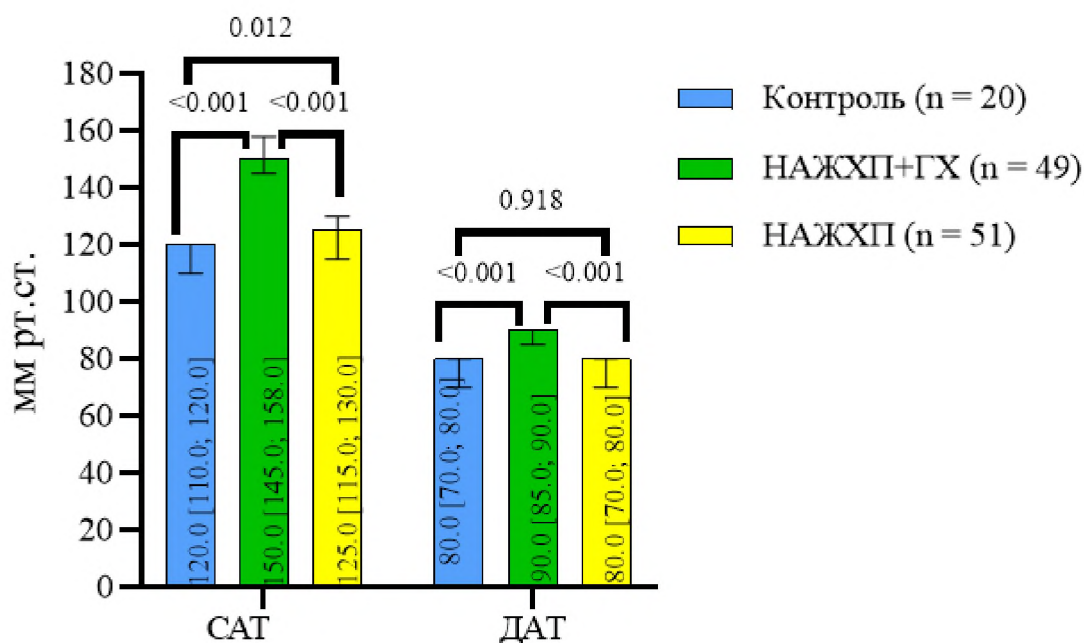


Рисунок 3.1.6. Медіанні рівні артеріального тиску, Me [LQ; UQ].

Аналіз показників артеріального тиску, ваги, зросту та ІМТ за ступенем ураження паренхіми печінки наведені у табл. 3.1.4

Вищі рівні САТ визначалися у пацієнтів зі стеатогепатитом у порівнянні із підгрупою пацієнтів зі стеатозом, однаково як в групі НАЖХП+ГХ ($p < 0,001$), так і в групі ізольованого перебігу НАЖХП ($p < 0,001$). Медіанні рівні ДАТ, у пацієнтів, які мали стеатогепатит або стеатоз печінки, достовірно не різнилися серед пацієнтів основної групи ($p = 0,220$) та групи порівняння ($p = 0,571$).

**Показники артеріального тиску, ваги, зросту та ІМТ пацієнтів
залежно від наявності стеатозу або стеатогепатиту, Me [Lq; Uq]**

Показник		Стеатоз (n = 57)	СГ (n = 43)	P
САТ, мм рт. ст.	Всього	130,0 [115,0; 145,0]	145,0 [130,0; 155,0]	0,001
	НАЖХП+ГХ	145,0 [140,0; 150,0]	155,0 [150,0; 160,0]	< 0,001
	НАЖХП	117,5 [110,0; 125,0]	130,0 [127,5; 135,0]	< 0,001
ДАТ, мм рт. ст.	Всього	80,0 [80,0; 90,0]	80,0 [75,0; 90,0]	0,875
	НАЖХП+ГХ	90,0 [85,0; 90,0]	90,0 [80,0; 90,0]	0,220
	НАЖХП	80,0 [70,0; 80,0]	80,0 [70,0; 80,0]	0,571
Вага, кг	Всього	76,0 [67,5; 80,0]	73,0 [68,0; 80,0]	0,190
	НАЖХП+ГХ	80,0 [72,0; 81,0]	76,5 [69,8; 82,3]	0,509
	НАЖХП	73,5 [67,0; 77,8]	69,0 [63,0; 76,5]	0,180
Зріст, см	Всього	167,0 [163,5; 173,0]	164,0 [160,0; 170,0]	0,043
	НАЖХП+ГХ	168,0 [161,0; 173,0]	166,0 [161,5; 171,0]	0,468
	НАЖХП	116,5 [163,8; 173,3]	163,0 [158,0; 167,0]	0,119
ІМТ, кг/м ²	Всього	27,4 [25,7; 28,5]	27,7 [25,6; 28,3]	0,920
	НАЖХП+ГХ	27,7 [27,0; 28,7]	27,9 [25,8; 28,2]	0,566
	НАЖХП	26,7 [24,7; 28,3]	27,3 [23,6; 28,5]	0,863

Примітка:

p₁ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту основної групи та групою порівняння;

p₂ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту групи порівняння.

Достовірної різниці між показниками ваги пацієнтів не було визначено. Зважаючи на те, що зріст у пацієнтів зі стеатозом загальної вибірки був вищим (p = 0,043), не було отримано достовірної різниці відносно ІМТ як за підгрупами стеатозу та стеатогепатиту, так і в залежності від основної патології.

3.1.2 Клініко-анамнестичні дані обстежених пацієнтів

Основні скарги пацієнтів на стан здоров'я, які реєструвалися при поступленні пацієнта до лікувального закладу, наведені у табл. 3.1.5.

Таблиця 3.1.5

Структура скарг у обстежених хворих, абс. (%)

Скарги	НАЖХП+ГХ (n = 49)	НАЖХП (n = 51)	p
Біль у правому підребер'ї	15 (30,6)	21 (41,2)	0,020
Біль в епігастрії	14 (28,6)	13 (25,5)	0,604
Біль у лівому підребер'ї.	18 (36,7)	18 (35,3)	0,998
Відчуття важкості та розпирання в животі	10 (20,4)	14 (27,5)	0,020
Зниження апетиту	24 (48,9)	29 (56,9)	0,190
Нудота	24 (48,9)	18 (35,3)	0,046
Блювота	9 (18,4)	11 (21,6)	0,165
Здуття живота	16 (32,7)	25 (49,1)	0,002
Нерегулярні випорожнення	21 (42,9)	17 (33,3)	0,142
Головний біль	25 (51,0)	16 (31,4)	0,002
Швидка стомлюваність	27 (55,1)	29 (56,9)	0,621
Порушення сну	12 (24,5)	19 (37,3)	0,002

Примітка:

p — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння

У пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП достовірно переважали суб'єктивні відчуття болю у правому підребер'ї – у 21 пацієнта з 51 (41,2%) (p = 0,02), відчуття важкості та розпирання в животі – у 14 пацієнтів (27,5%) (p = 0,02), здуття живота – у 25 пацієнтів (49,1%) (p = 0,002) при порівнянні із даними пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ. Також група пацієнтів із

ізолюваним перебігом НАЖХП частіше скаржилася на порушення сну – 19 осіб (37,3%) ($p = 0,002$), на відміну від пацієнтів основної групи. В свою чергу, пацієнти із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ достовірно частіше мали скарги на головний біль – більше половини від кількості пацієнтів основної групи – 25 пацієнтів (51,0 %) ($p = 0,002$), а також мали частіше відчуття нудоти – 24 пацієнтів (48,9%) ($p = 0,046$) при порівнянні із групою ізолюваного перебігу НАЖХП.

Основні скарги пацієнтів на стан здоров'я, які реєструвалися при поступленні пацієнта до лікувального закладу, залежно від наявності у пацієнта стеатозу печінки або стеатогепатиту, наведені у табл. 3.1.6

Таблиця 3.1.6

Структура скарг пацієнтів основної групи та групи порівняння за ступенем ураження паренхіми печінки, абс. (%)

Показник	НАЖХП+ГХ (n = 49)			НАЖХП (n = 51)		
	СТ (n = 27)	СГ (n = 22)	p ₁	СТ (n = 30)	СГ (n = 21)	p ₂
<i>Біль у правому підребер'ї</i>	9 (18,4)	6 (12,2)	0,012	13 (25,5)	8 (15,7)	0,047
<i>Біль в епігастрії</i>	8 (16,3)	6 (12,2)	0,123	10 (19,6)	3 (5,8)	<0,001
<i>Біль у лівому підребер'ї.</i>	11 (22,4)	7 (14,3)	0,027	8 (15,7)	10 (19,6)	0,014
<i>Відчуття важкості та розпирання в животі</i>	6 (12,3)	4 (8,1)	0,285	7 (13,7)	7 (13,7)	<0,001
<i>Зниження апетиту</i>	13 (26,5)	11 (22,4)	0,003	20 (39,2)	9 (17,6)	0,163
<i>Нудота</i>	14 (28,6)	10 (20,4)	0,283	12 (23,5)	6 (11,7)	<0,001

<i>Блювота</i>	5 (10,2)	4 (8,1)	<0,001	9 (17,6)	2 (3,9)	<0,001
<i>Здуття живота</i>	9 (18,4)	7 (14,3)	<0,001	16 (31,4)	9 (17,6)	0,083
<i>Нерегулярні випорожнення</i>	11 (22,4)	10 (20,4)	0,027	8 (15,7)	9 (17,6)	0,462
<i>Головний біль</i>	15 (30,6)	10 (20,4)	0,032	11 (21,6)	5 (9,8)	<0,001
<i>Швидка стомлюваність</i>	16 (32,7)	11 (22,4)	0,123	20 (39,2)	9 (17,6)	0,163
<i>Порушення сну</i>	9 (18,4)	3 (6,1)	0,465	10 (19,6)	9 (17,6)	<0,001

Примітка:

p_1 — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту основної групи та групою порівняння;

p_2 — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту групи порівняння.

В основній групі у пацієнтів зі стеатозом на відміну від пацієнтів зі стеатогепатитом, достовірно частіше траплялись скарги на біль у правому ($p_1=0,012$) та лівому підребер'ях ($p_1=0,027$), зниження апетиту ($p_1=0,003$), блювоту ($p_1<0,001$), здуття живота ($p_1<0,001$), нерегулярні випорожнення ($p_1=0,027$) та головний біль ($p_1=0,032$). Пацієнтів групи порівняння зі стеатозом також достовірно частіше мали скарги на біль у правому підребер'ї ($p_2=0,047$) та епігастрії ($p_2<0,001$), нудоту ($p_2<0,001$) та блювоту ($p_2<0,001$), головний біль ($p_2<0,001$) та порушення сну ($p_2<0,001$), на відміну від пацієнтів основної групи зі стеатогепатитом. Подібні суб'єктивні відчуття у пацієнтів зі стеатозом обох груп дослідження можуть бути пов'язані із активацією ліпідної інфільтрації паренхіми печінки та змін у протизапальному гомеостазі, що має вплив на основний обмін, вивільнення вільнокислих радикалів у кров та провокуванні оксидативного дисбалансу гепатоцитів, тоді як в стадії стеатогепатиту

починається поступова адаптація гомеостазу до стану хронічного запалення паренхіми печінки

Аналіз даних анамнезу продемонстрував досить цікаві результати (табл. 3.1.7, табл. 3.1.8).

Таблиця 3.1.7

**Дані анамнезу пацієнтів основної групи та групи порівняння,
Me [LQ; UQ], абс., %**

Показник	НАЖХП+ГХ (n = 49)	НАЖХП (n = 51)	p
<i>Тривалість НАЖХП, встановлена клінічно, роки</i>	8 [1;22]	5 [1;18]	0,561
<i>Тривалість ГХ, встановлена клінічно, роки</i>	8 [1;31]	-	<0,001
<i>Кількість пацієнтів з обтяженою спадковістю по ГХ</i>	16 (32,7)	24 (47,1)	0,005
<i>Кількість пацієнтів, які палять</i>	4 (8,2)	9 (17,6)	0,198
<i>Тривалість тютюнопаління, пачко-років</i>	20 [29,5;10,0]	14 [14,0;19,5]	0,944

Примітка:

p — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння.

При детальному опитуванні щодо анамнестичних даних тривалості НАЖХП та ГХ, а також щодо деталей сімейного анамнезу, встановлено достовірне (p = 0,005) переважання кількості пацієнтів групи порівняння, які мають в сімейному анамнезі випадки гіпертонічної хвороби у батьків – 24 пацієнти (47,1%), тоді як в основній групі таких пацієнтів було менше – 16 осіб (32,7%). Щодо прихильності до шкідливих звичок, було встановлено, що в основній групі про наявність тютюнопаління вказало 4 осіб (8,2%), тоді як в групі порівняння 9 осіб (17,6%), але цей показник був недостовірним (p = 0,198).

Недостовірним ($p = 0,944$) виявився показник більшої тривалості тютюнопаління серед осіб основної групи – 20 пачко-років, на відміну від 14 пачко-років в групі порівняння.

Таблиця 3.1.8

Дані анамнезу пацієнтів основної групи та групи порівняння за підгрупами стеатозу та стеатогепатиту, Me [LQ; UQ], абс., %

Показник	НАЖХП+ГХ (n = 49)			НАЖХП (n = 51)		
	СТ (n = 27)	СГ (n = 22)	p ₁	СГ (n = 30)	СТ (n = 21)	p ₂
Тривалість НАЖХП, встановлена клінічно, роки	5 [1;18]	8 [2;22]	0,881	8 [1;18]	5 [1;15]	0,555
Тривалість ГХ, встановлена клінічно, роки	8 [0;31]	8 [0;25]	0,960	-	-	
Кількість пацієнтів з обтяженою спадковістю по ГХ	9 (18,3)	7 (14,2)	0,243	16 (31,3)	8 (15,7)	0,988
Кількість пацієнтів, які палять	2 (4,0)	2 (4,0)	0,988	7 (13,7)	2 (3,9)	0,911
Тривалість тютюнопаління, пачко-років	32 [27;32]	15 [10;20]	0,456	14 [4;25]	19 [11;28]	0,763

Примітка:

p₁ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту основної групи та групою порівняння;

p₂ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту групи порівняння.

При додатковому аналізі за підгрупами встановлено, що у пацієнтів основної групи зі стеатогепатитом медіанна тривалість НАЖХП більше, ніж у пацієнтів зі стеатозом, відповідно 8 років та 6 років, проте цей показник був недостовірним ($p = 0,881$). Також отримано недостовірний результат щодо більшої тривалості НАЖХП у пацієнтів зі стеатозом – 8 років, при порівнянні із тривалістю НАЖХП у пацієнтів зі стеатогепатитом – 5 років в групі порівняння ($p = 0,555$). Відмінності між показниками кількості пацієнтів із обтяженим сімейним анамнезом щодо наявності ГХ, кількості пацієнтів, що палять, а також тривалість тютюнопаління згідно стадії НАЖХП виявилися також недостовірними (табл. 3.1.8).

Щодо клінічних ознак об'єктивного обстеження осіб дослідження отримані наступні результати (табл. 3.1.9).

Таблиця 3.1.9

Клінічні ознаки об'єктивного обстеження пацієнтів основної групи та групи порівняння, абс. %

Показник		НАЖХП + ГХ (n = 49)	НАЖХП (n = 51)	p
<i>Серцево-судинна система</i>				
<i>Ослабленні тони серця</i>		36 (73,5)	30 (58,8)	0,122
<i>Акцент II тону:</i>	<i>немає</i>	26 (53,1)	33 (64,7)	0,697
	<i>над аортою</i>	14 (28,6)	11 (21,6)	
	<i>над легеневою артерією</i>	8 (16,3)	6 (11,8)	
	<i>над верхівкою</i>	1 (2,0)	1 (2,0)	
<i>Набряки</i>	<i>немає</i>	35 (71,4)	38 (74,5)	0,107
	<i>пастозність кінцівок</i>	10 (20,4)	13 (25,5)	
	<i>набряки кінцівок</i>	4 (8,2)	0 (0,0)	

<i>Травна система</i>				
<i>Язик</i>	<i>сухий</i>	12 (24,5)	18 (35,3)	0,033
	<i>вологий</i>	37 (75,5)	33 (64,7)	
<i>Наліт на язичку</i>	<i>не обкладений</i>	7 (14,3)	0 (0,0)	0,016
	<i>у кореня</i>	39 (79,6)	49 (96,1)	
	<i>повністю</i>	3 (6,1)	2 (3,9)	
<i>Колір язичку</i>	<i>блідий</i>	4 (8,2)	0 (0,0)	0,037
	<i>рожевий</i>	45 (91,8)	51 (100,0)	
<i>Здутість живота</i>	<i>не здутий</i>	6 (12,3)	2 (3,9)	0,082
	<i>здутий</i>	43 (87,7)	49 (96,1)	
<i>Болючість живота</i>	<i>не болючий</i>	9 (18,4)	9 (17,6)	0,927
	<i>у правому підребер'ї</i>	17 (34,7)	16 (31,4)	
	<i>у епігастрії</i>	15 (30,6)	15 (29,4)	
	<i>у лівому підребер'ї</i>	8 (16,3)	11 (21,6)	
<i>Печінка</i>	<i>не виступає з-за дуги</i>	35 (71,4)	32 (62,7)	0,356
	<i>виступає з-за дуги</i>	14 (28,6)	19 (37,3)	
<i>Випорожнення</i>	<i>нормальні</i>	25 (51,0)	30 (58,8)	0,715
	<i>закріп</i>	19 (38,8)	16 (31,4)	
	<i>пронос</i>	5 (10,2)	5 (9,8)	
<i>Кратність випорожнень</i>	<i>менше 3 р/тиждень</i>	28 (57,1)	22 (43,1)	0,353
	<i>від 3 р/добу до 3 р/тиждень</i>	15 (30,6)	22 (43,1)	
	<i>більше 3 р/добу</i>	6 (12,2)	7 (13,7)	

Примітка:

p — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння.

Частота визначення ослаблення тонів серця в основних групах дослідження недостовірно ($p = 0,122$) переважала у пацієнтів основної групи. Не було визначено достовірної різниці відносно наявності локалізації акценту II

тону серця у пацієнтів основної та групи співставлення ($p = 0,697$). Подібна тенденція спостерігалася й відносно наявності та локалізації набряків: частота випадків була однаковою ($p = 0,107$) в обох групах.

Варто зазначити, що у пацієнтів з ізольованим НАЖХП частіше реєстрували сухість язика ($p = 0,027$) та наявність обкладеності в області кореню язика ($p = 0,016$). Достовірно ($p = 0,049$) більше пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП мали здутий живіт: таких пацієнтів була майже чверть. Стосовно локалізації суб'єктивного відчуття болючості при пальпації органів черевної порожнини, групи достовірно не відрізнялися ($p = 0,927$). Подібна тенденція визначалася при аналізі частоти випадків визначення виступання краю печінки з-під правої реберної дуги печінки ($p = 0,356$), хоча показник був майже на 10,0 % вищий у пацієнтів із ізольованою НАЖХП. З однаковою частотою ($p = 0,715$) реєструвалися зміни характеру випорожнень (кратність випорожнення на добу та на тиждень) у пацієнтів основної та групи порівняння. Подібна тенденція спостерігалася й відносно зміни частоти випорожнень в обох групах ($p = 0,353$).

При аналізі клінічних ознак об'єктивного обстеження згідно розподілу пацієнтів основної групи та групи порівняння отримано на підгрупи за ступенем ураження паренхіми печінки отримано наступні результати (табл. 3.1.10).

Так, у пацієнтів з НАЖХП+ГХ ослаблення тонів серця частіше визначалося при стеатогепатиті ($p = 0,013$), тоді як у пацієнтів тільки із НАЖХП показники були однакові ($p = 0,708$).

У пацієнтів із НАЖХП+ГХ та стеатогепатитом була вдвічі вища частота акцентів серцевих тонів над аортою та нижча над ЛА ($p = 0,232$); подібна тенденція визначалася і відносно пацієнтів із ізольованою НАЖХП ($p = 0,439$).

У групі НАЖХП+ГХ частота та локалізація набряків була однаковою ($p = 0,686$), в той час як в групі ізольованою НАЖХП не було визначено набряків кінцівок, а частота пастозності кінцівок у пацієнтів зі стеатогепатитом була вдвічі вища, ніж зі стеатозом ($p = 0,084$).

**Симптоми обстежених пацієнтів основної та групи порівняння з
розподілом на стеатоз/стеатогепатит, абс. %**

Показник		НАЖХП + ГХ (n = 49)			НАЖХП (n = 51)		
		СТ (n = 27)	СГ (n = 22)	p ₁	СТ (n = 30)	СГ (n = 21)	p ₂
Серцево-судинна система							
Ослаблені тони серця		16 (59,3)	20 (90,9)	0,013	17 (56,7)	13 (61,9)	0,708
Акцент II тону	немає	15 (55,6)	11 (50,0)	0,232	21 (70,0)	12 (57,1)	0,439
	над аортою	5 (18,5)	9 (40,9)		5 (16,7)	6 (28,6)	
	над легеневою артерією	6 (22,2)	2 (9,1)		4 (13,3)	2 (9,5)	
	над верхівкою	1 (3,7)	0 (0,0)		0 (0,0)	1 (4,8)	
Набряки	немає	19 (70,4)	16 (72,7)	0,686	25 (83,3)	13 (61,9)	0,084
	пастозність кінцівок	5 (18,5)	5 (22,7)		5 (16,7)	8 (38,1)	
	набряки кінцівок	3 (11,1)	1 (4,5)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Травна система							
Язик	сухий	9 (33,3)	3 (13,6)	0,271	10 (33,3)	8 (38,1)	0,726
	вологий	18 (66,7)	19 (86,3)		20 (66,7)	13 (61,9)	
Наліт на язику	не обкладений	5 (18,5)	2 (9,1)	0,147	0 (0,0)	0 (0,0)	0,796
	у кореня	19 (70,4)	20 (90,9)		29 (96,7)	20 (95,2)	
	повністю	3 (11,1)	0 (0,0)		1 (3,3)	1 (4,8)	
Колір язику	блідий	3 (11,1)	1 (4,5)	0,404	0 (0,0)	0 (0,0)	—
	рожевий	24 (88,9)	21 (95,5)		30 (100,0)	21 (100,0)	
Здутість живота	не здутий	4 (14,8)	2 (9,1)	0,335	1 (3,4)	4 (18,2)	0,412
	здутий	23 (85,3)	20 (90,9)		29 (96,6)	18 (81,8)	

<i>Болю- чість живота</i>	<i>не болючий</i>	5 (18,5)	4 (18,2)	0,973	6 (20,0)	3 (14,3)	0,836
	<i>у правому підребер'ї</i>	9 (33,3)	8 (36,4)		8 (26,7)	8 (38,1)	
	<i>в епігастрії</i>	8 (29,6)	7 (31,8)		9 (30,0)	6 (28,6)	
	<i>у лівому підребер'ї</i>	5 (18,5)	3 (13,6)		7 (23,3)	4 (19,0)	
<i>Печінка</i>	<i>не виступає</i>	21 (77,8)	14 (63,6)	0,276	17 (56,7)	15 (71,4)	0,283
	<i>виступає з-за дуги</i>	6 (22,2)	8 (36,4)		13 (43,3)	6 (28,6)	
<i>Випорож- нення</i>	<i>нормальні</i>	14 (51,9)	11 (50,0)	0,423	18 (60,0)	12 (57,1)	0,081
	<i>закріп</i>	9 (33,3)	10 (45,5)		7 (23,3)	9 (42,9)	
	<i>пронос</i>	4 (14,8)	1 (4,5)		5 (16,7)	0 (0,0)	
<i>Кратніс- ть випорож- нень</i>	<i>менше 3 р/тиждень</i>	16 (59,3)	12 (54,5)	0,669	9 (30,0)	14 (61,9)	0,018
	<i>від 3 р/добу до 3 р/тиждень</i>	7 (25,9)	8 (36,4)		14 (46,7)	8 (38,1)	
	<i>більше 3 р/добу</i>	4 (14,8)	2 (9,1)		7 (23,3)	0 (0,0)	

Примітка:

p_1 — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту основної групи та групою порівняння;

p_2 — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту групи порівняння.

Серед пацієнтів з НАЖХП+ГХ пацієнти зі стеатозом частіше мали сухий язик, а зі стеатогепатитом — вологий ($p = 0,175$), тоді як в групі НАЖХП частота даних характеристик була однаковою ($p = 0,726$).

В основній групі та групі порівняння при огляді пацієнтів зі стеатозом частіше визначалась наявність здутості живота при порівнянні із даними огляду пацієнтів за стеатогепатитом ($p_1 = 0,550$, $p_2 = 0,965$ відповідно).

Не було визначено достовірної різниці за наявністю та локалізацією болючості живота в залежності від ступеню ураження печінки як в групі НАЖХП+ГХ ($p = 0,973$), так і в групі ізольованої НАЖХП ($p = 0,836$).

Пальпаторно частіше визначалося виступання краю печінки з-під краю правої реберної дуги у пацієнтів основної групи та стеатогепатитом ($p = 0,276$), а в групі порівняння — серед пацієнтів зі стеатозом ($p = 0,283$).

3.2. ОЦІНКА ЗАГАЛЬНО-КЛІНІЧНИХ ТА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ

Порівняльна характеристика медіанних показників клінічного аналізу крові наведена у табл. 3.2.1

У пацієнтів із ізольованою НАЖХП порівняно з контролем був вищий рівень лейкоцитів ($p = 0,002$), проте порівняно із групою коморбідного перебігу НАЖХП+ГХ показник мав лише тенденцію до достовірності ($p = 0,110$).

Рівні лімфоцитів достовірно не різнилися як між собою ($p = 0,401$), так і порівняно із контролем (основна група — $p = 0,723$ та групою порівняння — $p = 0,924$).

Медіанна кількість палічкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів була однаковою між усіма групами дослідження.

Рівні гемоглобіну у пацієнтів основної групи були нижчі за контрольну ($p = 0,102$) та групу порівняння ($p = 0,258$), проте достовірно не різнилися. Не було також отримано достовірної різниці між медіанними рівнями еритроцитів відносно досліджених груп.

Варто зазначити, що пацієнти групи контролю мали достовірно ($p < 0,001$) вищі медіанні рівні тромбоцитів за рівні основної групи та групи порівняння. При цьому, рівні тромбоцитів групи порівняння були достовірно ($p < 0,001$) вищими за рівні основної групи.

Показники клінічного аналізу крові, Me [Lq; Uq]

Показник	Контроль (n = 20)	НАЖХП+Г X (n = 49)	НАЖХП (n = 51)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,3 [4,7; 5,6]	5,3 [4,5; 7,7]	6,4 [5,2; 7,2]	0,420	0,002	0,110
Лімфоцити, %	29,0 [26,0; 31,0]	29,0 [25,0; 35,5]	29,0 [24,0; 33,0]	0,723	0,924	0,401
Палічко- ядерні, %	6,0 [6,0; 8,0]	6,0 [5,0; 7,5]	6,0 [5,0; 8,8]	0,473	0,934	0,534
Сегменто- ядерні, %	62,5 [59,8; 66,3]	64,0 [57,0; 67,5]	63,0 [58,0; 69,0]	0,893	0,918	0,885
Гемоглобін, г/л	144,0 [136,8; 154,5]	138,0 [130,0; 145,0]	142,0 [129,0; 153,0]	0,102	0,486	0,258
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,3 [4,2; 4,5]	4,4 [4,1; 4,6]	4,5 [4,3; 4,6]	0,788	0,327	0,210
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	256,0 [249,3; 273,0]	202,0 [195,0; 206,5]	236,0 [230,0; 241,0]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ШОЕ, мм/год	10,5 [7,8; 13,3]	15,0 [7,0; 23,5]	10,0 [7,0; 15,0]	0,035	0,763	0,045

Примітка:

p₁₋₂ — достовірність відмінностей між групою контролю та основною групою;
p₁₋₃ — достовірність відмінностей між групою контролю та групою порівняння;
p₂₋₃ — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння.

Також варто додати, що медіана ШОЕ була найвищою у пацієнтів із НАЖХП та ГХ, і достовірно переважала відповідний медіанний показник як групи контролю (p = 0,035), так і групи порівняння (p = 0,045).

Подальший аналіз медіанних рівнів даних клінічного аналізу крові залежно від ступеня ураження печінки наведений у табл. 3.2.2.

Медіанні рівні клінічного аналізу крові залежно від ступеню ураження печінки, Me [Lq; Uq]

Показник		СТ (n = 57)	СТ (n = 43)	p
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	Всього	6,60 [4,95; 7,30]	5,70 [4,60; 6,80]	0,163
	НАЖХП+ГХ	5,70 [4,50; 8,30]	5,30 [4,40; 6,40]	0,371
	НАЖХП	6,65 [5,35; 7,05]	5,90 [4,85; 7,80]	0,509
Лімфоцити, %	Всього	29,0 [25,0; 34,5]	29,0 [25,0; 33,5]	0,956
	НАЖХП+ГХ	30,0 [26,0; 36,0]	28,0 [25,0; 35,0]	0,456
	НАЖХП	27,0 [24,0; 32,7]	30,0 [24,3; 33,3]	0,598
Палічко- ядерні, %	Всього	6,00 [5,00; 8,00]	6,00 [5,00; 8,00]	0,933
	НАЖХП+ГХ	7,00 [5,00; 8,00]	6,00 [5,00; 7,00]	0,146
	НАЖХП	6,00 [5,00; 8,00]	8,00 [4,55; 9,60]	0,286
Сегменто- ядерні, %	Всього	65,0 [58,0; 67,0]	64,0 [57,0; 69,0]	0,712
	НАЖХП+ГХ	63,0 [56,0; 67,0]	64,0 [58,4; 68,3]	0,710
	НАЖХП	65,0 [60,0; 67,3]	61,0 [56,0; 69,5]	0,358
Гемоглобін, г/л	Всього	139,0 [130,0; 145,0]	143,0 [129,0; 156,0]	0,205
	НАЖХП+ГХ	137,0 [132,0; 145,0]	139,5 [124,0; 150,0]	0,880
	НАЖХП	140,0 [126,0; 147,0]	150,0 [131,5; 159,0]	0,069
Еритроцити, 10 ¹² /л	Всього	4,47 [4,17; 4,60]	4,50 [4,20; 4,67]	0,577
	НАЖХП+ГХ	4,38 [4,10; 4,52]	4,42 [4,00; 4,73]	0,695
	НАЖХП	4,50 [4,26; 4,62]	4,50 [4,29; 4,64]	0,803
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	Всього	226,0 [202,0; 236,5]	216,0 [200,0; 236,0]	0,720
	НАЖХП+ГХ	202,0 [195,0; 207,0]	201,0 [194,8; 204,3]	0,770
	НАЖХП	235,5 [230,0; 240,3]	236,0 [231,0; 242,0]	0,833
ШОЕ, мм/год	Всього	14,0 [8,00; 20,0]	10,0 [7,00; 17,0]	0,138
	НАЖХП+ГХ	16,0 [9,0; 24,0]	11,5 [6,8; 23,3]	0,235
	НАЖХП	10,5 [8,0; 15,3]	10,0 [6,5; 14,0]	0,313

Примітка:

p — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту.

Медіанні рівні лейкоцитів були недостовірно ($p = 0,163$) вищі у пацієнтів зі стеатозом як в загальній вибірці, так й в групі НАЖХП+ГХ ($p = 0,371$) та НАЖХП ($p = 0,509$).

Рівні лімфоцитів достовірно не різнилися між дослідженими групами та в залежності від ступеню ураження печінки.

Також не було отримано достовірної різниці стосовно відмінностей між медіанними рівнями палічкоядерні та сегментоядерні нейтрофілів як за групами, так й у загальній вибірці в залежності від ступеню ураження печінки.

Тенденцію до достовірного переважання було отримано серед пацієнтів зі стеатогепатитом в групі НАЖХП ($p = 0,069$), в інших групах показники не відрізнялися.

Медіанні рівні еритроцитів та тромбоцитів статистично не були змінені за групами дослідження. Варто зазначити, що кількісно рівні ШОЕ були вищими у пацієнтів зі стеатозом як в загальній вибірці, так і залежно від основної патології, проте показники не продемонстрували достовірної різниці.

Результат оцінки біохімічних параметрів сироватки крові обстежених осіб наведений у табл. 3.2.3.

Медіанна концентрація глюкози в досліджених групах була в межах референсних норм та достовірно не різнилися. Рівні загального білку були однаковими, проте найвищі показники були в групі контролю. Найвищий медіанний вміст альбуміну зареєстровано у пацієнтів з НАЖХП та ГХ, проте між групами достовірної різниці не отримано.

Найбільше медіанне значення АЛТ визначалося у пацієнтів із супутнім перебігом НАЖХП та ГХ, і достовірно відрізнявся із даними групи контролю ($p < 0,001$) та групи порівняння ($p < 0,001$). Подібна тенденція спостерігалася й відносно рівнів АСТ: вони достовірно ($p < 0,001$) переважали в основній групі дослідження у порівнянні із іншими групами дослідження.

Індекс де Рітиса був найвищим у пацієнтів із НАЖХП та ГХ, показник достовірно переважав дані групи контролю ($p < 0,001$), проте був на однаковому рівні із групою ізольованого перебігу НАЖХП ($p = 0,167$).

Дані біохімічного аналізу крові за групами дослідження, Ме [Lq; Uq]

Показник	Контроль (n = 20)	НАЖХП+ГХ (n = 49)	НАЖХП (n = 51)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,7; 5,5]	4,8 [4,4; 5,1]	4,7 [4,3; 5,2]	0,127	0,189	0,937
Загальний білок, г/л	66,5 [62,8; 71,8]	63,0 [57,0; 69,0]	65,0 [59,0; 71,0]	0,087	0,169	0,745
Альбумін	41,5 [37,5; 44,5]	42,0 [37,5; 46,0]	39,0 [36,0; 43,0]	0,619	0,333	0,192
АЛТ, Од/л	25,5 [24,0; 30,8]	45,0 [43,0; 47,5]	36,0 [34,0; 39,0]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
АСТ, Од/л	23,0 [19,3; 26,0]	53,0 [51,0; 56,0]	41,0 [40,0; 45,0]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Індекс де Рітіса	0,87 [0,76; 1,0]	1,16 [1,11; 1,24]	1,14 [1,08; 1,21]	< 0,001	< 0,001	0,167
Білірубін загальний	12,9 [11,9; 17,8]	13,4 [12,0; 15,2]	13,2 [12,0; 16,6]	0,704	0,746	0,982
Білірубін прямий	4,1 [3,6; 5,5]	4,0 [3,2; 4,9]	4,1 [3,6; 5,2]	0,402	0,821	0,273
Білірубін непрямий	8,7 [6,8; 12,6]	9,3 [8,4; 11,4]	9,0 [7,8; 11,1]	0,403	0,587	0,462
ЛФ, Од/л	128,3 [102,4; 133,7]	285,7 [217,6; 321,1]	215,5 [183,2; 246,7]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ГГТП, Од/л	21,5 [13,5; 30,5]	96,2 [75,0; 109,0]	65,5 [51,5; 76,8]	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примітка:

p₁₋₂ — достовірність відмінностей між групою контролю та основною групою;
p₁₋₃ — достовірність відмінностей між групою контролю та групою порівняння;
p₂₋₃ — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння.

Медіанні рівні ЛФ були достовірно ($p < 0,001$) нижчі в групі контролю, ніж в основній групі та групі порівняння, при цьому показник медіанних рівнів ЛФ основної групи достовірно ($p < 0,001$) переважав відповідне значення групи ізольованого перебігу НАЖХП.

Подібна тенденція спостерігалася і відносно рівнів ГГТП: найнижчі медіанні рівні реєструвалися в групі контролю, а найвищий показник — в групі супутнього перебігу НАЖХП та ГХ.

Рівні загального, прямого та непрямого білірубину були однакові в усіх групах дослідження.

Дані аналізу біохімічних параметрів крові пацієнтів залежно від стадії наведені у табл. 3.2.4.

Загальні медіанні рівні глюкози (табл. 3.12) достовірно ($p = 0,009$) переважали у пацієнтів зі стеатогепатитом. При цьому достовірної різниці не було визначено у пацієнтів з НАЖХП+ГХ, але показники достовірно різнилися у пацієнтів з НАЖХП ($p = 0,006$).

Аналіз медіанної концентрації загального білку продемонстрував однакові рівні як в залежності від ступеню ураження печінки ($p = 0,787$), так й в залежності від коморбідного ($p = 0,572$) чи ізольованого перебігу НАЖХП ($p = 0,490$). Подібна картина спостерігалася й відносно медіанних рівнів альбуміну (табл. 3.15).

Медіанні рівні АЛТ достовірно переважали серед пацієнтів зі стеатогепатитом у загальній вибірці ($p = 0,004$). При цьому вищі рівні даної трансамінази були визначені у пацієнтів зі стеатогепатитом як у групі НАЖХП+ГХ ($p = 0,002$), так і в групі ізольованого перебігу НАЖХП ($p = 0,011$) (табл. 3.15).

Медіанні рівні АСТ були достовірно ($p < 0,001$) більшими у пацієнтів зі стеатогепатитом як в загальній вибірці, так і за основними групами дослідження ($p < 0,001$).

Окремі дані біохімічного аналізу крові залежно від стадії НАЖХП,

Me [Lq; Uq]

Показник		Стеатоз (n = 57)	СГ (n = 43)	p
Глюкоза, ммоль/л	Всього	4,60 [4,25; 5,00]	4,90 [4,60; 5,20]	0,009
	НАЖХП+ГХ	4,80 [4,30; 4,90]	4,85 [4,48; 5,20]	0,358
	НАЖХП	4,60 [4,15; 5,00]	5,00 [4,65; 5,45]	0,006
Загальний білок, г/л	Всього	65,0 [57,5; 70,5]	64,0 [58,5; 69,5]	0,787
	НАЖХП+ГХ	63,0 [56,0; 70,0]	63,5 [58,3; 68,8]	0,572
	НАЖХП	65,0 [60,3; 71,0]	64,0 [56,5; 70,5]	0,490
Альбумін, г/л	Всього	40,0 [36,0; 45,8]	39,0 [36,0; 43,0]	0,515
	НАЖХП+ГХ	44,5 [35,8; 49,0]	42,0 [38,0; 43,0]	0,208
	НАЖХП	39,5 [35,8; 44,0]	39,0 [36,0; 43,0]	0,788
АЛТ, Од/л	Всього	39,0 [35,0; 44,0]	43,0 [39,0; 47,0]	0,004
	НАЖХП+ГХ	44,0 [43,0; 46,0]	47,0 [44,5; 49,0]	0,002
	НАЖХП	35,0 [33,0; 44,0]	39,0 [35,0; 42,0]	0,011
АСТ, Од/л	Всього	43,0 [40,0; 51,0]	50,0 [45,0; 57,0]	< 0,001
	НАЖХП+ГХ	51,0 [49,0; 53,0]	56,5 [54,0; 57,0]	< 0,001
	НАЖХП	40,0 [39,0; 41,0]	45,0 [43,0; 48,0]	< 0,001
Індекс де Рітіса	Всього	1,14 [1,09; 1,19]	1,16 [1,12; 1,26]	0,061
	НАЖХП+ГХ	1,15 [1,10; 1,21]	1,17 [1,15; 1,25]	0,129
	НАЖХП	1,14 [1,08; 1,18]	1,13 [1,08; 1,30]	0,455
Білірубін загальний	Всього	13,5 [12,0; 16,5]	13,2 [12,0; 15,8]	0,728
	НАЖХП+ГХ	13,1 [11,8; 14,6]	14,0 [12,2; 18,6]	0,250
	НАЖХП	13,9 [12,0; 17,3]	12,6 [11,5; 15,1]	0,154
Білірубін прямий	Всього	4,00 [3,60; 5,00]	4,20 [3,30; 5,00]	0,854
	НАЖХП+ГХ	3,70 [3,33; 4,45]	4,20 [3,00; 5,05]	0,317
	НАЖХП	4,00 [3,75; 5,20]	4,10 [3,40; 4,80]	0,545
Білірубін непрямий	Всього	9,50 [8,13; 11,2]	9,00 [8,10; 11,6]	0,513
	НАЖХП+ГХ	9,25 [8,33; 10,5]	9,35 [8,40; 15,6]	0,318
	НАЖХП	9,95 [8,00; 13,0]	8,30 [7,10; 10,4]	0,063
ЛФ, Од/л	Всього	234,5 [191,3; 287,3]	246,7 [211,0; 292,7]	0,563
	НАЖХП+ГХ	286,0 [220,0; 326,7]	283,0 [211,2; 317,4]	0,469
	НАЖХП	196,8 [166,9; 237,6]	228,3 [195,7; 258,8]	0,062
ГГТП, Од/л	Всього	72,9 [54,7; 93,9]	77,7 [63,3; 102,7]	0,265
	НАЖХП+ГХ	93,0 [77,2; 105,6]	99,9 [72,3; 112,1]	0,410
	НАЖХП	65,3 [42,6; 73,0]	65,5 [53,6; 78,1]	0,368

Примітка:

p — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту.

Тенденція до достовірно вищого медіанного індексу де Рітіса визначалася в загальній вибірці серед пацієнтів зі стеатогепатитом ($p = 0,061$). У пацієнтів зі стеатогепатитом та НАЖХП+ГХ медіана також була найвищою у порівнянні із групою стеатогепатиту при НАЖХП, проте недостовірно ($p = 0,129$).

Рівні загального, прямого та непрямого білірубіну були майже однакові між групами дослідження та в залежності від ступеню ураження печінки. При цьому, непрямий білірубін мав тенденцію до достовірного переважання у пацієнтів з НАЖХП та стеатозом, ніж стеатогепатитом ($p = 0,063$).

Тенденція до достовірно вищих медіанних рівнів ЛФ визначалася у пацієнтів зі стеатогепатитом та НАЖХП, порівняно зі стеатозом ($p = 0,062$). В загальній вибірці та у пацієнтів з НАЖХП+ГХ рівні були однакові.

Медіана ГГТП була однакова в загальній вибірці та за групами дослідження незалежно від ступеню ураження печінки.

Оцінка змін ліпідного профілю досліджуваних осіб наведена у табл. 3.2.5.

Таблиця 3.2.5

Медіанна концентрація ліпідних фракцій, Ме [Lq; Uq]

Показник	Контроль (n = 20)	НАЖХП+ГХ (n = 49)	НАЖХП (n = 51)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ZX, ммоль/л	3,20 [2,61; 3,69]	5,50 [4,78; 6,32]	5,23 [4,56; 5,87]	< 0,001	< 0,001	0,069
ТАГ, ммоль/л	0,95 [1,26; 1,51]	1,47 [1,24; 1,78]	2,38 [1,68; 2,91]	0,006	< 0,001	< 0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,45 [1,16; 2,18]	1,23 [1,07; 1,39]	1,23 [1,04; 1,42]	0,005	0,004	0,931
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,92 [1,45; 2,10]	3,49 [3,07; 4,34]	3,00 [2,56; 3,67]	< 0,001	< 0,001	0,004
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,07 [0,71; 1,47]	0,75 [0,56; 0,83]	0,60 [0,46; 0,67]	0,001	< 0,001	0,001
КА, Од	0,98 [0,56; 1,50]	3,78 [3,07; 4,16]	3,44 [2,62; 4,07]	< 0,001	< 0,001	0,100

Примітка:

- p₁₋₂ — достовірність відмінностей між групою контролю та основною групою;
- p₁₋₃ — достовірність відмінностей між групою контролю та групою порівняння;
- p₂₋₃ — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння.

Медіанні рівні загального холестерину групи контролю були достовірно ($p < 0,001$) менші за групи дослідження, при цьому не було достовірної різниці між групою поєднаного перебігу НАЖХП та ГХ та ізолюваного перебігу НАЖХП ($p = 0,069$).

Цікавим спостереженням були результати медіанного значення тригліцеридів, яке достовірно різнилося за усіма групами дослідження, переважаючи достовірно серед пацієнтів із ізолюваною НАЖХП ($p < 0,001$).

Концентрація фракції ХС ЛПВЩ була найвищою ($p < 0,001$) у пацієнтів групи контролю, у порівнянні із групами НАЖХП та ГХ та ізолюваної НАЖХП, в яких медіанні показники ХС ЛПВЩ не відрізнялися ($p = 0,931$).

Суттєво ($p < 0,001$) вищі були медіанні рівні ХС ЛПНЩ в групі пацієнтів НАЖХП та ГХ, порівняно з контролем та групою ізолюваної НАЖХП. Серед пацієнтів із ізолюваним перебігом НАЖХП показник був в 1,5 рази вищим за групу контролю ($p < 0,001$). Медіанний вміст ХС ЛПДНЩ переважав серед пацієнтів групи контролю, на відміну від основної групи та групи порівняння.

Коефіцієнт атерогенності в основній групі та групі порівняння був достовірно ($p < 0,001$) майже в три рази вищий, ніж в групі контролю.

Аналіз змін фракцій обміну ліпідів залежно від наявності стеатозу або стеатогепатиту у пацієнтів основної групи та групи порівняння наведений у табл. 3.2.7.

У загальній вибірці рівні загального холестерину були більшими у пацієнтів зі стеатозом ($p = 0,177$). Подібна тенденція отримана й серед пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ ($p < 0,001$). Проте у пацієнтів із НАЖХП та стеатозом медіанна концентрація загального холестерину була нижчою, ніж у пацієнтів зі стеатогепатитом ($p = 0,092$).

Медіанні значення триацилгліцеридів були вищими в загальній вибірці ($p = 0,042$) та у пацієнтів групи НАЖХП+ГХ ($p < 0,001$), проте в групі ізолюваної НАЖХП показник був вищий при наявності стеатогепатиту, хоча й недостовірно ($p = 0,128$).

Медіанна концентрація фракція метаболізму ліпідів залежно від наявності стеатозу або стеатогепатиту, Ме [Lq; Uq]

Показник		СТ (n = 57)	СГ (n = 43)	p
ЗХ, ммоль/л	<i>Всього</i>	5,50 [4,76; 6,40]	5,23 [4,60; 5,86]	0,177
	<i>НАЖХП+ГХ</i>	6,23 [5,37; 7,14]	5,11 [4,54; 5,46]	< 0,001
	<i>НАЖХП</i>	4,99 [4,26; 5,71]	5,36 [4,88; 6,20]	0,092
ТАГ, ммоль/л	<i>Всього</i>	1,86 [1,63; 2,50]	1,54 [1,10; 2,56]	0,042
	<i>НАЖХП+ГХ</i>	1,70 [1,45; 2,34]	1,24 [1,08; 1,49]	< 0,001
	<i>НАЖХП</i>	2,22 [1,67; 2,68]	2,56 [1,88; 3,68]	0,128
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	<i>Всього</i>	1,24 [1,10; 1,38]	1,21 [1,05; 1,42]	0,762
	<i>НАЖХП+ГХ</i>	1,25 [1,15; 1,42]	1,15 [1,05; 1,37]	0,220
	<i>НАЖХП</i>	1,23 [1,03; 1,36]	1,24 [1,12; 1,49]	0,625
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<i>Всього</i>	3,50 [2,79; 4,34]	3,12 [2,77; 3,57]	0,041
	<i>НАЖХП+ГХ</i>	3,87 [3,15; 5,12]	3,43 [3,00; 3,65]	0,040
	<i>НАЖХП</i>	3,30 [2,56; 3,82]	2,91 [2,61; 3,25]	0,210
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	<i>Всього</i>	0,72 [0,59; 0,82]	0,56 [0,45; 0,63]	< 0,001
	<i>НАЖХП+ГХ</i>	0,82 [0,77; 0,84]	0,56 [0,48; 0,61]	< 0,001
	<i>НАЖХП</i>	0,62 [0,47; 0,67]	0,52 [0,45; 0,68]	0,348
КА	<i>Всього</i>	3,75 [2,78; 4,19]	3,30 [2,64; 4,04]	0,223
	<i>НАЖХП+ГХ</i>	4,03 [3,40; 4,32]	3,32 [2,73; 3,93]	0,002
	<i>НАЖХП</i>	3,45 [2,54; 3,90]	3,30 [2,63; 4,35]	0,310

Примітка:

p — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту.

Не було отримано достовірної різниці за медіанними рівнями ХС ЛПВЩ у загальній вибірці та за групами дослідження.

Медіанний вміст ХС ЛПНЩ достовірно ($p = 0,041$) переважав у пацієнтів основної групи зі стеатозом та стеатогепатитом ($p = 0,040$). Серед пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП подібної різниці визначено не було ($p = 0,210$).

Медіанні рівні ХС ЛПДНЩ достовірно були вищими у пацієнтів зі стеатозом ($p < 0,001$). Кількісно рівні ХС ЛПДНЩ також були вищі в обох групах дослідження серед пацієнтів зі стеатозом (відповідно $p < 0,001$ та $p = 0,384$).

Важливо додати, що КА у загальній виборці був вищим у пацієнтів зі стеатозом, проте недостовірно. Достовірне збільшення медіанних значень КА було отримано у пацієнтів основної групи зі стеатозом, ніж зі стеатогепатитом ($p = 0,002$).

Для визначення ризику розвитку фібротичних змін паренхіми печінки були розраховані шкали NAFLD (NFS) Score, FIB-4 Score, FLI та APRI (табл. 3.2.8 та табл. 3.2.9).

Таблиця 3.2.8

Дані розрахунку шкал ризику розвитку фіброзу, Me [Lq; Uq]

Показник	Контроль (n = 20)	НАЖХП + ГХ (n = 49)	НАЖХП (n = 51)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
<i>NFS Score</i>	-2,80 [-4,13; -1,83]	-1,40 [-2,37; -0,31]	-1,92 [-2,84; -0,96]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>FIB-4 Score</i>	0,85 [0,53; 1,32]	1,97 [1,77; 2,25]	1,48 [1,34; 1,63]	< 0,001	0,046	0,282
<i>FLI</i>	26,7 [11,8; 82,2]	68,9 [32,1; 91,7]	64,7 [24,1; 91,6]	< 0,001	0,002	0,332
<i>APRI</i>	0,21 [0,15; 0,34]	0,66 [0,56; 0,81]	0,44 [0,37; 0,66]	0,021	0,002	0,035

Примітка:

- p₁₋₂ — достовірність відмінностей між групою контролю та основною групою;
- p₁₋₃ — достовірність відмінностей між групою контролю та групою порівняння;
- p₂₋₃ — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння.

Аналіз медіанних значень шкали NAFLD Score продемонстрував, що значення параметрів шкали не перевищували референсні показники, що відповідають за наявність значного фіброзу печінки, проте достовірно більший ризик розвитку фіброзу паренхіми печінки у пацієнтів основної групи – -1,40 [-2,37;-0,31], ($p < 0,001$), що практично на в 1,5 рази менше за відповідний показник групи контролю – -2,80 [-4,13;-1,83], тоді як ц пацієнтів групи порівняння значення NAFLD Score відповідає низькому ризику розвитку фіброзу паренхіми печінки – -1,92 [-2,84; -0,96], ($p < 0,001$).

В свою чергу, значення шкали FIB-4 продемонструвало наявність мінімального ризику фіброзу як в основній групі – 1,97[1,77; 2,25], так і в групі порівняння – 1,48 [1,34; 1,63], ($p < 0,001$).

Аналіз розвитку жирової дистрофії печінки за показником FLI продемонстрував високу ймовірність розвитку стеатозу печінки як в основній групі – 68,9 [32,1; 91,7] ($p < 0,001$), так і в групі порівняння – 64,7 [24,1; 91,6] ($p = 0,002$), згідно референсних значень. Значення в основній групі перевищували втричі показники групи контролю – 26,7 [11,8; 82,2], в якій відповідно стеатоз печінки згідно нормам FLI не визначається.

Розрахунок шкали APRI продемонстрував тенденцію до розвитку фіброзу у пацієнтів основної групи – 0,66 [0,56;0,81] ($p = 0,021$), на відміну від групи порівняння, де ризик розвитку фіброзу у пацієнтів практично відсутній 0,44 [0,37;0,66] ($p = 0,021$).

При аналізі медіанних показників вищезазначених шкал були отримані суперечливі результати. Так, наприклад, згідно медіанних значень шкали NAFLD Score у пацієнтів групи порівняння зі стеатозом достовірно ($p_2 = 0,002$) визначається відносно вищий ризик розвитку фіброзу паренхіми печінки – -1,87 [-2,7;-0,96] , ніж у пацієнтів зі стеатогепатитом цієї групи – -1,92 [-2,84;-1,32]. В основній групі відповідно ризик розвитку фіброзу паренхіми печінки має місце бути у пацієнтів зі стеатогепатитом -1,27 [-2,1;-0,31], ніж у пацієнтів зі стеатозом -1,51 [-2,37;-0,87], $p = 0,192$.

Дані розрахунку шкал ризику розвитку фіброзу залежно від ступеню ураження печінки, Me [Lq; Uq]

Показник	НАЖХП + ГХ (n = 49)			НАЖХП (n = 51)		
	СТ (n = 27)	СГ (n = 22)	p ₁	СТ (n = 30)	СГ (n = 21)	p ₂
<i>NFS Score</i>	-1,51 [-2,37; -0,87]	-1,27 [-2,1; -0,31]	0,192	-1,87 [-2,7; -0,96]	-1,92 [-2,84; -1,32]	0,002
<i>FIB-4</i>	1,96 [1,72; 2,11]	2,06 [1,92; 2,35]	0,038	1,44 [1,35; 1,73]	1,45 [1,34; 1,59]	0,158
<i>FLI</i>	79,1 [61,5; 91,7]	64,7 [32,1; 89,5]	0,035	63,3 [27,3; 91,6]	66,7 [24,1; 85,2]	0,063
<i>APRI</i>	0,64 [0,56; 0,69]	0,69 [0,65; 0,81]	0,085	0,43 [0,37; 0,48]	0,48 [0,43; 0,53]	0,063

Примітка:

p₁ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту основної групи та групою порівняння;

p₂ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту групи порівняння.

При аналізі медіанних показників вищезазначених шкал були отримані суперечливі результати. Так, наприклад, згідно медіанних значень шкали NAFLD Score у пацієнтів групи порівняння зі стеатозом достовірно (p₂ = 0,002) визначається відносно вищий ризик розвитку фіброзу паренхіми печінки – -1,87 [-2,7;-0,96] , ніж у пацієнтів зі стеатогепатитом цієї групи – -1,92 [-2,84;-1,32]. В основній групі відповідно ризик розвитку фіброзу паренхіми печінки має місце бути у пацієнтів зі стеатогепатитом -1,27 [-2,1;-0,31], ніж у пацієнтів зі стеатозом -1,51 [-2,37;-0,87], p = 0,192.

Згідно розрахунку шкали FIB-4 достовірно більший ризик розвитку фіброзу паренхіми печінки визначився у пацієнтів основної групи зі стеатогепатитом, що є достовірно (p=0,038) вищим (2,06 [1,92; 2,35]), ніж у пацієнтів зі стеатозом (1,96 [1,72; 2,11]) даної групи. Відповідні показники у

пацієнтів групи порівняння були 1,45 [1,34; 1,59] у пацієнтів зі стеатогепатитом та 1,44 [1,35; 1,73] у пацієнтів зі стеатозом, але недостовірними ($p=0,158$).

Аналіз розвитку жирової дистрофії печінки за показником FLI показав вищий ризик стеатозу печінки у пацієнтів зі стеатозом 79,1 [61,5; 91,7], ніж зі стеатогепатитом – 64,7 [32,1;89,5] в основній групі – 68,9 [32,1; 91,7] ($p = 0,035$), а в групі порівняння навпаки у пацієнтів зі стеатогепатитом 66,7 [24,1; 85,2], ніж зі стеатозом 63,3 [27,3; 91,6], проте недостовірно ($p = 0,063$), згідно референсних значень.

Розрахунок шкали APRI продемонстрував тенденцію до розвитку фіброзу у пацієнтів зі стеатогепатитом – 0,69 [0,65;0,81] та зі стеатозом – 0,64 [0,56; 0,69] в основній групі ($p = 0,085$), та низький ризик розвитку фіброзу у пацієнтів групи порівняння як зі стеатогепатитом – 0,48 [0,43;0,53], так і зі стеатозом – 0,43 [0,37; 0,48] ($p = 0,063$).

3.3. АНАЛІЗ ДАНИХ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ ДОСЛІДЖУВАНИХ ОСІБ

Порівняльна характеристика оцінки даних електрокардіографічного (ЕКГ) обстеження досліджуваних осіб представлений у табл. 3.3.1.

Таблиця 3.3.1

Дані параметрів ЕКГ за групами дослідження, Ме [Lq; Uq], абс. (%)

Показник	Контроль (n = 20)	НАЖХП + ГХ (n = 49)	НАЖХП (n = 51)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Ритм: <i>синусовий</i>		49 (100)	51 (100)			
<i>несинусовий</i>	-	-	-			
<i>правильний</i>	20 (100)	33 (67,3)	46 (90,2)	0,020	0,002	0,022
<i>неправильний (дихальна аритмія)</i>	-	16 (32,7)	5 (9,8)			0,387

ЧСС	77 [62;92]	76 [56;96]	72 [54;94]	0,596	0,194	0,303
Розміщення електричної вісі серця (ЕВС): <i>нормальне розміщення; відхилення вліво;</i>	20 (100)	30 (61,2) 13 (26,5)	35 (68,6) 12 (23,5)	0,056	0,010	0,285
<i>відхилення вправо</i>		6 (12,3)	4 (7,7)			
PQ, мм	12 [12;18]	12 [12;18]	14 [12;18]	0,271	0,067	0,289
QRS, мм	8 [6;10]	8 [6;10]	8 [6;10]	0,542	0,689	0,787
QT, мм	34 [32;36]	38 [32;42]	36 [32;42]	< 0,001	< 0,001	0,048
Гіпертрофія лівого шлуночка	-	28 (57,1)	-	< 0,001	-	-
Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса	-	6 (12,2)	3 (5,8)	-	-	< 0,001
Блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса	-	3 (6,1)	4 (7,8)	-	-	0,047
Блокада задньої ніжки пучка Гіса	1 (0,5)	3 (6,1)	2 (3,9)	< 0,001	< 0,001	0,005

Примітка:

r₁₋₂ — достовірність відмінностей між групою контролю та основною групою;
r₁₋₃ — достовірність відмінностей між групою контролю та групою порівняння;
r₂₋₃ — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння.

При інтерпретації даних ЕКГ обстеження осіб, що взяли участь у дослідженні, визначено, що жодний із пацієнтів не мали порушення ішемічного характеру, як гострого, так і в анамнезі.

Синусовий ритм реєструвався у всіх пацієнтів основної групи та групи порівняння та у всіх особах групи контролю. У частини пацієнтів реєструвались явища дихальної аритмії – у 16 пацієнтів основної групи (32,7%), та у 5 пацієнтів групи порівняння (9,8%), ($p = 0,387$).

Частота серцевих скорочень відповідала межах норми та суттєво не відрізнялись в групах дослідження.

Аналіз розміщення електричної вісі серця (ЕВС) показав, що більшість пацієнтів як основної групи, так і групи порівняння мали нормальне положення ЕВС (30 пацієнтів (61,2%), ($p = 0,056$) та 35 пацієнтів (68,2%), ($p = 0,010$), хоча частина пацієнтів основної групи дослідження та групи порівняння мали відхилення ЕВС вліво (13 пацієнтів (26,5%) основної групи, відповідно, та 12 пацієнтів групи порівняння (23,5%), відповідно), а також вправо (6 пацієнтів (12,3%) основної групи та 4 пацієнти (7,7%) групи порівняння).

Аналіз інтервалів показав, що медіанні показники знаходяться в межах норми.

При оцінці порушень провідності виявилось, що 6 пацієнтів (12,2%) основної групи та 3 пацієнти (5,8%) групи порівняння мали неповну блокаду правої ніжки пучка Гіса. Також у 3 пацієнтів (6,1%) основної групи та у 4 пацієнтів (7,8%) групи порівняння була блокада передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, а у 3 пацієнтів (6,1%) основної групи, у 2 (3,9%) пацієнтів групи порівняння та у однієї особи (0,05%) групи контролю визначилась блокада задньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. Інших порушень провідності у групах дослідження виявлено не було.

Оцінка ультразвукових параметрів органів черевної порожнини за групами дослідження наведена у табл. 3.3.2.

При аналізі даних УЗД достовірних відмінностей медіанного значення косовисхідного розміру (КВР) печінки у пацієнтів із НАЖХП при поєднанні з ГХ виявлено не було (147,5 [136,5; 159,5] мм), як при порівнянні з групою ізольованої НАЖХП (146,0 [138,0; 158,0] мм, ($p = 0,638$), так і з особами контрольної групи (136,0 [131,0; 147,5] мм, ($p = 0,072$).

Таблиця 3.3.2

Порівняння показників ультразвукового обстеження за групами дослідження, Me [LQ; UQ]

Показник	Контроль (n = 20)	НАЖХП + ГХ (n = 49)	НАЖХП (n = 51)	p₁₋₂	p₁₋₃	p₂₋₃
КВР, мм	136,0 [131,0; 147,5]	147,5 [136,5; 159,5]	146,0 [138,0; 158,0]	0,072	0,093	0,638
Нижній край печінки: <i>гострий</i>	2 (10%)	8 (16,3%)	13 (25,5%)	0,062	0,024	0,001
<i>загруглений</i>	18 (90%)	41 (83,7%)	39 (76,5%)	0,002	< 0,001	0,726
Ехогенність: <i>нормальна</i>	20 (100%)	23 (46,9%)	25 (49,0%)	0,514	0,288	0,560
<i>підвищена</i>		26 (53,1 %)	26 (51,0%)	0,212	0,211	0,990
Ехоструктура: <i>однорідна</i>	20 (100%)	4 (8,2%)	8 (15,7 %)	0,956	< 0,001	< 0,001
<i>дрібнозерниста</i>		28 (57,1%)	33 (64,7 %)	0,020	0,015	0,255
<i>грубозерниста</i>		17 (34,7%)	10 (19,6 %)	0,056	< 0,001	< 0,001
Діаметр ворітної вени, см	9 [8;11]	9 [8;13]	9 [7;12]	0,115	0,114	0,77
Діаметр холедоуху, см	4 [4;5]	4 [3;6]	4 [3; 6,4]	0,940	0,445	0,904
Об'єм жовчного міхура, см ³	26 [12;80]	24 [11,6;38]	24 [18;28]	0,936	0,162	0,250
Довжина селезінки, см	97,5 [52;125]	95 [60;136]	92 [87,5;115]	0,704	0,069	0,057
Діаметр селезінкової вени, см	6 [5;7,6]	6 [4;8]	6 [5;7]	0,555	0,897	0,535

Примітка:

p₁₋₂ — достовірність відмінностей між групою контролю та основною групою;
p₁₋₃ — достовірність відмінностей між групою контролю та групою порівняння;
p₂₋₃ — достовірність відмінностей між основною групою та групою порівняння.

Суб'єктивна оцінка характеристики краю печінки визначила, що наявність гострого краю печінки мали 2 пацієнти групи контролю, (10,0%) проте серед пацієнтів як основної групи, так і групи порівняння превалювала характеристика закругленого краю печінки, відповідно у 41 пацієнта (83,7%) групи НАЖХП+ГХ ($p = 0,002$) та у 39 пацієнтів (76,5%) групи порівняння ($p = < 0,001$).

Більш клінічно та науково значущою є оцінка ехогенності та ехоструктури паренхіми печінки. Так в основній групі та групі порівняння ехогенність паренхіми печінки характеризувалась як нормальна та підвищена практично однаково за кількістю пацієнтів, як в основній групі (26 пацієнтів (53,1 %) з підвищенням ехогенності та 25 пацієнтів (46,9 %) з нормальною ехогенністю відповідно), так і в групі порівняння (26 пацієнтів (51,0% з підвищеною ехогенністю та 25 (49,0%) пацієнтів з нормальною відповідно), проте ці дані визначилися недостовірними ($p = 0,990$ та $p = 0,560$ відповідно).

Більш суттєвими виявилися результати оцінки ехоструктури паренхіми печінки. Так, грубозерниста ехоструктура визначалась у 17 пацієнтів (34,7%) поєданого перебігу НАЖХП та ГХ ($p < 0,001$) та у 10 пацієнтів (19,6%) групи ізольованого перебігу НАЖХП ($p < 0,001$). Дрібнозерниста ехоструктура паренхіми печінки достовірно переважала як в основній групі – у 28 пацієнтів (57,1%), ($p = 0,20$), так і в групі порівняння – у 33 пацієнтів (64,7%) відповідно, ($p = 0,015$).

Медіанні значення діаметру ворітної вени та діаметру селезінкової вени не відрізнялися один від одного, хоча ці параметри виявились недостовірними.

Довжина селезінки була найвищою в групі контролю – 97,5 [52;125] см ($p_{1-2} = 0,704$), а найменшою в групі ізольованого перебігу НАЖХП – 92 [87,5;115] см ($p_{1-3} = 0,057$). В основній групі довжина селезінки становила 95 [60;136] см ($p_{1-3} = 0,069$).

Медіанне значення діаметру холедоуху також не відрізнявся в групах спостереження, тоді як найбільший медіанний об'єм жовчного міхура реєструвався в групі контролю – 26 [12;80] см³ ($p_{1-2} = 0,936$).

Також у 5 пацієнтів (10,2 %) основної групи та 9 пацієнтів (17,6%) групи порівняння виявлений конкремент жовчного міхура ($p < 0,001$), який не провокував обтурацію жовчовивідних шляхів клінічно та ехоскопічно.

Таблиця 3.3.3

Порівняння показників ехоскопічного обстеження органів черевної порожнини за стадією НАЖХП, Me [LQ; UQ]

Показник	НАЖХП + ГХ (n = 49)			НАЖХП (n = 51)		
	СТ (n = 27)	СГ (n = 22)	P ₁	СТ (n = 30)	СГ (n = 21)	P ₂
КДР, мм	152,0 [143,5; 162,5]	143,0 [130,5; 153,5]	0,022	142,0 [134,0; 150,0]	150,0 [141,0; 165,0]	0,011
Нижній край печінки:						
<i>гострий</i>	5 (18,5)	3 (13,7)	0,020	6 (20,)	6 (28,5)	0,980
<i>загруглений</i>	22 (81,5)	19 (86,3)	0,497	24 (80,0)	15 (71,5)	0,032
Ехогенність:						
<i>нормальна</i>	14 (51,9)	9 (40,9)	0,042	16 (53,3)	9 (42,9)	0,010
<i>підвищена</i>	13 (48,1)	13 (59,1)	0,988	14 (46,7)	12 (57,1)	0,479
Ехоструктура:						
<i>однорідна</i>	3 (11,1)	1 (4,5)	<0,001	5 (16,7)	3 (14,2)	0,020
<i>дрібнозерниста</i>	17 (63,0)	11 (50,0)	0,045	19 (63,3)	14 (66,7)	0,159
<i>грубозерниста</i>	7 (25,9)	10 (45,5)	0,086	6 (20,0)	4 (19,1)	0,063
Діаметр ворітної вени, см	9 [8;11]	9 [8;13]	0,087	9 [7;12]	9 [8;12]	0,276
Діаметр холедоху, см	4 [3;5]	4 [3;6]	0,465	4 [3;6,4]	4 [3;6]	0,569
Об'єм жовчного міхура, см ³	20 [11,6;38]	25,6 [17,3;36]	0,582	34 [12;80]	22 [18;34]	0,529
Довжина селезінки, см	91,5 [60;122]	94 [78;136]	0,254	103,5 [52;123]	107 [78;125]	0,356
Діаметр селезінкової вени, см	7 [5;8]	6,5 [4;8]	0,962	6,5 [5;7,6]	5,5 [5;7]	0,631

Примітка:

p₁ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту основної групи та групою порівняння;

p₂ — достовірність відмінностей між підгрупами стеатозу та стеатогепатиту групи порівняння.

При аналізі даних УЗД за наявністю стеатозу або стеатогепатиту (табл. 3.3.3), виявлено достовірне збільшення медіанних рівнів КВР печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ та стеатозом (143,0 [130,5; 153,5] мм, $p_{1-2} = 0,022$), тоді як в групі порівняння достовірне ($p_{1-2} = 0,011$) збільшення медіанних рівнів КВР печінки зареєстроване у пацієнтів зі стеатогепатитом - 150,0 [141,0; 165,0] мм.

У пацієнтів зі стеатозом як основної групи, так і групи порівняння, суб'єктивно частіше визначався закруглений нижній край печінки (у 22 пацієнтів (81,5%) основної групи ($p_1 = 0,497$), та у 24 пацієнтів (80,0%) групи порівняння ($p_2 = 0,032$).

Аналіз ехогенності паренхіми печінки за підгрупами показав, що пацієнти зі стеатозом обох груп, як поєднаного із ГХ, так і ізольованого перебігу НАЖХП, мали достовірно більший відсоток пацієнтів із нормальною ехогенністю (14 пацієнтів (51,9%) в групі НАЖХП+ГХ зі стеатозом та 16 пацієнтів (53,3%) у групі ізольованої НАЖХП зі стеатозом, $p_1 = 0,042$, $p_2 = 0,010$ відповідно.

В основній групі у пацієнтів зі стеатозом достовірно ($p_1 = 0,045$) превалювала частка пацієнтів із дрібнозернистою ехоструктурою паренхіми печінки (17 пацієнтів, (63,0%)). В групі порівняння також спостерігалась подібна тенденція серед пацієнтів зі стеатозом – 19 пацієнтів (63,3%), однак ці дані виявились недостовірними ($p_2 = 0,159$).

Медіанні значення діаметру ворітної вени не відрізнялися один від одного за підгрупами, тоді як найбільший медіанний показник діаметру селезінкової вени визначився в основній групі пацієнтів зі стеатозом – 7 мм [5;8] ($p_1 = 0,962$), а найменший в групі порівняння у пацієнтів зі стеатогепатитом – 5,5 мм [5;7] ($p_2 = 0,631$).

Найбільша довжина селезінки визначилась в групі порівняння у пацієнтів зі стеатогепатитом – 107 мм [78;125] відповідно ($p_2 = 0,356$), а найменша в основній групі пацієнтів зі стеатозом – 91,5 мм [60;122] відповідно ($p_1 = 0,254$).

Діаметр холедоуху не відрізнявся за підгрупами, тоді як медіанне значення об'єму жовчного міхура було найвище в групі порівняння у пацієнтів зі стеатозом – 34 мм [12;80] ($p_2 = 0,529$), а найменший об'єм жовчного міхура

визначався в основній групі пацієнтів зі стеатозом – 91,5 мм [60;122] ($p_1 = 0,582$).

Найбільша кількість пацієнтів із наявністю конкременту жовчного міхура була у пацієнтів зі стеатозом групи порівняння – 7 пацієнтів (23,3%), $p_2 = 0,529$, а найменша – у пацієнтів зі стеатозом основної групи – 2 пацієнти (7,4%), $p_1 = 0,051$.

Таким чином, наявність супутньої гіпертонічної хвороби у пацієнтів із НАЖХП асоціюється з більш активною запальною відповіддю паренхіми печінки та зміною її функціональної активності у порівнянні із пацієнтами із ізольованим перебігом НАЖХП, що проявляється достовірним збільшенням експресії концентрації маркерів запалення паренхіми печінки та її цитолізу (АЛТ, АСТ та індексу де Рітиса ЛФ та ГГТП), а також вищої схильності до фіброзу згідно розрахункових шкал FIB-4 та APRI.

Достовірне збільшення концентрації показників ліпідного балансу (ЗХ, ТАГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА) як у пацієнтів із НАЖХП за супутньої ГХ, так і у пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП може виступати додатковим тригером ескалації кардіоваскулярного ризику. А наявність достовірного підвищення ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ може призводити до погіршення кардіоваскулярного прогнозу залежно від стадії НАЖХП.

Систематичне підвищення артеріального тиску на тлі постійних метаболічних змін паренхіми печінки може виступати тригерним фактором несприятливого перебігу та прогресування НАЖХП.

За матеріалами розділу опубліковані наступні наукові праці:

1. Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки як обтяжуючий фактор розвитку серцево-судинної патології. / І.І. Тверезовська, Н.М. Железнякова // Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку — 2021» (15-17 квітня, м. Вінниця). – Вінниця, 2021. – С. 557

2. Tverezovska, I. I., Zhelezniakova, N. M. Clinical significance of the AST to Platelet ratio index in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension.

/ I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // Journal of the Hong Kong College of Cardiology, 2022. – Vol. 28, Issue 3. – P. 32

3. Natalia M. Zhelezniakova, Iryna I. Tverezovska. Diagnostic and prognostic value of Selenium and Selenoprotein P in patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. *Medicinski časopis* 2022; 56(2): 68-76. doi: 10.5937/mckg56-36421.

4. Zheleznyakova N, Tverezovska I. Selenoprotein P metabolism and liver functional condition in patients with NAFLD and concomitant hypertension. *Wiadomości Lek* (Sci Conf with Int Particip World Health Day 2022). 2022;75(5, part 1):1215. Doi:10.36740/WLek202205128

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ ОБМІНУ СЕЛЕНУ У ФОРМУВАННІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ ПЕЧІНКИ ТА ГОМЕОСТАЗУ ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП ТА ГХ

4.1 ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ СЕЛЕНУ ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ

Для проведення порівняльного аналізу змін селенового обміну був проведений замір медіанної концентрації селенопротеїну Р та селену в сироватці крові. Результати за групами дослідження надані у рис. 4.1.1.

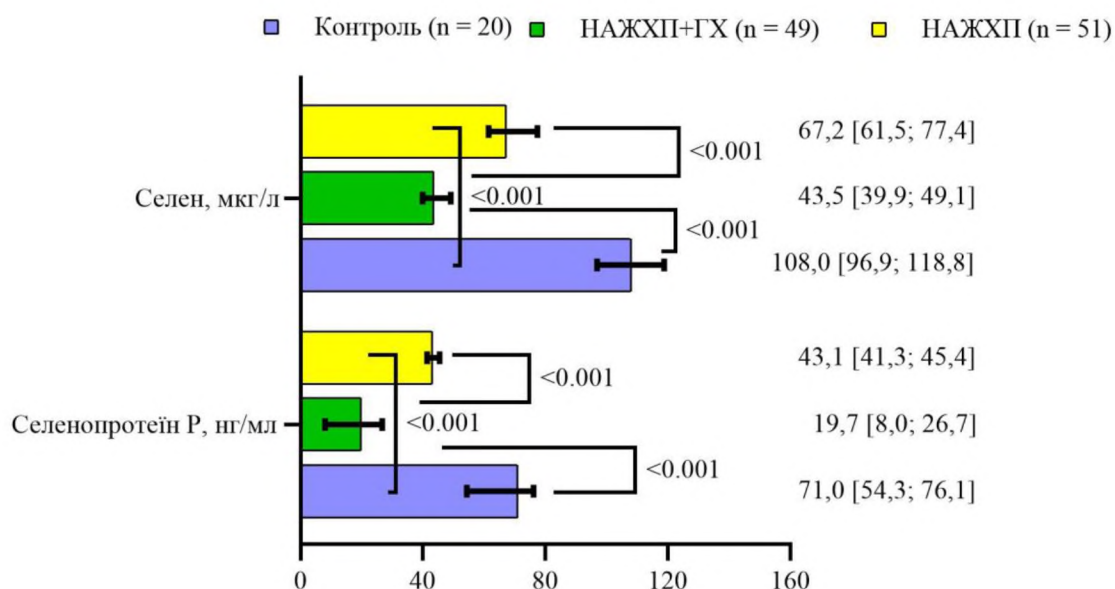


Рисунок 4.1.1 Медіанні значення показників обміну селену, Me [Lq; Uq]

Найбільша медіанна концентрація селенопротеїну Р визначалася в групі контролю – 71,0 [54,3; 76,1] нг/мл, що практично в три з половиною рази достовірно перевищує показники основної групи дослідження – 19,7 [8,0; 26,7] нг/мл ($p_{1-2} < 0,001$), та майже вдвічі медіанний рівень групи порівняння – 43,1 [41,3; 45,4] нг/мл ($p_{1-3} < 0,001$). Зменшення вдвічі концентрації селенопротеїну Р в групі поєднаного перебігу НАЖХП та ГХ при порівнянні із даними ізольованого перебігу ГАЖХП також є достовірним ($p_{1-3} < 0,001$).

Подібні результати були отримані при аналізі обміну селену. Так, медіанний вміст селену в сироватці крові пацієнтів основної групи дослідження – 43,5 [39,9; 49,1] мкг/л, був достовірно майже втричі менше за медіанну концентрацію селену в сироватці крові осіб групи контролю – 108,0 [96,9; 118,8] мкг/л ($p_{1-2} < 0,001$). Медіанний рівень селену в сироватці крові пацієнтів групи порівняння був достовірно ($p_{2-3} < 0,001$) майже у 1,5 рази вищий за ці показники основної групи, проте майже вдвічі менший за медіанну концентрацію селену в сироватці крові осіб групи порівняння – 67,2 [61,5; 77,4] мкг/л ($p_{1-2} < 0,001$).

Співставлення медіанної концентрації селенопротеїну Р та селену за стадією НАЖХП пацієнтів основної групи та групи порівняння наведено на рис. 4.1.2 та рис. 4.1.3.

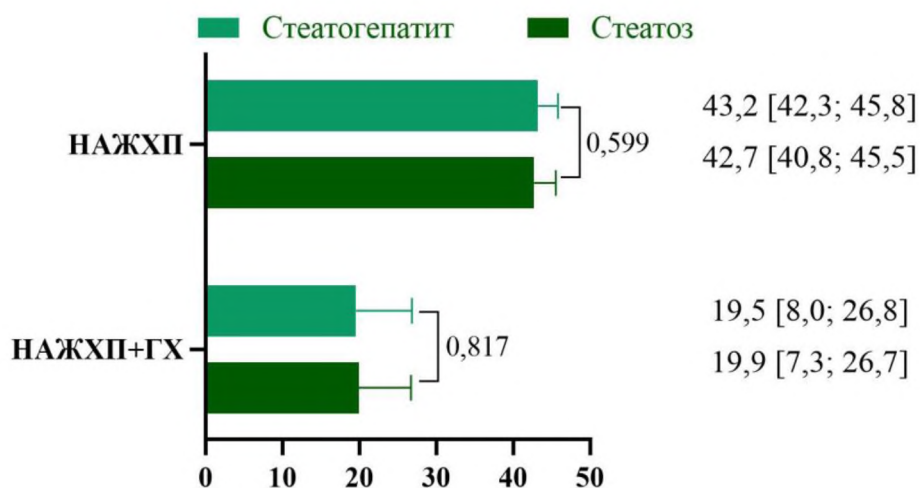


Рисунок 4.1.2 Вміст селенопротеїну Р за стадією НАЖХП в основній групі та групі порівняння, Me [Lq; Uq]

Медіанні рівні селенопротеїну Р виявились кількісно зменшені серед пацієнтів зі стеатогепатитом (рис. 4.1.2), в групі із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ – 19,5 [8,0; 26,8] нг/мл у пацієнтів зі стеатогепатитом у порівнянні із 19,9 [7,3; 26,7] нг/мл у пацієнтів за стеатозом ($p_{1-2} = 0,817$)⁴. В групі ізольованого

⁴ p_{1-2} — достовірність відмінностей в основній групі між стеатозом та стеатогепатитом;

p_{3-4} — достовірність відмінностей в групі порівняння між стеатозом та стеатогепатитом.

перебігу НАЖХП медіанний вміст селенопротеїну Р був менший у пацієнтів зі стеатозом – 42,7 [40,8; 45,5] нг/мл при порівнянні з пацієнтами зі стеатогепатом – 43,2 [42,3; 45,8] нг/мл відповідно, однак показники відрізнялись недостовірно ($p_{3-4} = 0,599$).

Кількісно недостовірно переважала медіана рівню селену (рис. 4.1.3) у пацієнтів зі стеатогепатитом – 46,0 [42,3; 49,5] мкг/л, у порівнянні з пацієнтами зі стеатозом – 42,4 [34,5; 49,5] мкг/л в основній групі дослідження ($p_{1-2} = 0,169$). В групі порівняння результати відмічена тенденція навпаки: медіанна концентрація рівню селену переважала у пацієнтів зі стеатозом – 69,9 [62,4; 77,5] мкг/л, у протипагу даних пацієнтів зі стеатогепатитом – 66,4 [57,0; 78,1] мкг/л ($p_{3-4} = 0,394$)

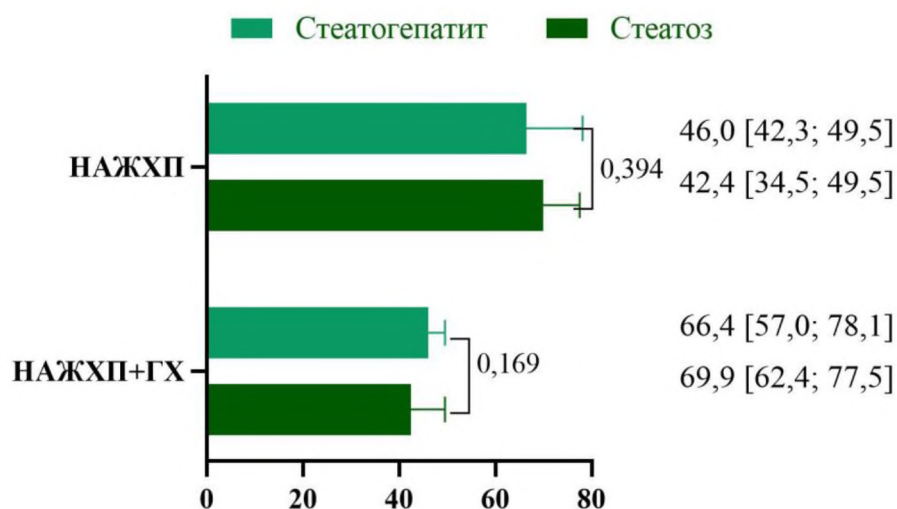


Рисунок 4.1.3 Рівні селену за стадією НАЖХП в основній групі та групі порівняння, Me [Lq; Uq]

Загальні медіанні рівні селенопротеїну Р та селену, як за основними групами дослідження, так і в загальній вибірці пацієнтів із НАЖХП, наведені у табл. 4.1.1. Кількість пацієнтів, які мали стеатоз, незалежно від наявності супутньої ГП, становила 57 пацієнтів. Кількість пацієнтів зі стеатогепатитом із коморбідною ГХ чи без неї, склала 43 пацієнти.

Медіанна концентрація селену та селенопротеїну у всіх хворих із НАЖХП залежно від ступеню ураження паренхіми печінки Me [Uq; Lq]

Показник		СТ (n = 57)	СГ (n = 43)	p
Селен, мкг/л	<i>Всього</i>	56,9 [42,4; 71,6]	54,6 [44,4; 67,2]	0,826
	<i>НАЖХП+ГХ</i>	42,4 [34,5; 39,5]	46,0 [42,4; 49,5]	0,169
	<i>НАЖХП</i>	69,9 [62,4; 77,5]	66,4 [57,0; 78,1]	0,394
Сел Р, нг/мл	<i>Всього</i>	39,6 [21,3; 43,5]	36,1 [19,2; 43,2]	0,870
	<i>НАЖХП+ГХ</i>	19,9 [7,3; 26,7]	19,5 [8,0; 26,8]	0,817
	<i>НАЖХП</i>	42,7 [40,7; 45,5]	43,2 [42,2; 46,0]	0,559

Примітка:

p — достовірність відмінностей між групою пацієнтів зі стеатозом та групою пацієнтів зі стеатогепатитом.

Загальна медіанна концентрація селену в сироватці визначилась у пацієнтів із стеатозом – 56,9 [42,4; 71,6] мкг/мл, при порівнянні із медіанним вмістом селенопротеїну Р в сироватці крові обстежених пацієнтів – 54,6 [44,4; 67,2] мкг/мл, однак цей результат продемонстрував недостовірність (p = 0,826).

Загальні медіанні рівні селенопротеїну Р були вищі у пацієнтів з НАЖХП та стеатозом – 39,6 [21,3; 43,5] нг/мл, ніж стеатогепатитом – 36,1 [19,2; 43,2] нг/мл, проте ці параметри також показали недостовірність (p = 0,870).

4.2 ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ

Для оцінки активації прозапальних реакцій та протизапальної відповіді вимірювався вміст ІЛ-8 та ІЛ-10 в сироватці крові обстежених осіб (рис. 4.2.1).

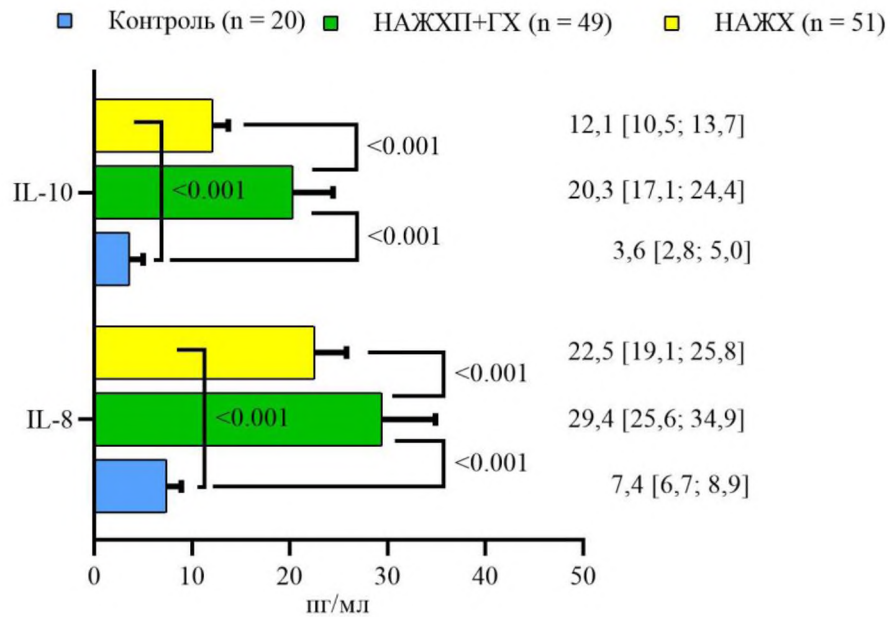


Рисунок 4.1.2 Медіанні рівні ІЛ-8 та ІЛ-10 за групами дослідження, Me [Lq; Uq]

Медіанна концентрація ІЛ-8 виявилась більшою майже в 4 рази в основній групі дослідження – 29,4 [25,6; 34,9] пг/мл при порівнянні із групою контролю – 7,4 [6,7; 8,9] пг/мл ($p_{1-2} < 0,001$), а в групі порівняння – в 3 рази вищою за показники групи контролю – 22,5 [19,1; 25,8] пг/мл ($p_{1-3} < 0,001$). Медіанні рівні ІЛ-8 основної групи були достовірно вищі показники групи порівняння ($p_{2-3} < 0,001$).

При цьому, медіанний вміст ІЛ-10 також виявився найвищим в групі коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ – 20,3 [17,1; 24,4] пг/мл, що є практично в 7 разів більше за медіанний рівень в групі контролю – 3,6 [2,8; 5,0] пг/мл ($p_{1-2} < 0,001$). Концентрація ІЛ-10 в групі ізольованого перебігу НАЖХП також була суттєво збільшена – 12,1 [10,5; 13,7] пг/мл, що є в 4 рази вище за показники групи контролю ($p_{1-3} < 0,001$), одна майже вдвічі менше за показники основної групи ($p_{2-3} < 0,001$).

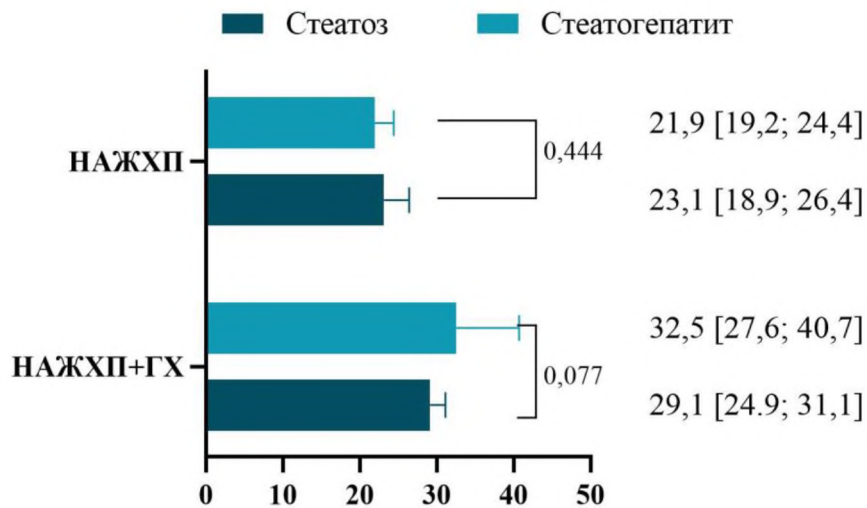


Рисунок 4.2.2 Концентрація ІЛ-8 залежно від стадії НАЖХП в основній групі та групі порівняння, Me [Lq; Uq]

Співставлення медіанних рівнів ІЛ-8 у пацієнтів із НАЖХП з коморбідною ГХ та стеатогепатитом (рис. 4.2.2) показало переважання цих рівнів у пацієнтів зі стеатогепатитом у порівнянні із показниками пацієнтів цієї групи та стеатозом: 32,5 [27,6; 40,7] пг/мл та 29,1 [24,9; 31,1] пг/мл відповідно ($p_{1-2} = 0,077$). У пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП виявився дещо інакший результат: найбільша медіанна концентрація ІЛ-8 спостерігалась у пацієнтів зі стеатозом даної групи – 23,1 [18,9; 26,4] пг/мл, при порівнянні із медіанними рівнями пацієнтів зі стеатогепатитом – 21,9 [19,2; 24,4] пг/мл ($p_{3-4} = 0,444$).

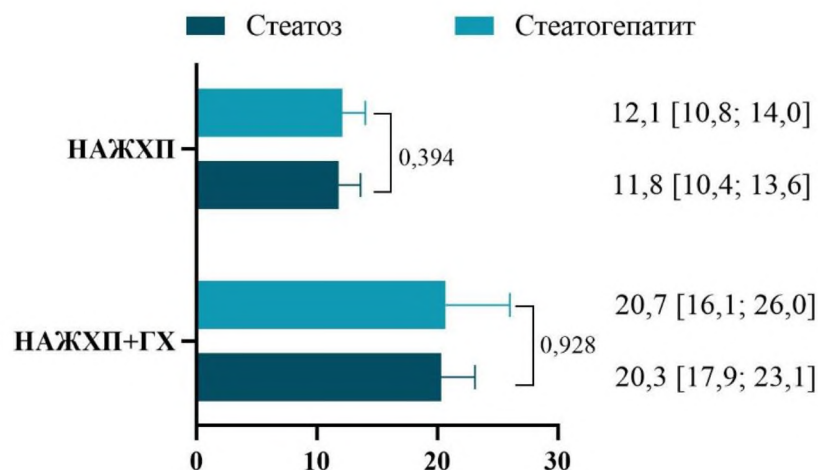


Рисунок 4.2.3 Рівні ІЛ-10 за стадією НАЖХП в основній групі та групі порівняння, Me [Lq; Uq]

Щодо медіанного вмісту ІЛ-10 (рис. 4.2.3) спостерігалась тенденція до збільшення цього показника у пацієнтів зі стеатогепатитом як в основній групі – 20,7 [16,1; 26,0] пг/мл, так і в групі порівняння – 12,1 [10,8; 14,0] пг/мл, на відміну від пацієнтів зі стеатозом: 20,3 [17,9; 23,1] пг/мл ($p_{1-2} = 0,928$) та 11,8 [10,4; 13,6] пг/мл ($p_{3-4} = 0,394$) відповідно.

Аналіз цитокінового балансу за наявним стеатозом або стеатогепатитом у загальній популяції обстежених пацієнтів із НАЖХП наведений у табл. 4.2.1

Таблиця 4.2.1

Медіанні рівні ІЛ-8 та ІЛ-10 у пацієнтів із НАЖХП залежно від ступеню ураження паренхіми печінки, Me [Uq; Lq]

Показник		СТ (n = 57)	СГ (n = 43)	p
ІЛ-8, пг/мл	Всього	25,8 [22,0; 29,3]	25,5 [20,2; 32,5]	0,554
	НАЖХП+ГХ	29,1 [24,9; 31,1]	32,5 [27,6; 40,7]	0,077
	НАЖХП	23,1 [18,9; 26,4]	21,9 [19,2; 24,4]	0,444
ІЛ-10, пг/мл	Всього	14,6 [11,3; 20,1]	15,1 [11,6; 21,2]	0,549
	НАЖХП+ГХ	20,3 [17,9; 23,1]	20,7 [16,1; 26,0]	0,928
	НАЖХП	11,8 [10,4; 13,6]	12,1 [10,8; 14,0]	0,455

Примітка:

p — достовірність відмінностей між групою пацієнтів зі стеатозом та групою пацієнтів зі стеатогепатитом.

Загальна медіанна концентрація ІЛ-8 виявилась практично однаковою як у пацієнтів зі стеатозом – 25,8 [22,0; 29,3] пг/мл, так і у пацієнтів зі стеатогепатитом – 25,5 [20,2; 32,5] пг/мл ($p = 0,554$).

Стосовно рівнів ІЛ-10, то медіана загальних рівнів переважала у пацієнтів із стеатогепатитом – 15,1 [11,6; 21,2] пг/мл, у порівнянні зі стеатозом – 14,6 [11,3; 20,1] ($p = 0,549$).

4.3 ЗВ'ЯЗОК ОБМІНУ СЕЛЕНУ ІЗ ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АКТИВНІСТЬ ПАРЕНХІМИ ПЕЧІНКИ ТА ЦИТОКІНОВИМ ПРОФІЛЕМ

Для аналізування впливу активності обміну селену на ферментативну функцію паренхіми печінки та інтенсивність про- та протизапальної відповіді, а також зв'язку між селенопротеїном Р, селеном та концентрацією функціональних проб печінки та системним підвищенням артеріального тиску залежно від стадії НАЖХП, прораховані кореляційні взємозв'язки між цими показниками та параметрами (рис. 4.3.1, рис. 4.3.2, рис. 4.3.3 а, рис. 4.3.3 б, рис. 4.3.4 а та рис. 4.3.4 б).

Згідно загального кореляційного аналізу за групами дослідження, у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ (рис. 4.3.1) отримана пряма помірна кореляція між рівнями Сел Р та селену: $\rho = 0,300$ ($p = 0,036$). Також у пацієнтів цієї групи визначалася зворотна кореляція помірної сили між рівнями Сел Р та рівнями АЛТ – відповідно $\rho = -0,432$ ($p = 0,002$), та між концентрацією селену та концентрацією АЛТ – $\rho = -0,426$ ($p = 0,002$) відповідно. Зворотний помірний зв'язок також отримано між рівнями Сел Р та АСТ ($\rho = -0,296$, $p = 0,039$).

Визначено, що медіанна концентрація Сел Р достовірно прямо корелювала із вмістом ІЛ-10 ($\rho = 0,289$, $p = 0,044$), а селену — із рівнями ІЛ-8 ($\rho = 0,245$, $p = 0,090$). В свою чергу, ІЛ-8 зворотно корелював з ІЛ-10 ($\rho = -0,269$, $p = 0,061$). Медіанний вміст ІЛ-8 в сироватці крові мав пряму кореляцію із вмістом АСТ ($\rho = 0,315$, $p = 0,027$), тоді як ІЛ-10 мав зворотній зв'язок із рівнями АСТ ($\rho = -0,404$, $p = 0,004$).

Рівні Сел Р та селену достовірно зворотно корелював з показниками КВР: відповідно $\rho = -0,393$, $p = 0,008$ та $\rho = -0,466$, $p = 0,001$. Прямий зв'язок також отримано між значеннями КВР та концентрацією ІЛ-8 ($\rho = 0,343$, $p = 0,023$). Показники КВР також прямо корелювали з рівнями АЛТ ($\rho = 0,297$, $p = 0,050$) та зворотно – з індексом де Рітиса ($\rho = -0,479$, $p = 0,001$).

Рівні САТ були зв'язані прямо з концентрацією АЛТ та АСТ: відповідно $\rho = 0,342$ ($p = 0,016$) та $\rho = 0,317$ ($p = 0,026$). При цьому, показники ДАТ прямо корелювали лише з рівнями ЛФ: $\rho = 0,349$ ($p = 0,014$).

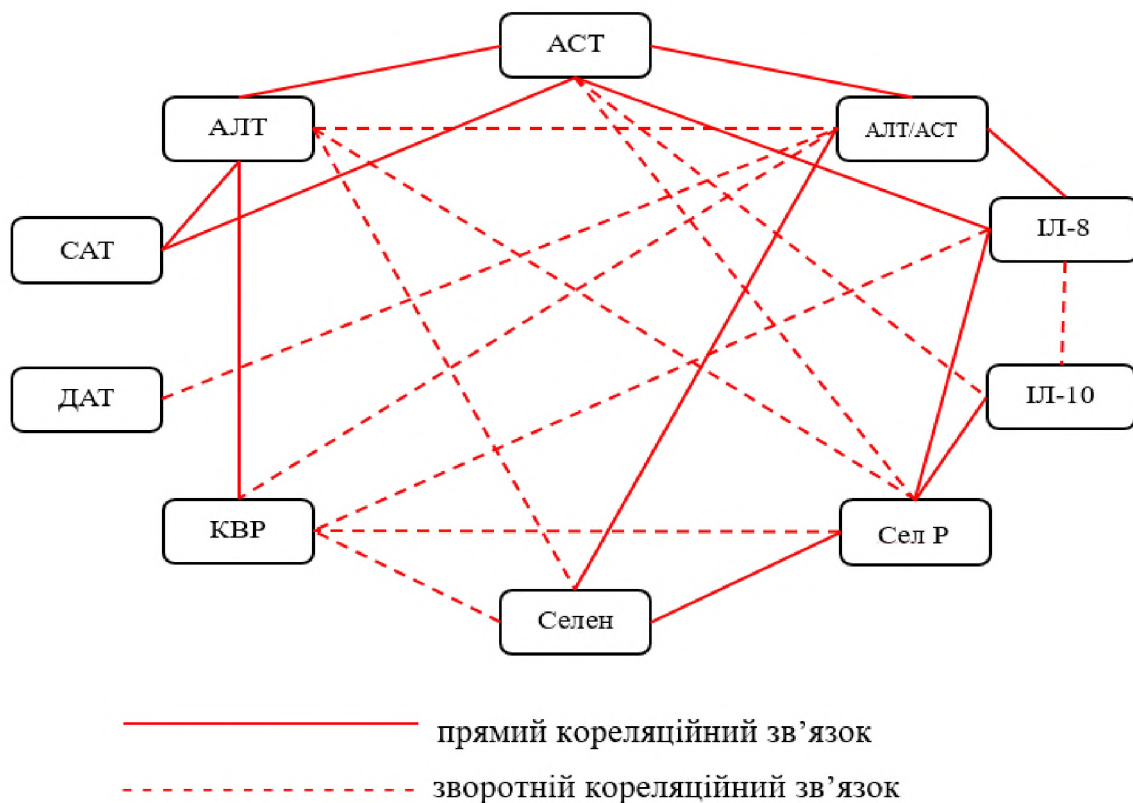


Рисунок 4.3.1 Кореляційна матриця метаболізму селенопротеїну Р та селену, показників стану печінки, маркерів запалення (ІЛ-8 та ІЛ-10) та артеріального тиску у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП й ГХ

У пацієнтів групи порівняння (рис. 4.3.2) концентрація Сел Р виявилась зворотно пов'язана із рівнями АЛТ ($\rho = -0,426$, $p = 0,002$). Подібна тенденція отримана також між рівнями селену та АЛТ ($\rho = -0,272$, $p = 0,053$). Селен також мав пряму кореляцію із показниками індексу де Рітиса ($\rho = 0,329$, $p = 0,019$) та медіанною концентрацією ІЛ-8 ($\rho = 0,381$, $p = 0,006$).

Показники САТ слабо корелювали з рівнями АСТ ($\rho = 0,269$, $p = 0,057$) та ІЛ-10 ($\rho = 0,295$, $p = 0,036$). При цьому значення ДАТ зворотно корелювали з

концентрацією ГГТП ($\rho = -0,303$, $p = 0,030$) та прямо з вмістом ІЛ-10 ($\rho = 0,263$, $p = 0,063$).

Рівні ІЛ-10 достовірно прямо корелювали з концентрацією ЛФ ($\rho = 0,384$, $p = 0,005$), а рівні ІЛ-8 — з вмістом ГГТП в сироватці крові ($\rho = 0,262$, $p = 0,064$).

Показники КВР не показали кореляційних зв'язків з рівнями селенопротеїну Р, селену, ІЛ-8 та ІЛ-10, проте достовірно прямо корелювали як з АЛТ ($\rho = 0,774$, $p < 0,001$), так і з АСТ ($\rho = 0,552$, $p < 0,001$)

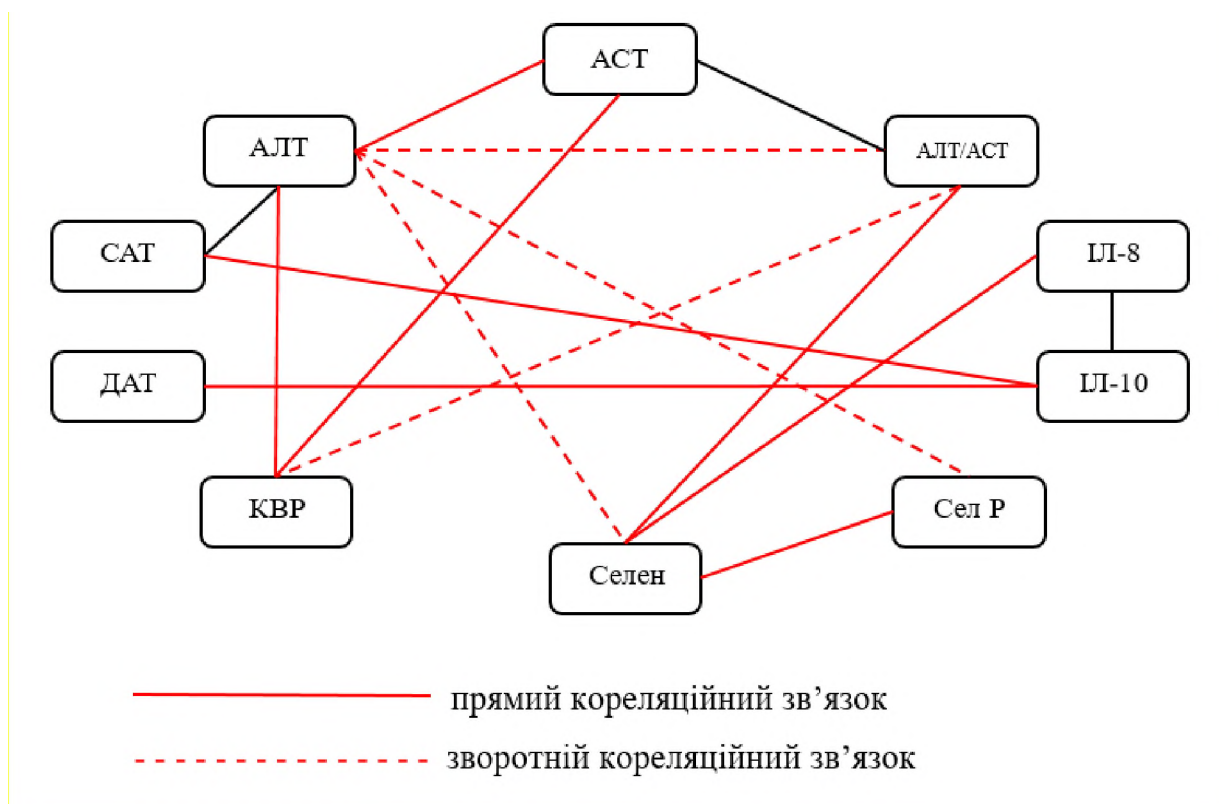


Рисунок 4.3.2 Кореляційна матриця метаболізму селенопротеїну Р та селену, показників стану печінки, маркерів запалення (ІЛ-8 та ІЛ-10) та артеріального тиску у пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП.

Згідно врахування ступеню НАЖХП побудовані кореляційні матриці та отримано наступні результати.

У пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ та стеатозом (рис. 4.3.3 а) визначалася зворотна кореляція між рівнями Сел Р та концентрацією АЛТ ($\rho = -0,336$, $p = 0,087$), а також вмістом ЛФ ($\rho = -0,349$, $p = 0,074$).

Варто наголосити, що зворотну кореляцію Сел Р було визначено з рівнями ІЛ-8 ($\rho = -0,417$, $p = 0,030$) та пряму – з концентрацією ІЛ-10 ($\rho = 0,402$, $p = 0,038$).

Отримано пряму кореляцією між показниками селену та АЛТ ($\rho = -0,435$, $p = 0,023$).

Пряма кореляція була отримана між рівнями ДАТ та АЛТ: $\rho = 0,367$ ($p = 0,060$), а також між значеннями ДАТ та ЛФ: $\rho = 0,437$ ($p = 0,023$). В свою чергу, ЛФ прямо корелювала з АЛТ ($\rho = 0,327$, $p = 0,096$).

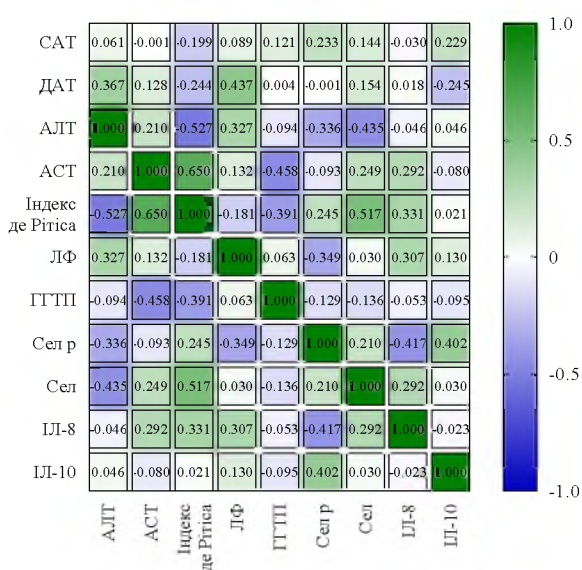


Рисунок 4.3.3 а

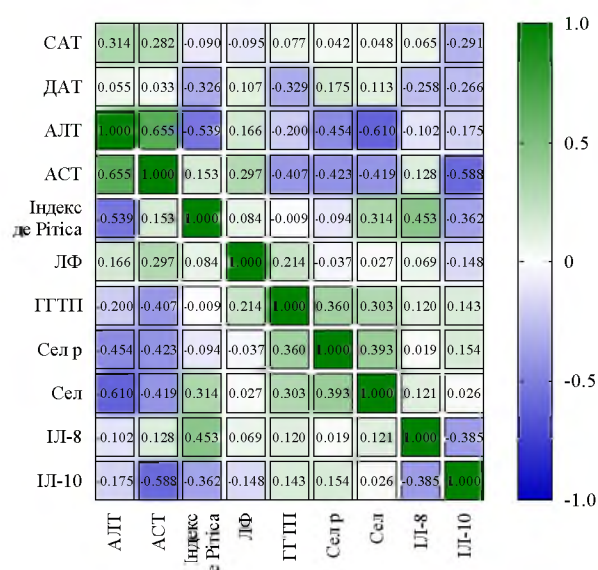


Рисунок 4.3.3 б

Кореляційна матриця метаболізму селенопротеїну Р та селену, показників метаболічної активності печінки, маркерів запалення (ІЛ-8 та ІЛ-10) та артеріального тиску у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ і стеатозом (рис. 4.3.3 а)/ і стеатогепатитом (рис. 4.3.3 б)

У пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ та стеатогепатитом (рис. 4.3.3 б) медіанний вміст Сел Р у сироватці крові достовірно зворотно корелював з рівнями АЛТ ($\rho = -0,454$, $p = 0,034$), а також із концентрацією АСТ ($\rho = -0,423$, $p = 0,050$).

Подібну тенденцію було отримано й щодо селену, рівні якого також достовірно зворотно корелювали з вмістом АЛТ ($\rho = -0,610$, $p = 0,003$) та концентрацією АСТ ($\rho = -0,419$, $p = 0,052$).

Звертає увагу, що зворотний зв'язок також був визначений між рівнями ІЛ-10 та АСТ ($\rho = -0,588$, $p = 0,004$). Зворотні кореляції між Сел Р, ІЛ-10 та АСТ можуть свідчити про зниження прозапальних реакцій на користь інтенсифікації запалення.

У пацієнтів із НАЖХП та стеатозом (рис. 4.3.4 а) концентрація Сел Р прямо корелювала з рівнями селену ($\rho = 0,408$, $p = 0,025$) та вмістом протизапального ІЛ-10 ($\rho = 0,451$, $p = 0,012$), а зворотно корелювала з рівнями АЛТ ($\rho = -0,334$, $p = 0,071$).

В свою чергу, показники селену мали пряму кореляцію із концентрацією ІЛ-8 ($\rho = 0,432$, $p = 0,017$) та зворотну – із вмістом ІЛ-10 ($\rho = -0,332$, $p = 0,073$).

При цьому, прозапальний ІЛ-8 прямо корелював з показниками індекс де Рітиса ($\rho = 0,351$, $p = 0,057$). Протизапальний ІЛ-10 показав пряму кореляцію з рівнями ЛФ ($\rho = 0,441$, $p = 0,015$).

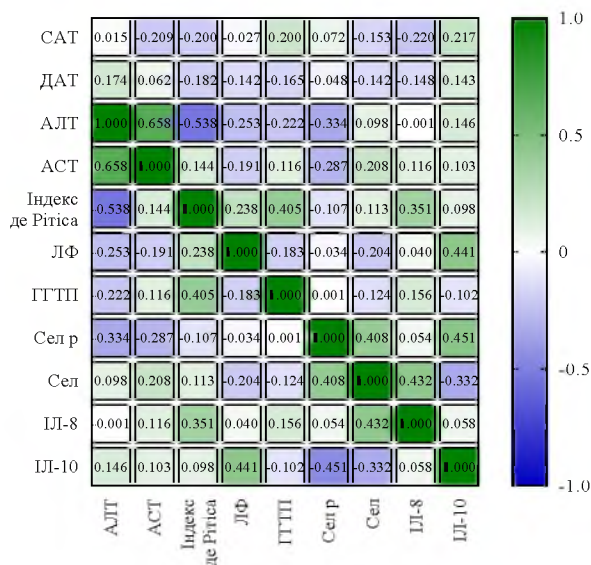


Рисунок 4.3.4 а

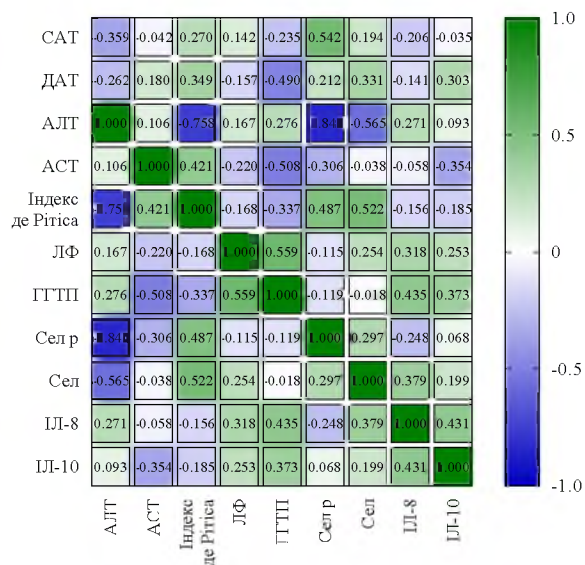


Рисунок 4.3.4 б

Кореляційна матриця метаболізму селенопротеїну Р та селену, показників метаболічної активності печінки, маркерів запалення (ІЛ-8 та ІЛ-10) та артеріального тиску у пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП і стеатозом (рис. 4.3.4 а) / і стеатогепатитом (рис. 4.3.4 б)

У пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП та стеатогепатитом (рис. 4.3.4 б) сильна зворотна кореляція отримана між показниками Сел Р та рівнем АЛТ ($\rho = -0,840, p < 0,001$) та помірна зворотна – між рівнем Сел Р та АСТ ($\rho = -0,306, p = 0,177$). Сел Р продемонстрував пряму кореляцію з показниками індексу де Рітіса ($\rho = 0,487, p = 0,025$) Також визначена пряма кореляція між вмістом Сел Р та показниками САТ ($\rho = 0,542, p = 0,011$).

Рівні селену показали пряму кореляцію із концентрацією ІЛ-8 ($\rho = 0,379, p = 0,090$), а також пряму кореляцію зі значеннями індексу де Рітіса ($\rho = 0,522, p = 0,015$).

Слід додати, що рівні АСТ зворотно достовірно корелювали з рівнем ГГТП ($\rho = -0,508, p = 0,019$). Пряму кореляцію було отримано між рівнями ЛФ та ГГТП ($\rho = 0,559, p = 0,008$)

Таким чином, отримане достовірне значне зниження рівнів селенопротеїну Р та селену у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ, в порівнянні із групою ізольованого перебігу та групою контролю, свідчить про статистично значущі поглиблення процесів виснаження антиоксидантного захисту при наявності супутній ГХ.

Зменшення рівня селенопротеїну Р у пацієнтів основної групи зі стеатогепатитом при порівнянні із пацієнтами цієї групи, що мають стеатоз печінки, та наявність збільшення концентрації селенопротеїну Р у пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП та стеатозом в порівнянні із концентрацією цього показника у пацієнтів із стеатогепатитом групи ізольованого перебігу НАЖХП, засвідчує той факт, що стадія НАЖХП та наявність супутнього системного підвищення артеріального тиску може призводити до виснаження окисно-відновного балансу паренхіми печінки.

Встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями САТ та ІЛ-8, АЛТ, АСТ у пацієнтів із НАЖХП та супутньою ГХ та відсутність зазначених зв'язків у групі із ізольованим перебігом НАЖХП може свідчити про патогенетичну роль артеріальної гіпертензії в інтенсифікації процесів запалення у паренхімі печінки.

З іншого боку, проведений кореляційний аналіз підтверджує наявний зв'язок між концентрацією селену та селенопротеїну Р, маркерами запалення (АЛТ, АСТ) паренхіми печінки, показниками про- та протизапальної відповіді (ІЛ-8, ІЛ-10) у пацієнтів як зі стеатозом, так і стеатогепатитом обох груп дослідження.

Зміни метаболізму селенопротеїну Р та селену можуть бути пов'язані зі зниженням експресії селенопротеїну Р та наявним із цим порушенням транспортування селену у тканини на тлі оксидантного стресу у пацієнтів зі стеатозом, з подальшою потужною активацією антиоксидантної системи на тлі більш інтенсивного запалення паренхіми печінки у пацієнтів зі стеатогепатитом.

За матеріалами розділу опубліковані наступні наукові праці:

1. Iryna I. Tverezovska, Natalia M. Zhelezniakova. The relationship of selenium metabolism with inflammatory activity of the liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension disease. *Wiadomości Lekarski* 2022; 75(11 p1):2671-2676. doi: 10.36740/WLek202211121.
2. I. I. Tverezovska, N. M. Zhelezniakova. Cytokine-dependent mechanisms of the immune response implementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension. *Modern gastroenterology (Ukrainian reviewed scientific and practical specialized journal)* 2022; 5—6 (127—128); 24-32 doi: [10.30978/MG-2022-5-24](https://doi.org/10.30978/MG-2022-5-24).
3. I. I. Tverezovska. Cytokine imbalance and progression of changes in the liver parenchyma in patients with non-alcoholic fatty liver disease and essential hypertension. *Ukrainian Therapeutic Journal (Ukrainian reviewed scientific and practical specialized journal)* 2023; 1; 23-31 doi: 10.30978/UTJ2023-1-22.
4. Iryna I. Tverezovska, Natalia M. Zhelezniakova. Relationships of pro-, anti-inflammatory markers and levels of selenoprotein P and selenium with liver damage grade in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Wiadomości Lekarski* 2022; 75(11 p1):2707

5. Iryna Tverezovska, Natalia Zhelezniakova. Selenium levels and functional state of liver in patients with hypertension and nonalcoholic fatty liver disease. Abstract book of 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH2022) 12-16 October, 2022, Kyoto, Japan, P. 55
6. Tverezovska, I. I., Zhelezniakova, N. M. The relationship between selenium metabolism and anti-inflammatory response in patients with hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. *Ukrainian Journal of Cardiology*, 2022, Vol. 29, App. 1, P. 82
7. Iryna Tverezovska, Natalia Zhelezniakova liver functional status activity indicators in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. Abstract book of Young Science 4.0, 30 of May 2022, Kyiv, Ukraine, P. 119-120. doi: 10.5281/zenodo.6815243
8. Tverezovska, I. I., & Zhelezniakova, N. M. (2022). Correlations of IL-10 and selenoprotein-P in hypertensive and non-hypertensive NAFLD patients with different grade of live damage. Materials of the Maltepe University International Student Congress, (MUIISC 21-22), 12-13 of May, Istambul, Turkey.
9. Zheleznyakova, N., & Tverezovska, I. (2022). Selenoprotein P metabolism and liver functional condition in patients with NAFLD and concomitant hypertension. *Wiadomości Lekarski*. 75(5), 1215. <https://doi.org/10.36740/WLek202205128>.

РОЗДІЛ 5. ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛУ СЕЛЕНОВМІСНОЇ СПОЛУКИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З НАЖХП ТА ГХ

В даному розділі дисертаційної роботи наведені результати динаміки функціонального стану печінки у пацієнтів НАЖХП за наявної супутньої ГХ та без на тлі стандартних лікувальних рекомендацій, антигіпертензивної терапії та з додаванням селеновмісної сполуки – селеніту натрію.

Всім пацієнтам були надані рекомендації щодо корекції харчової поведінки та режиму харчування, відповідної калорійності та асортименту раціону згідно настанов застосування Середньоземноморської дієти [73; 77; 206]. Також пацієнти проінформовані щодо необхідності та доцільності систематичних фізичних навантажень та впливу фізичних навантажень на прогресування як НАЖХП, так і ГХ за наявності.

Антигіпертензивна терапія у пацієнтів основної групи передбачала застосування інгібіторів АПФ (раміприл 5-10 мг/добу або периндоприл терт-бутиламін 2-8 мг/добу) та, за показаннями, додатково призначалися блокатори кальцієвих каналів (амлодипін 5-10 мг/добу) або тіазидоподібні діуретики (індапамід 2,5 мг/добу). Пацієнти основної групи I стадії ГХ отримували моно-антигіпертензивну терапію інгібіторами АПФ (раміприл 5-10 мг/добу або периндоприл терт-бутиламін 4-8 мг/добу). Дозування антигіпертензивних препаратів варіювало залежно від ефективності коригування артеріального тиску даного препарату: раміприл 5-10 мг/добу або периндоприл терт-бутиламін 2-8 мг/добу). Пацієнти основної групи із II стадією ГХ отримували комбіновану антигіпертензивну терапію інгібіторами АПФ (раміприл або периндоприл терт-бутиламін) із блокаторами кальцієвих каналів (амлодипін 5-10 мг/добу) або тіазидоподібні діуретики (індапамід 2,5 мг/добу).

З метою корекції обміну селену 22 пацієнтам основної та 29 хворим групи порівняння додатково до стандартного лікування призначали 300 мкг селеніту натрію один раз на добу протягом перших 2 тижнів з подальшим прийомом

підтримувальної дози 100 мкг один раз на добу протягом наступних 8 тижнів. Відбір пацієнтів, які отримували селеніт натрію, проводився сліпим методом.

Головними умовами прийому натрію селеніту для пацієнтів були інформована згода даного пацієнта та дотримання режиму прийому селеновмісної сполуки. Контроль за прийомом селеновмісного препарату здійснювався кожний тиждень за допомогою телефонного спілкування з даним пацієнтом, та раз на місяць при візиті до лікарні. Кожний пацієнт проінформований щодо режиму та дозування прийому натрію селеніту згідно інструкції.

Повторний біохімічний аналіз крові та визначення показників обміну селену проводилися після завершення лікування: 2-тижневого курсу основної та 8-тижневого курсу підтримуючої терапії селенітом натрію. У пацієнтів, які дотримувались лише рекомендацій щодо модифікації способу життя, через 10 тижнів після першого забору крові .

5.1 ОЦІНКА ВПЛИВУ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ЗАСТОСУВАННЯМ СЕЛЕНІТУ НАТРІЮ НА ПЕРЕБІГ НАЖХП У ПАЦІЄНТІВ З СУПУТНЬОЮ ГХ

Порівняльний аналіз показників метаболізму печінки та обміну селену пацієнтів основної групи до та після лікування наведений у рис 5.1.1 Отримано достовірне підвищення медіанних рівнів селенопротеїну Р та селену вдвічі: відповідно з 19,7 [8,0; 26,7] нг/мл до 43,5 [39,3; 51,9] нг/мл та з 43,5 [39,9; 49,1] мкг/л до 72,3 [61,3; 84,0] мкг/л ($p < 0,001$).

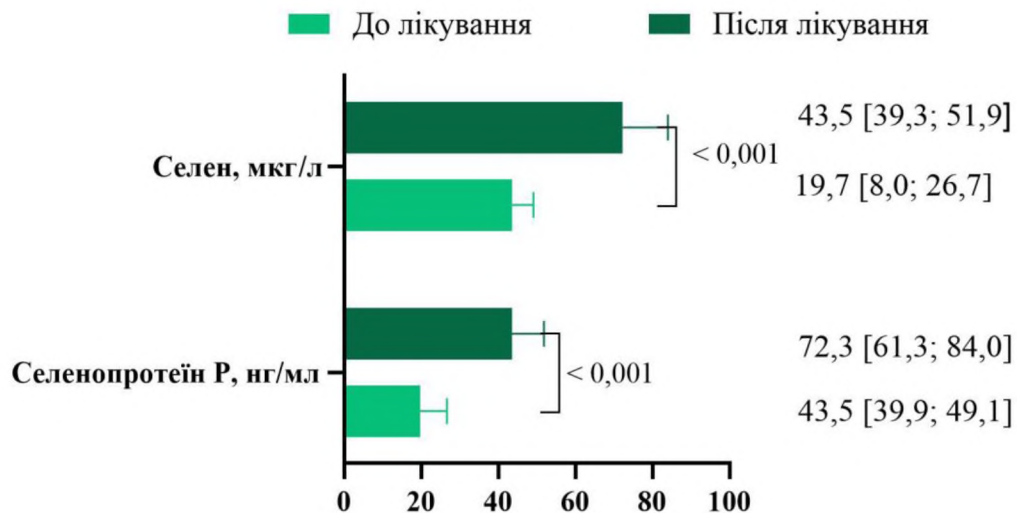


Рис. 5.1.1 Динаміка змін параметрів обміну селену на тлі лікування у пацієнтів із НАЖХП та ГХ.

Медіанні показники рівнів печінкових ферментів, окрім АЛТ, були достовірно зменшені відносно відповідних рівнів до лікування (рис 5.1.2). Медіанні рівні АСТ зменшились з 53,0 [51,0; 56,0] Од/л до лікування до 42,6 [38,7; 47,8] Од/л після лікування ($p < 0,001$), рівні ГГТП та ЛФ змінились з 96,2 [75,0; 109,0] Од/л до 62,1 [54,8; 71,2] Од/л ($p < 0,001$) та з 285,7 [217,6; 321,1] Од/л до 173,9 [147,9; 183,7] Од/л ($p < 0,001$) відповідно. Індекс де Рітіса був 1,16 [1,12; 1,22], став 0,99 [0,90; 1,18], $p < 0,001$. Медіана АЛТ не змінилась достовірно: 45,0 [43,0; 47,5] Од/л до лікування та 42,9 [38,7; 48,5] Од/л після лікування, $p < 0,059$.

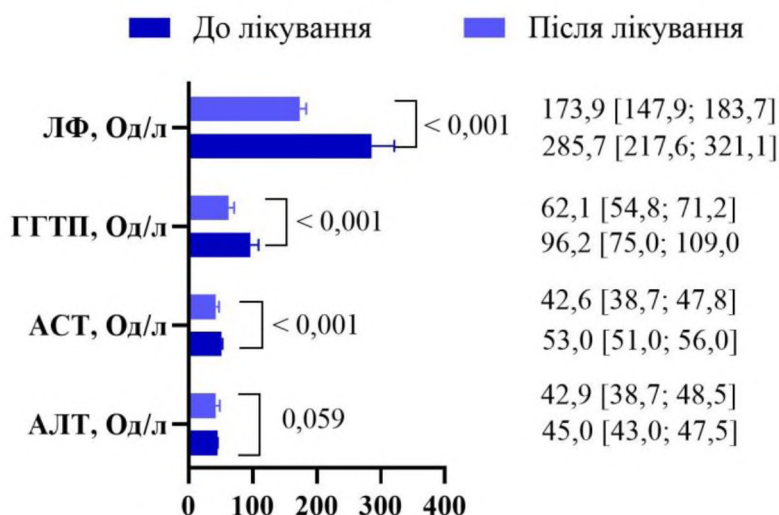


Рис. 5.1.2. Зміни медіанних рівнів печінкових ферментів на тлі лікування у пацієнтів із НАЖХП та ГХ.

Після проведеного лікування аналіз динаміки цитокінового профілю (рис. 5.1.3) продемонстрував достовірне зменшення медіанного вмісту показників практично вдвічі: концентрація ІЛ-8 зменшилась з 29,4 [25,6; 34,9] пг/мл до 13,4 [1,7; 26,0] пг/мл, концентрація ІЛ-10 зменшилась з 20,3 [17,1; 24,4] пг/мл до 14,4 [1,7; 27,2] пг/мл ($p < 0,001$).

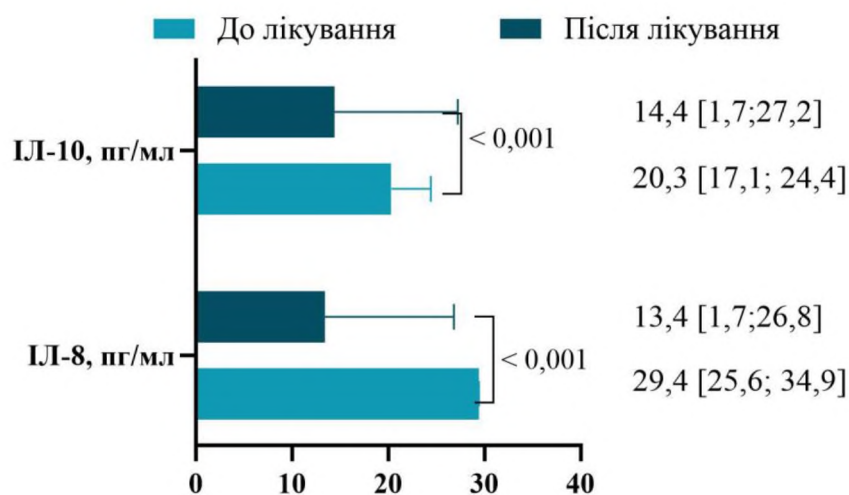


Рис. 5.1.3. Динаміка змін концентрації ІЛ-8 та ІЛ-10 на тлі лікування у пацієнтів із НАЖХП та ГХ.

У пацієнтів групи порівняння також спостерігається тенденція до змін обміну селену та активності паренхіми печінки, а також зареєстроване достовірне підвищення рівнів селенопротеїну Р та зменшення рівнів АЛТ, індексу де Рітіса та ГГТП.

Так, медіанні показники рівнів селенопротеїну Р достовірно збільшились з 43,1 [41,3; 45,4] нг/мл до лікування до 46,0 [40,7; 57,1] нг/мл після лікування ($p=0,025$), тоді як медіанні рівні селену збільшились несуттєво – з 67,2 [61,5; 77,4] мкг/л до 72,5 [61,2; 91,6] мкг/л, проте цей показник був недостовірним ($p=0,065$) (рис. 5.1.4).

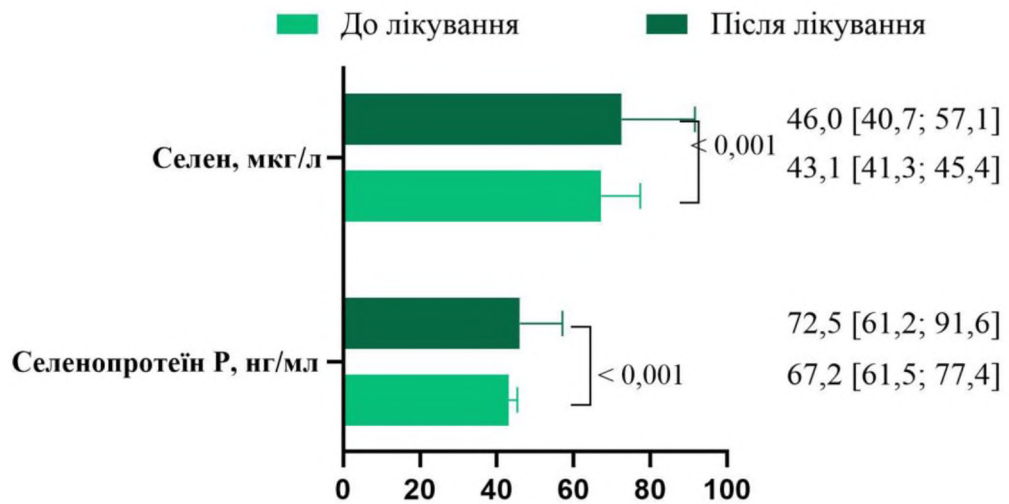


Рис. 5.1.4. Динаміка змін параметрів обміну селену на тлі лікування у пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП.

Щодо аналізу змін ферментів печінки, то у пацієнтів групи порівняння також не всі параметри змінилися після лікування (рис. 5.1.5). Так на тлі лікування достовірно зменшились медіанні рівні ЛФ з 215,5 [183,2; 246,7] Од/л до 168,5 [144,5; 192,2] Од/л ($p < 0,001$) та індексу Де Рітіса з 1,13 [1,11; 1,20] до 1,03 [0,87; 1,19] ($p = 0,003$). Медіанні рівні ГГТП не змінилися: 65,5 [51,5; 76,8] Од/л до лікування та 60,7 [53,7; 69,4] Од/л після лікування, але недостовірно ($p = 0,420$). Цікавим був факт, що рівні АСТ практично не змінилися після лікування: 41,0 [40,0; 45,0] Од/л до та 42,4 [37,0; 47,0] Од/л після, проте це було недостовірно ($p = 0,907$), а підвищення медіанних рівнів АЛТ з 36,0 [34,0; 39,0] Од/л до 41,2 [33,1; 46,8] Од/л після лікування має достовірний характер ($p < 0,001$). Подібні зміни можна пояснити станом постійного підгострого запалення паренхіми печінки, значної потреби в антиоксидантній протекції та характер хронічного перебігу НАЖХП навіть за відсутності у пацієнта артеріальної гіпертензії та ожиріння.

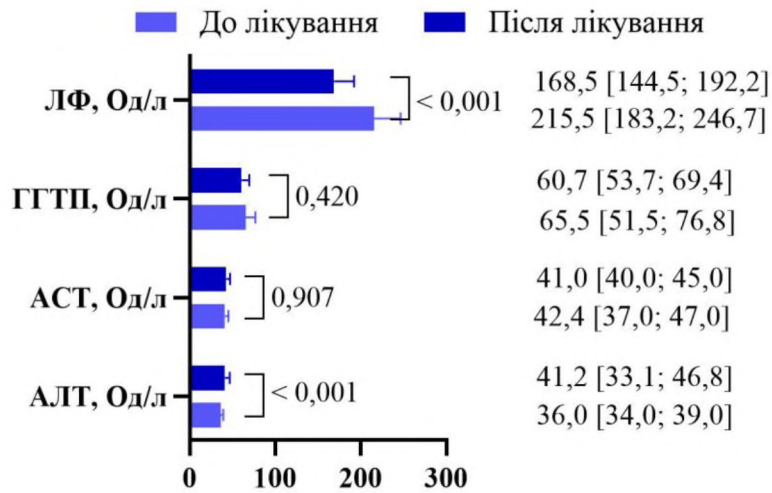


Рис. 5.1.5. Динаміка змін медіанних рівнів печінкових ферментів на тлі лікування у пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП.

Порівняння показників цитокінового профілю (рис. 5.1.6) після лікування у пацієнтів ізольованого перебігу НАЖХП виявило також зміни, проте не настільки виражені, як у пацієнтів із НАЖХП та супутньою ГХ. Так рівні ІЛ-8 зменшилась з 22,4 [19,1; 25,8] пг/мл до 13,5 [1,3; 25,6] пг/мл, а концентрація ІЛ-10 зменшилась з 12,1 [10,5; 13,7] пг/мл до 10,2 [1,2; 24,5] пг/мл ($p < 0,001$).

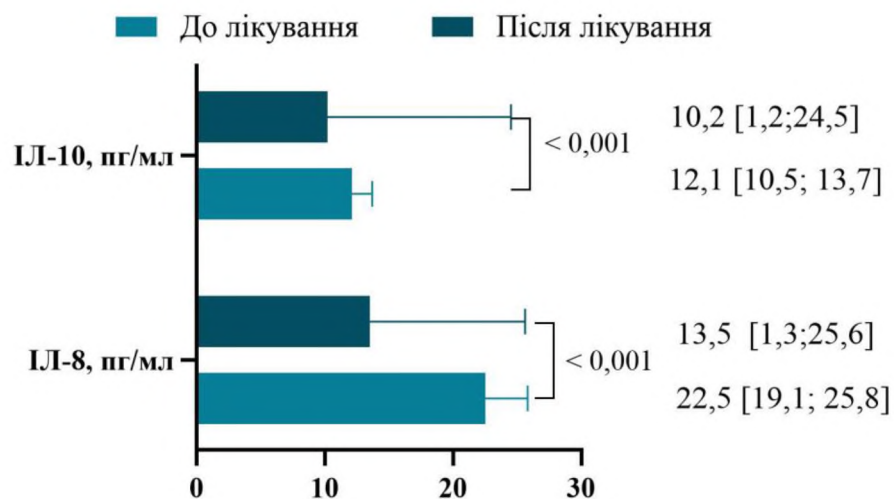


Рис. 5.1.6. Динаміка змін вмісту ІЛ-8 та ІЛ-10 на тлі лікування у пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП.

Для того, щоб проаналізувати, чи дійсно функціональний стан паренхіми печінки на різних стадіях НАЖХП може впливати на ефективність комплексної терапії, основну групу та групу порівняння було розподілено на підгрупи пацієнтів, залежно від наявного в даного пацієнта стеатозу та стеатогепатиту. Жодних достовірних змін у параметрах селенового обміну, ферментативної функції паренхіми печінки, а також змін цитокінового профілю визначено не було (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Порівняння рівнів печінкових тестів, селену та селенопротеїну Р пацієнтів основної групи та групи порівняння в залежності від наявності в них стеатозу та стеатогепатиту, Ме [IQR]

Показ- ник	НАЖХП+ГХ (n = 49)			НАЖХП (n = 51)			p ₁₋₂	p ₃₋₄
	СТ (n = 27)	СГ (n = 22)	p	СТ (n = 30)	СГ (n = 21)	p		
Сел Р, нг/мл	44,8 [40,7; 52,5]	42,7 [37,4; 50,9]	0,421	45,3 [40,3; 57,5]	47,5 [41,0; 53,5]	0,818	0,654	0,206
Селен, мкг/л	75,7 [61,5; 82,3]	69,1 [56,5; 89,1]	0,740	76,1 [61,0; 92,0]	68,3 [58,5; 93,4]	0,804	0,544	0,716
АЛТ, Од/л	45,5 [39,7; 49,0]	40,4 [38,4; 48,2]	0,240	41,1 [32,5; 45,7]	43,9 [35,3; 48,1]	0,329	0,068	0,535
АСТ, Од/л	42,2 [37,6; 47,0]	45,3 [38,8; 50,2]	0,178	42,4 [35,9; 47,7]	42,4 [38,4; 48,1]	0,626	1,000	0,409
Індекс Де Ріміса	0,99 [0,86; 1,08]	1,05 [0,92; 1,21]	0,159	0,98 [0,88; 1,28]	1,05 [0,86; 1,11]	0,605	0,502	0,331
ГГТП, Од/л	60,3 [52,1; 72,3]	64,2 [57,2; 69,5]	0,445	62,8 [57,4; 69,8]	55,9 [46,5; 65,7]	0,165	0,725	0,089
ЛФ, Од/л	168,7 [146,3; 179,3]	176,3 [150,8; 178,5]	0,273	178,3 [142,4; 192,7]	163,3 [142,7; 186,0]	0,521	0,570	0,229
ІЛ-8, нг/мл	18,5 [1,3;26,1]	5,2 [1,8;26,9]	0,952	24,4 [1,6;26,8]	6,4 [1,2;27,1]	0,967	0,968	0,976
ІЛ-10, нг/мл	9,8 [3,6;25,6]	13,1 [2,2;25,4]	0,596	11,4 [2,7;24,3]	13,5 [1,5;24,8]	0,810	0,484	0,936

Примітка:

СТ — стеатоз; СГ — стеатогепатит;

p₁₋₂ — достовірність відмінностей між підгрупами пацієнтів зі стеатозом;

p₃₋₄ — достовірність відмінностей між підгрупами пацієнтів зі стеатогепатитом

5.2 АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ДОДАВАННЯ СЕЛЕНІТУ НАТРІЮ ДО СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НАЖХП НА ТЛІ ГХ

Для аналізу ефективності додавання селеновмісного препарату пацієнти основної групи дослідження та групи порівняння сліпим методом були розподілені на підгрупи. Одна підгрупа кожної групи дослідження отримувала селеніт натрію протягом встановленого терміну (300 мкг селеніту натрію протягом перших 2 тижнів з подальшим прийомом підтримувальної дози 100 мкг протягом наступних 8 тижнів), а інша підгрупа пацієнтів не отримувала даний препарат.

При оцінюванні даних метаболізму селену та активності печінкових проб залежно від прийому натрію селеніту (*табл. 5.2*) звертає на себе увагу те, що в групі із ізольованим перебігом НАЖХП на тлі прийому селеніту натрію отримане достовірне підвищення медіанних рівнів селенопротеїну Р – 53,6 [43,1; 60,4] нг/мл в осіб, які вживали селеніт натрію, та 42,1 [37,5; 46,1] нг/мл, що не вживали селеніт натрію ($p < 0,001$), та селену – 89,1 [63,4; 99,5] мкг/л на тлі суплементції селену та 65,3 [59,5; 75,9] мкг/л без суплементції селену ($p=0,018$), а також зменшення рівнів АСТ – 41,7 [32,6; 43,2] Од/л та відповідно 43,1 [40,2; 53,1] Од/л ($p=0,018$). Також тенденція до зменшення рівнів АЛТ (40,0 [32,5; 45,6] Од/л у порівнянні з 43,2 [39,4; 49,3] Од/л, $p=0,075$) та ГГТП в осіб, які приймали селеновмісну сполуку (60,2 [51,9; 65,0] Од/л у порівнянні з 64,7 [56,3; 71,3] Од/л, $p=0,094$).

В групі із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ при порівнянні даних медіанних рівнів пацієнтів, які вживали селеновмісний препарат та не вживали, достовірних змін у досліджуваних параметрах виявлено не було. Подібна картина може бути зумовлена виснаженням антиоксидантного захисту тканини печінки та її прогресуючим запаленням за супутньої ГХ, а також ймовірно більшою потребою у селені для метаболічних процесів. Також відсутність змін на тлі суплементції селену в основній групі може бути обумовлена недостатньою тривалістю лікування або неадекватним режимом дозування

препарату селеніту натрію за умов наявності супутньої ГХ, що має бути враховано при призначенні його у пацієнтів при коморбідном перебігу НАЖХП та ГХ.

Таблиця 5.2

Порівняння рівнів печінкових тестів, селену та селенопротеїну Р в залежності від суплементачії селену, Me [IQR]

Показник	НАЖХП+ГХ (n = 49)			НАЖХП (n = 51)		
	Без селену (n = 27)	З додаванням селену (n = 22)	р	Без селену (n = 22)	З додаванням селену (n = 29)	р
Сел Р, нг/мл	43,3 [40,8; 50,1]	46,3 [34,1; 54,4]	0,560	42,1 [37,5; 46,1]	53,6 [43,1; 60,4]	0,001
Селен, мкг/л	72,3 [54,3; 85,9]	71,5 [64,2; 82,9]	0,574	65,3 [59,5; 75,9]	89,1 [63,4; 99,5]	0,009
АЛТ, Од/л	42,9 [39,7; 49,9]	43,0 [38,0; 47,8]	0,540	43,2 [39,4; 49,3]	40,0 [32,5; 45,6]	0,075
АСТ, Од/л	41,7 [36,6; 47,7]	44,6 [39,9; 48,4]	0,439	43,1 [40,2; 53,1]	41,7 [32,6; 43,2]	0,018
Індекс Де Ріміса	0,96 [0,89; 1,18]	1,05 [0,93; 1,24]	0,213	0,97 [0,86; 1,28]	1,05 [0,87; 1,16]	0,939
ГГТП, Од/л	64,2 [55,3; 73,5]	59,8 [54,3; 69,0]	0,213	64,7 [56,3; 71,3]	60,2 [51,9; 65,0]	0,094
ЛФ, Од/л	170,4 [146,7; 180,1]	175,0 [162,3; 187,8]	0,587	178,9 [151,2; 193,4]	157,6 [134,4; 188,8]	0,106
ІІ-8, нг/мл	13,2 [1,2; 26,3]	12,4 [1,2; 26,5]	0,332	14,8 [1,7; 27,8]	14,1 [1,2; 26,1]	0,478
ІІ-10, нг/мл	12,3 [2,6; 25,2]	13,5 [3,4; 25,2]	0,509	11,5 [3,2; 24,8]	9,3 [1,1; 24,6]	0,535

Примітка:

р — достовірність відмінностей між групами без додавання селену та з додаванням селену.

Таким чином, комплексне лікування пацієнтів із НАЖХП, як із супутньою ГХ, так і без з додатковим застосування селеніту натрію позитивно впливає як на

метаболичну активність паренхіми печінки, так і на обмін селену. Проте відсутність змін медіанних рівнів селену на тлі комплексного лікування у пацієнтів із НАЖХП може свідчити про підвищену потребу в селені за умов наявності супутньої ГХ.

Додаткове використання селеніту натрію у комплексній терапії хворих на ізольовану НАЖХП супроводжується достовірно більш виразною позитивною динамікою показників обміну селену та АСТ в порівнянні з пацієнтами, які дотримувалися лише рекомендацій щодо модифікації способу життя.

За матеріалами розділу опубліковані наступні наукові праці:

1. Tverezovska I., Zhelezniakova N. Selenium use potency in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and concomitant arterial hypertension. 1st International Conference on Frontiers in Academic Research ICFAR 2023 (February 18-21, 2023). Turkey: Konya. – Vol. 1. – 222-223.

2. Tverezovska II, Zhelezniakova NM. Therapeutic potential of sodium selenite in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension disease. *Modern Gastroenterology (Ukraine)*. 2023;3:20-28. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-3-20>.

3. Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. Дисбаланс селену як прогностичний маркер прогресування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки / Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України (19 — 22 вересня 2023, м. Київ), — Київ, 2023. — Том. 30, Додаток 1. — С. 97.

РОЗДІЛ 6 ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ НАЖХП ТА СУПУТНЬОЇ ГХ НА ПІДСТАВІ ВИЗНАЧЕННЯ СЕЛЕНОПРОТЕЇНУ Р, СЕЛЕНУ ТА ПОКАЗНИКІВ ПЕЧІНКОВОГО ГОМЕОСТАЗУ

В даному підрозділі надано предиктори, асоційовані з розвитком НАЖХП. Для аналізу були взяті група здорових осіб ($n = 20$) та пацієнти з НАЖХП ($n = 51$). Виділено предиктори розвитку НАЖХП. Тобто, які фактори у здорової особи можуть бути пов'язані з НАЖХП.

6.1 Фактори, асоційовані з розвитком НАЖХП

Для прогнозування предикторів були визначені наступні параметри: вік, стать, САТ, ДАТ, ІМТ, медіанні рівні лейкоцитів, тромбоцитів, гемоглобіну, ШОЕ ЗХ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТАГ, АЛТ, АСТ, селену та селенопротеїну Р.

Таблиця 6.1.1

Предиктори розвитку НАЖХП серед клініко-анамнестичної характеристики

Предиктор	Уніваріативний			Мультиваріативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	p	ВШ	95.0 % ДІ	p
Вік, років	1,008	0,992–1,102	0,862	—		
Стать (чоловіча)	0,856	0,302–2,427	0,769	—		
САТ, мм рт. ст.	1,066	1,009–1,127	0,023	1,058	0,999–1,120	0,053
ДАТ, мм рт. ст.	0,996	0,918–1,081	0,928	—		
ІМТ, кг/м ²	1,305	1,078–1,579	0,006	1,284	1,053–1,565	0,014

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

Так, в уніваріативному аналізі (табл. 6.1.1) з розвитком НАЖХП у здорових осіб достовірно асоціювалися САТ (ВШ = 1,066 [95,0 % ДІ 1,009–1,127], $p = 0,023$) та ІМТ (ВШ = 1,305 [95,0 % ДІ 1,078–1,579], $p = 0,006$).

В мультиваріативному аналізі (табл. 6.1.1) було підтверджено пряму асоціацію даних показників. Так, збільшення САТ на 1 мм рт. ст. підвищувало вірогідність розвитку НАЖХП на 5,8 %: ВШ = 1,058 [95,0 % ДІ 0,999–1,120], $p = 0,053$; збільшення ІМТ на 1 кг/м² збільшувало дану вірогідність на 28,4 %: ВШ = 1,284 [95,0 % ДІ 1,053–1,565], $p = 0,014$.

Таблиця 6.1.2

Розрахунок предикторів розвитку НАЖХП серед показників клінічного аналізу крові

Предиктор	Уніваріативний			Мультиваріативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	p	ВШ	95.0 % ДІ	p
Лейкоцити, $10^9/л$	2,303	1,279–4,148	0,005	2,242	1,206–4,166	0,011
Лімфоцити, %	0,994	0,906–1,092	0,906		—	
Палічкоядерні, %	1,036	0,817–1,313	0,773		—	
Сегментоядерні %	1,004	0,927–1,088	0,919		—	
Гемоглобін, г/л	0,987	0,957–1,018	0,408		—	
Еритроцити, $10^{12}/л$	1,079	0,276–4,223	0,913		—	
Тромбоцити, $10^9/л$	0,724	0,606–0,866	<0,001	0,631	0,445–0,895	0,010
ШОЕ, мм/год	1,040	0,957–1,130	0,355		—	

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

Серед досліджених параметрів клінічного аналізу крові уніваріативному аналізі (табл. 6.1.2) достовірно прямо з вірогідністю розвитку НАЖХП асоціювалися рівні лейкоцитів та зворотно рівні тромбоцитів: відповідно ВШ = 2,303 [95,0 % ДІ 1,279–4,148] ($p = 0,005$) та ВШ = 0,724 [95,0 % ДІ 0,606–0,866].

В мультиваріативному аналізі (табл. 6.1.2) було підтверджено отримані достовірні предиктори клінічного аналізу крові: рівень лейкоцитів

(ВШ = 2,242 [95,0 % ДІ 1,206–4,166], $p = 0,011$) та тромбоцитів (ВШ = 0,631 [95,0 % ДІ 0,445–0,895], $p = 0,010$)

Таблиця 6.1.3

Визначення предикторів розвитку НАЖХП серед показників ліпідного обміну

Предиктор	Уніваріативний			Мультиваріативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	p	ВШ	95.0 % ДІ	p
ЗХ, ммоль/л	7,069	2,754–18,147	< 0,001	4,547	1,185–17,438	0,027
ТАГ, ммоль/л	15,579	3,590–67,595	< 0,001	93,606	1,788–131,24	0,025
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,059	0,011–0,331	0,001	—	—	—
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	11,190	3,406–36,762	< 0,001	—	—	—
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,015	0,002–0,135	< 0,001	0,001	0,001–0,344	0,019

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

В уніваріативному аналізі (табл. 6.1.3) усі досліджені показники ліпідного профілю були асоційовані з розвитком НАЖХП. Так, рівні ЗХ асоціювалися прямо (ВШ = 7,069 [95,0 % ДІ 2,754–18,147], $p < 0,001$); ТАГ показали пряму асоціацію (ВШ = 15,579 [95,0 % ДІ 3,590–67,595], $p < 0,001$) та ХС ЛПНЩ також асоціювалися прямо (ВШ = 11,190 [95,0 % ДІ 3,406–36,762], $p < 0,001$); рівні ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ асоціювалися зворотно (відповідно ВШ = 0,059 [95,0 % ДІ 0,011–0,331], $p = 0,001$ та ВШ = 0,015 [95,0 % ДІ 0,002–0,135], $p < 0,001$).

Проте в мультиваріативному аналізі (табл. 6.1.3) з розвитком НАЖХП у здорових осіб асоціювалися лише рівні ЗХ (ВШ = 4,547 [95,0 % ДІ 1,185–

17,438], $p = 0,027$), ТАГ (ВШ = 93,606 [95,0 % ДІ 1,788–131,24], $p = 0,025$) та ХС ЛПДНЩ (ВШ = 0,001 [95,0 % ДІ 0,001–0,344], $p = 0,019$).

Таблиця 6.1.4

Обчислення предикторного потенціалу розвитку НАЖХП селену та селенопротеїну Р

Предиктор	Уніваріативний			Мультиваріативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	p	ВШ	95.0 % ДІ	p
<i>Сел Р, мкг/л</i>	0,233	0,127–0,429	< 0,001	0,895	0,826–0,970	0,007
<i>Селен, мкг/л</i>	0,906	0,866–0,947	< 0,001	0,966	0,910–1,027	0,268

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

В уніваріативному аналізі (табл. 6.1.4) рівні селенопротеїну Р та селену асоціювалися з розвитком НАЖХП у здорових осіб зворотно: відповідно ВШ = 0,233 [95,0 % ДІ 0,127–0,429] ($p < 0,001$) та ВШ = 0,906 [95,0 % ДІ 0,866–0,947] ($p < 0,001$).

В мультиваріативному аналізі (табл. 6.4) рівні селену не показали достовірної асоціації з розвитком НАЖХП, але рівні селенопротеїну Р залишилися достовірним предиктором НАЖХП: ВШ = 0,895 [95,0 % ДІ 0,826–0,970], $p < 0,001$

Враховуючи попередній аналіз було проведено додаткові розрахунки, які включали лише достовірні предиктори розвитку НАЖХП з метою виявлення найбільш достовірних факторів та побудовано модель розвитку НАЖХП у здорових осіб (табл. 6.1.5).

Модель прогнозування розвитку НАЖХП у здорових осіб

Предиктор	ВШ	95.0 % ДІ	p
<i>Модель (Nagelkerke R² = 0,885)</i>			
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,733	1,148–52,101	0,036
ЗХ, ммоль/л	9,944	1,433–68,990	0,020
Сел Р, мкг/л	0,254	0,101–0,639	0,004

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

В даній моделі було враховано рівні селенопротеїну Р, а серед додаткових предикторів було визначено рівні лейкоцитів та ЗХ. Вміст лейкоцитів та ЗХ асоціювався прямо з вірогідністю розвитку НАЖХП: відповідно ВШ = 7,733 [95,0 % ДІ 1,148–52,101] (p = 0,036) та ВШ = 9,944 [95,0 % ДІ 1,433–68,990] (p = 0,020). Проте розвиток НАЖХП асоціювався зі зменшенням концентрації селенопротеїну Р: ВШ = 0,254 [95,0 % ДІ 0,101–0,639] (p = 0,004).

Отримана модель (Nagelkerke R² = 0,885) мала високі прогностичні характеристики (табл. 6.5).

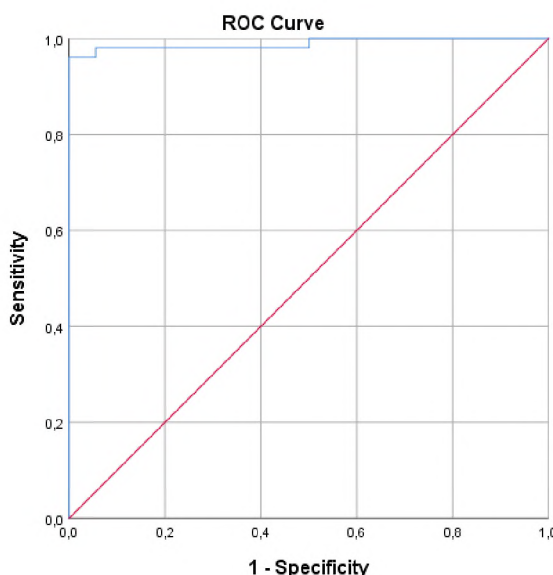


Рисунок 6.1 ROC-крива моделі прогнозування розвитку НАЖХП у здорових осіб (AUC = 0,989 [95,0 % ДІ 0,969–1,000], p < 0,001).

Показник	Значення	Чутливість, %	Специфічність, %
Найбільша чутливість	-3,9727	100,0	50,0
Найбільша специфічність	1,0634	96,1	100,0
Оптимальне значення	-0,6277	98,0	88,9
Модель	$\text{HAЖХП} = -12,261 +$ $+ [2,045 \times \text{лейкоцити, } 10^9/\text{л}] +$ $+ [2,297 \times \text{ЗХ, ммоль/л}] - [1,372 \times \text{Сел Р, мкг/л}]$		

6.2 Прогнозування коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ

В даному підрозділі визначено предиктори та побудовано математичну модель прогнозування коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ. Для цього було проаналізовано клініко-анамнестичні та лабораторні дані пацієнтів з ізольованим ($n = 51$) перебігом НАЖХП та коморбідним ($n = 49$) перебігом НАЖХП та ГХ.

Шанси більше 1,0 означають більшу вірогідність ізольованого перебігу НАЖХП.

Таблиця 6.2.1

Розрахунок предикторів коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ серед параметрів клініко-анамнестичної характеристики

Предиктор	Уніваріативний			Мультиваріативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	p	ВШ	95.0 % ДІ	p
Вік, років	0,982	0,919–1,049	0,591	—		
Стать (чоловіча)	1,444	0,638–3,268	0,378	—		
ІМТ, кг/м ²	0,785	0,619–0,928	0,007	0,759	0,620–0,930	0,008

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

Так, в уніваріативному та мультиваріативному аналізі (табл. 6.2.1) більший показник ІМТ пацієнтів асоціювався з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ: ВШ = 0,785 [95,0 % ДІ 0,619–0,928], $p = 0,007$. Стать та вік пацієнтів не показали асоціацію з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ.

Таблиця 6.2.2

Обчислення предикторів коморбідного розвитку ГХ на тлі серед параметрів клінічного аналізу крові

Предиктор	Уніваріативний			Мультиваріативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	p	ВШ	95.0 % ДІ	p
Лейкоцити, $10^9/л$	1,089	0,881–1,346	0,433		—	
Лімфоцити, %	0,973	0,914–1,036	0,394		—	
Палічкоядерні, %	1,115	0,928–1,341	0,244		—	
Сегментоядерні, %	1,005	0,950–1,064	0,853		—	
Гемоглобін, г/л	1,007	0,988–1,027	0,465		—	
Еритроцити, $10^{12}/л$	1,227	0,607–2,483	0,569		—	
Тромбоцити, $10^9/л$	2,027	0,828–4,964	0,122		—	
ШОЕ, мм/год	0,967	0,930–1,006	0,095	0,967	0,930–1,006	0,095

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

Серед параметрів клінічного аналізу крові в уніваріативному та мультиваріативному аналізі (табл. 6.2.2) з більшою вірогідністю коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ асоціювалися вищі рівні ШОЕ: ВШ = 0,967 [95,0 % ДІ 0,930–1,006], $p = 0,095$.

В уніваріативному аналізі (табл. 6.2.3) зворотну асоціацію з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ визначено відносно рівнів АЛТ (ВШ = 0,574 [95,0 % ДІ 0,467–0,705], $p < 0,001$), АСТ (ВШ = 0,371 [95,0 % ДІ 0,216–0,638], $p < 0,001$), ГГТП (ВШ = 0,937 [95,0 % ДІ 0,913–0,962], $p < 0,001$) та ЛФ (ВШ = 0,984 [95,0 % ДІ 0,976–0,992], $p < 0,001$).

Визначення предикторів розвитку ГХ у пацієнтів із НАЖХП серед біохімічного аналізу крові

Предиктор	Уніваріативний			Мультиваріативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	р	ВШ	95.0 % ДІ	р
АЛТ, Од/л	0,574	0,467–0,705	< 0,001	0,599	0,479–0,748	< 0,001
АСТ, Од/л	0,371	0,216–0,638	< 0,001		—	
ГГТП, Од/л	0,937	0,913–0,962	< 0,001	0,947	0,915–0,980	0,002
ЛФ, Од/л	0,984	0,976–0,992	< 0,001		—	

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

При цьому, в мультиваріативному аналізі з більшою вірогідністю коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ асоціювалися вищі рівні АЛТ та ГГТП: відповідно ВШ = 0,599 [95,0 % ДІ 0,479–0,748] (р < 0,001) та ВШ = 0,947 [95,0 % ДІ 0,915–0,980], р = 0,002

Предиктори коморбідного розвитку НАЖХП та ГХ серед ліпідного профілю

Предиктор	Уніваріативний			Мультиваріативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	р	ВШ	95.0 % ДІ	р
ЗХ, ммоль/л	0,690	0,481–0,989	0,043	0,616	0,387–0,981	0,041
ТАГ, ммоль/л	4,356	2,131–8,906	< 0,001	10,388	3,456–31,229	< 0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,702	0,125–3,924	0,687		—	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,549	0,353–0,856	0,008		—	
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,046	0,005–0,456	0,009	0,008	0,001–0,180	0,003

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

Серед досліджених параметрів метаболізму ліпідів (табл. 6.2.4) з більшою вірогідністю коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ асоціювалися вищі рівні ЗХ (ВШ = 0,690 [95,0 % ДІ 0,481–0,989], $p = 0,043$), нижчі рівні ТАГ (ВШ = 4,356 [95,0 % ДІ 2,131–8,906], $p < 0,001$) та вищі рівні ХС ЛПНЩ (ВШ = 0,549 [95,0 % ДІ 0,353–0,856], $p = 0,008$) та ХС ЛПДНЩ (ВШ = 0,046 [95,0 % ДІ 0,005–0,456], $p = 0,009$).

При цьому, в мультиваріативному аналізі (табл. 6.2.4) з більшою вірогідністю коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ визначили асоціацію рівні ЗХ (ВШ = 0,616 [95,0 % ДІ 0,387–0,981], $p = 0,041$), ТАГ (ВШ = 10,388 [95,0 % ДІ 3,456–31,229], $p < 0,001$) та ХС ЛПДНЩ (ВШ = 0,008 [95,0 % ДІ 0,001–0,180], $p = 0,003$).

Таблиця 6.2.5

Розрахунок предикторів супутнього розвитку ГХ у пацієнтів із НАЖХП серед обміну селену та показників цитокінового профілю

Предиктор	Унівариативний			Мультивариативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	p	ВШ	95.0 % ДІ	p
Сел Р, нг/мл	1,459	1,234–1,724	< 0,001	3,778	0,980–14,568	0,054
Селен, мкг/л	1,188	1,114–1,267	< 0,001	1,087	1,010–1,170	0,027
ІЛ-8, пг/мл	0,778	0,700–0,865	< 0,001		—	
ІЛ-10, пг/мл	0,561	0,447–0,705	< 0,001	0,773	0,593–1,008	0,057

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

В унівариативному аналізі (табл. 6.2.5) вищі рівні селенопротеїну Р та селену асоціювалися з більшою вірогідністю ізольованого перебігу НАЖХП: відповідно ВШ = 1,459 [95,0 % ДІ 1,234–1,724] ($p < 0,001$) та ВШ = 1,188 [95,0 % ДІ 1,114–1,267] ($p < 0,001$). При цьому вищі рівні ІЛ-8 та ІЛ-10 асоціювалися з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ: відповідно

ВШ = 0,778 [95,0 % ДІ 0,700–0,865] ($p < 0,001$) та ВШ = 0,561 [95,0 % ДІ 0,447–0,705] ($p < 0,001$).

В мультиваріативному аналізі (табл. 6.2.5) вищі рівні селенопротеїну Р та селену також асоціювалися з ізольованим перебігом НАЖХП: відповідно ВШ = 3,778 [95,0 % ДІ 0,980–14,568] ($p = 0,054$) та ВШ = 1,087 [95,0 % ДІ 1,010–1,170] ($p = 0,027$). Вищі рівні ІЛ-10 показали зворотну асоціацію: ВШ = 0,773 [95,0 % ДІ 0,593–1,008] ($p = 0,057$).

Таблиця 6.2.6

Моделі прогнозування коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ

Предиктор	ВШ	95.0 % ДІ	p
<i>Модель 1 (Nagelkerke R² = 0,919)</i>			
ШОЕ, мм/год	0,868	0,745–1,010	0,068
АЛТ, Од/л	0,513	0,331–0,796	0,003
ЗХ, ммоль/л	0,198	0,034–1,152	0,071
Сел Р, нг/мл	1,459	1,121–1,899	0,005
<i>Модель 2 (Nagelkerke R² = 0,898)</i>			
АЛТ, Од/л	0,513	0,331–0,796	0,003
Селен, мкг/л	1,177	1,066–1,299	0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,007	0,001–2,446	0,097

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

Враховуючі отримані дані було розраховано дві прогностичні моделі (табл. 6.2.6). Так, в **модель 1** увійшли рівні ШОЕ (ВШ = 0,868 [95,0 % ДІ 0,745–1,010], $p = 0,068$), АЛТ (ВШ = 0,513 [95,0 % ДІ 0,331–0,796], $p = 0,003$), ЗХ (ВШ = 0,198 [95,0 % ДІ 0,034–1,152], $p = 0,071$) та селенопротеїну Р (ВШ = 1,459 [95,0 % ДІ 1,121–1,899], $p = 0,005$).

В **модель 2** (табл. 6.2.6) увійшли рівні АЛТ (ВШ = 0,513 [95,0 % ДІ 0,№31–0,796], $p = 0,003$), селену (ВШ = 1,177 [95,0 % ДІ 1,066–1,299], $p = 0,001$) та ХС ЛПДНЩ (ВШ = 0,007 [95,0 % ДІ 0,001–2,446], $p = 0,097$).

Обидві моделі (модель 1 — Nagelkerke $R^2 = 0,919$; модель 2 — Nagelkerke $R^2 = 0,919$) мали високі класифікаційні характеристики з переважанням в **моделі 1**. На рисунках 6.2 та 6.3 надані відповідні параметри АUC та граничні значення моделі.

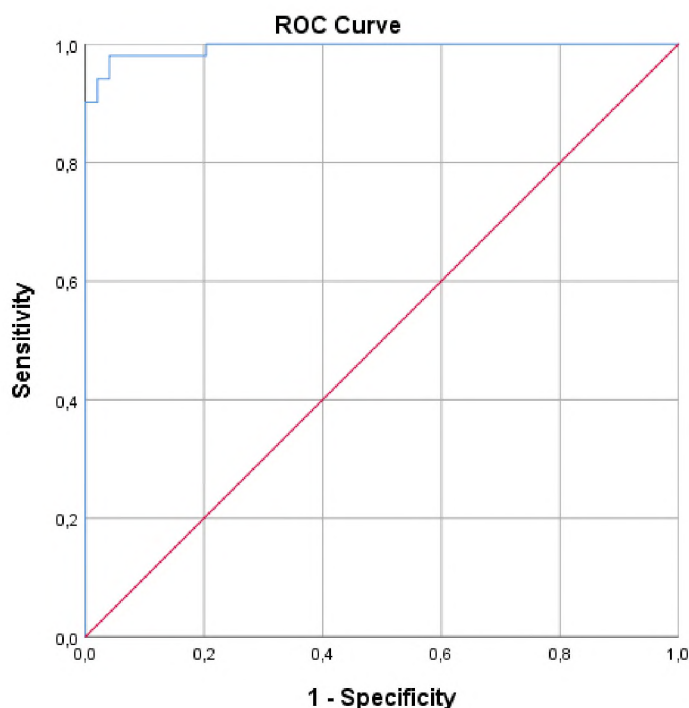


Рисунок 6.2 ROC-крива моделі 1 прогнозування коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ (AUC = 0,994 [95,0 % ДІ 0,984–1,000], $p < 0,001$).

Показник	Значення Чутливість, % Специфічність, %		
<i>Найбільша чутливість</i>	-3,3144	100,0	79,6
<i>Найбільша специфічність</i>	1,6330	90,2	100,0
<i>Оптимальне значення</i>	-0,0510	98,0	89,8
Модель 1	НАЖХП та ГХ = 27.134 – – 0,142 × ШОЕ, мм/год – 0,667 × АЛТ, Од/л – – 1,619 × ЗХ, ммоль/л + 0,378 × Сел Р, нг/мл		

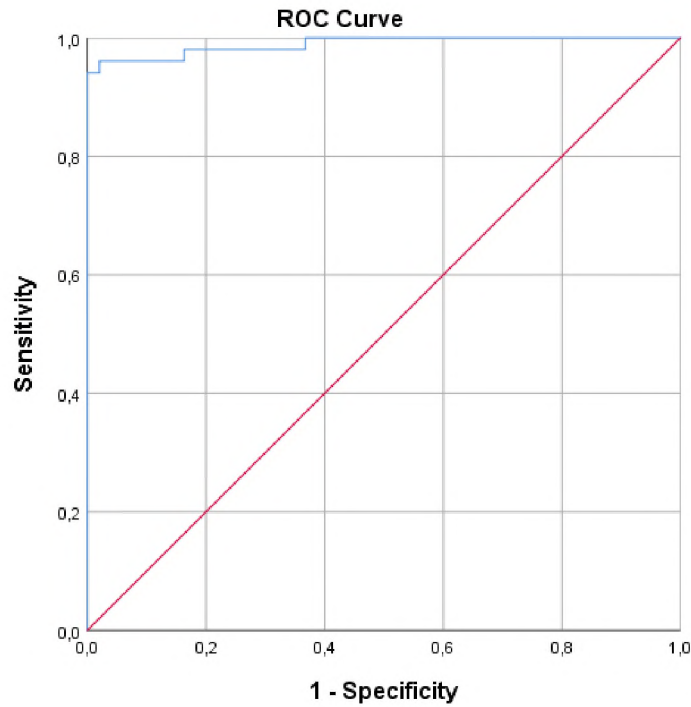


Рисунок 6.3 ROC-крива моделі 2 прогнозування коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ (AUC = 0,988 [95,0 % ДІ 0,973–1,000], $p < 0,001$).

Показник	Значення		
	Чутливість, %	Специфічність, %	
<i>Найбільша чутливість</i>	-4,1122	100,0	61,2
<i>Найбільша специфічність</i>	0,5760	94,1	100,0
<i>Оптимальне значення</i>	-0,5863	96,1	89,8
Модель 2	НАЖХП та ГХ = 19,826 – – 0,623 × АЛТ, Од/л + 0,163 × Селен, мкг/л – – 4,925 × ХС ЛПДНЩ, ммоль/л		

6.3 Прогнозування стеатогепатиту у пацієнтів із НАЖХП

В даному підрозділі визначено предиктори та побудовано математичну модель прогнозування розвитку стеатогепатиту у пацієнтів з НАЖХП. Для цього оцінено досліджені параметри пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП (n = 51) та коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ (n = 49).

Значення відношення шансів більше 1 означає більшу вірогідність стеатогепатиту.

Таблиця 6.3.1

Розрахунок предикторів стеатогепатиту серед показників клініко-анамнестичної характеристики

Предиктор	Уніваріативний			Мультиваріативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	p	ВШ	95.0 % ДІ	p
Вік, років	1,011	0,946–1,080	0,755	—		
Стать (чоловіча)	0,852	0,374–1,941	0,704	—		
Немає ГХ	0,859	0,389–1,897	0,707	—		
САТ, мм рт. ст.	1,047	1,019–1,076	0,001	1,089	1,044–1,135	< 0,001
ДАТ, мм рт. ст.	0,998	0,956–1,043	0,942	0,905	0,844–0,970	0,005
ІМТ, кг/м ²	0,984	0,828–1.168	0,851	—		

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

Серед клініко-анамнестичних характеристик з більшою вірогідністю розвитку стеатогепатиту у пацієнтів з НАЖХП показали асоціацію рівні САТ: (ВШ = 1,047 [95,0 % ДІ 1,019–1,076], p = 0,001 (табл. 6.3.1).

В мультиваріативному аналізі САТ та ДАТ показали асоціацію зі стеатогепатитом: відповідно ВШ = 1,089 [95,0 % ДІ 1,044–1,135] (p < 0,001) та ВШ = 0,905 [95,0 % ДІ 0,844–0,970], p = 0,005.

Таблиця 6.3.2

Обчислення предикторів стеатогепатиту серед даних клінічного аналізу крові

Предиктор	Уніваріативний			Мультиваріативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	p	ВШ	95.0 % ДІ	p
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	0,850	0,679–1,064	0,157	—		
Лімфоцити, %	1,006	0,945–1,071	0,852	—		

Палічкаядерні, %	1,030	0,859–1,235	0,753	—
Сегментоядерні, %	0,987	0,932–1,045	0,656	—
Гемоглобін, г/л	1,010	0,989–1,031	0,366	—
Еритроцити, $10^{12}/л$	1,094	0,543–2,205	0,802	—
Тромбоцити, $10^9/л$	0,996	0,975–1,017	0,694	—
ШОЕ, мм/год	0,978	0,941–1,016	0,250	—

Примітка: *ВШ* — відношення шансів; *ДІ* — довірчий інтервал.

В уніваріативному та мультіваріативному аналізах (табл. 6.3.2) не було визначено достовірної асоціації параметрів клінічного аналізу крові з вірогідністю розвитку стеатогепатиту у пацієнтів із НАЖХП.

Таблиця 6.3.3

Аналіз предикторів стеатогепатиту серед показників біохімічного аналізу крові

Предиктор	Уніваріативний			Мультіваріативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	p	ВШ	95.0 % ДІ	p
АЛТ, Од/л	1,121	1,038–1,211	0,004	—	—	—
АСТ, Од/л	1,169	1,084–1,261	< 0,001	1,238	1,091–1,404	0,001
ГГТП, Од/л	1,011	0,995–1,028	0,161	—	—	—
ЛФ, Од/л	1,001	0,995–1,008	0,708	—	—	—

Примітка: *ВШ* — відношення шансів; *ДІ* — довірчий інтервал.

Так, серед параметрів біохімічного аналізу крові в уніваріативному аналізі (табл. 6.3.3) вища концентрація АЛТ та АСТ достовірно асоціювалася з розвитком стеатогепатиту: відповідно ВШ = 1,121 [95,0 % ДІ 1,038–1,211] ($p = 0,004$) та ВШ = 1,169 [95,0 % ДІ 1,084–1,261] ($p < 0,001$).

В мультіваріативному аналізі (табл. 6.3.3) достовірну асоціацію показав лише вміст АСТ: ВШ = 1,238 [95,0 % ДІ 1,091–1,404], $p = 0,001$.

Визначення предикторів стеатогепатиту серед показників ліпідного профілю

Предиктор	Уніваріативний			Мультиваріативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	p	ВШ	95.0 % ДІ	p
<i>ЗХ, ммоль/л</i>	0,801	0,567–1,131	0,207			
<i>ТАГ, ммоль/л</i>	0,965	0,642–1,452	0,865			
<i>ХС ЛПВЩ, ммоль/л</i>	0,937	0,165–5,303	0,941			
<i>ХС ЛПНЩ, ммоль/л</i>	0,689	0,458–1,037	0,074			
<i>ХС ЛПДНЩ, ммоль/л</i>	0,007	0,001–0,106	< 0,001	0,007	0,000–0,120	0,001

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

Серед досліджених параметрів метаболізму ліпідів в уніваріативному аналізі (табл. 6.3.4) з розвитком стеатогепатиту асоціювалися показники ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ: відповідно ВШ = 0,689 [95,0 % ДІ 0,458–1,037] ($p = 0,074$) та ВШ = 0,007 [95,0 % ДІ 0,001–0,106] ($p < 0,001$).

В мультиваріативному аналізі (табл. 6.3.4) достовірність зберегли рівні ХС ЛПДНЩ: ВШ = 0,007 [95,0 % ДІ 0,001–0,120], $p = 0,001$.

В уніваріативному аналізі (табл. 6.3.5) концентрація селену, селенопротеїну Р, ІЛ-8 та ІЛ-10 не була достовірно асоційована з розвитком стеатогепатиту.

Розрахунок предикторів стеатогепатиту серед показників обміну селену та цитокінового профілю

Предиктор	Унівариативний			Мультивариативний		
	ВШ	95.0 % ДІ	р	ВШ	95.0 % ДІ	р
<i>Сел Р, нг/мл</i>	0,998	0,969–1,027	0,876	1,050	0,996–1,108	0,072
<i>Селен, мкг/л</i>	0,984	0,962–1,007	0,166	1,026	0,996–1,064	0,161
<i>ІЛІ-8, пг/мл</i>	1,034	0,981–1,089	0,215		—	
<i>ІЛІ-10, пг/мл</i>	1,028	0,965–1,096	0,392		—	

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

В мультивариативному аналізі (табл. 6.3.5) тенденцію до прямої достовірної асоціації було отримано відносно рівнів селенопротеїну Р: ВШ = 1,050 [95,0 % ДІ 0,996–1,108], р = 0,072.

Моделі прогнозування стеатогепатиту

Предиктор	ВШ	95.0 % ДІ	р
Модель 1 (Nagelkerke R² = 0,547)			
<i>АСТ, Од/л</i>	1,421	1,198–1,687	< 0,001
<i>Сел Р, нг/мл</i>	1,143	1,068–1,224	< 0,001
<i>Селен, мкг/л</i>	1,054	1,012–1,098	0,011
<i>САТ, мм рт. ст.</i>	1,089	1,017–1,116	0,014
Модель 2 (Nagelkerke R² = 0,713)			
<i>САТ, мм рт. ст.</i>	1,112	1,024–1,207	0,012
<i>АСТ, Од/л</i>	1,627	1,271–2,084	< 0,001
<i>Сел Р, нг/мл</i>	1,103	1,011–1,204	0,027
<i>ХС ЛПДНЩ, ммоль/л</i>	0,001	0,001–0,026	< 0,001
<i>Тромбоцити, ×10⁹/л</i>	1,107	1,024–1,197	0,010

Примітка: ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

Було побудовано дві математичні моделі прогнозування розвитку стеатогепатиту у пацієнтів з НАЖХП. Так, до **моделі 1** увійшли такі параметри: рівні АСТ (ВШ = 1,421 [95,0 % ДІ 1,198–1,687], $p < 0,001$), селенопротеїну Р (ВШ = 1,143 [95,0 % ДІ 1,068–1,224], $p < 0,001$), селену (ВШ = 1,054 [95,0 % ДІ 1,012–1,098], $p = 0,011$) та САТ (ВШ = 1,098 [95,0 % ДІ 1,017–1,116], $p = 0,014$).

До **моделі 2** було включено наступні показники: САТ (ВШ = 1,112 [95,0 % ДІ 1,024–1,207], $p = 0,012$), рівні АСТ (ВШ = 1,627 [95,0 % ДІ 1,271–2,084], $p < 0,001$), селенопротеїну Р (ВШ = 1,103 [95,0 % ДІ 1,011–1,204], $p = 0,027$), ХС ЛПДНЩ (ВШ = 0,001 [95,0 % ДІ 0,001–0,026], $p < 0,001$) та тромбоцитів (ВШ = 1,107 [95,0 % ДІ 1,024–1,197], $p = 0,010$).

Обидві розроблені моделі мали високі класифікаційні характеристики з переважанням в моделі 2: модель 1 — Nagelkerke $R^2 = 0,547$ та модель 2 — Nagelkerke $R^2 = 0,713$. Параметри моделей, згідно ROC-аналізу, представлені відповідно на рис. 6.4 та 6.5.

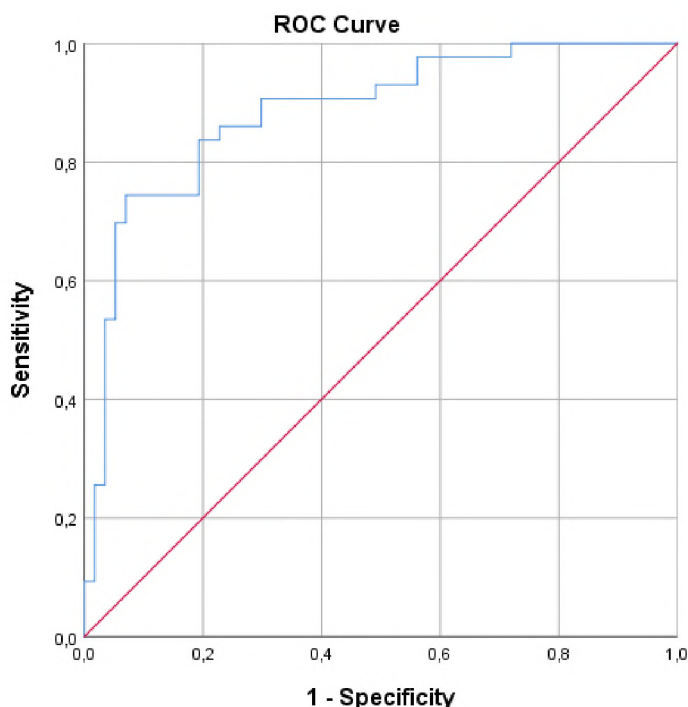


Рисунок 6.4 ROC-крива моделі 1 прогнозування стеатогепатиту у пацієнтів із НАЖХП (AUC = 0,884 [95,0 % ДІ 0,817–0,952], $p < 0,001$).

Показник	Значення Чутливість, % Специфічність, %		
Найбільша чутливість	-4,0706	100,0	28,1
Найбільша специфічність	1,8117	9,3	100,0
Оптимальне значення	-1,5921	83,7	80,7
Модель 1	Стеатогепатит = $-36,204 + 0,352 \times \text{АСТ, Од/л} + 0,053 \times \text{Селен, мкг/л} + 0,134 \times \text{Сел Р} + 0,085 \times \text{САТ мм рт. ст.}$		

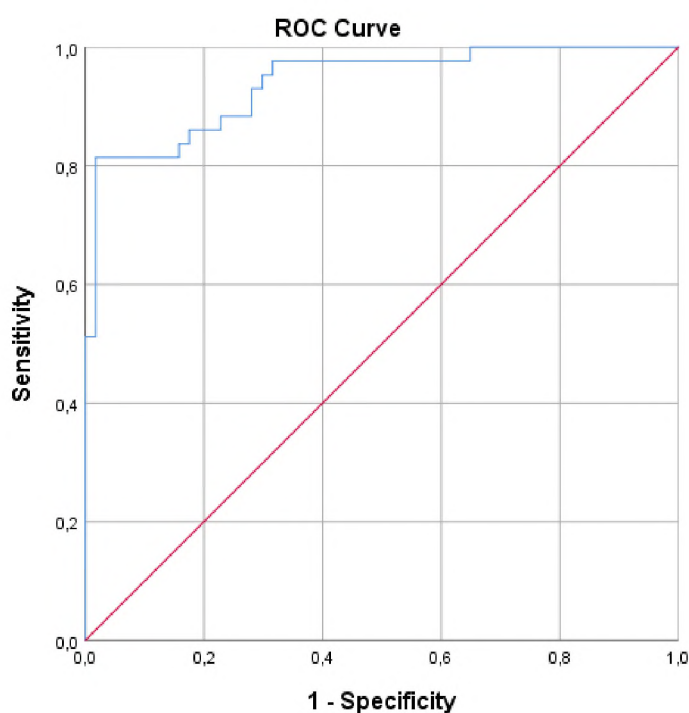


Рисунок 6.5 ROC-крива моделі 2 прогнозування стеатогепатиту у пацієнтів з НАЖХП (AUC = 0,884 [95,0 % ДІ 0,817–0,952], $p < 0,001$).

Показник	Значення Чутливість, % Специфічність, %		
Найбільша чутливість	-3,3224	100,0	35,1
Найбільша специфічність	2,5432	51,2	100,0
Оптимальне значення	-0,5795	86,0	80,7
Модель 2	Стеатогепатит = $-58,196 + 0,106 \times \text{САТ, мм рт. ст.} + 0,487 \times \text{АСТ, Од/л} + 0,098 \times \text{Сел Р, нг/мл} - 8,233 \times \text{ХС ЛПДНЦ, ммоль/л} + 0,102 \times \text{Тромб., } 10^9/\text{л}$		

Була розроблена математична модель прогнозування розвитку НАЖХП у здорових осіб. Достовірними предикторами стали меданні показники лейкоцитів, загального холестерину та селенопроїну Р, які були асоційовані відповідно 7,733, 9,944 та 0,254 кратному збільшенні вірогідності розвитку НАЖХП. Відповідні значення AUC даних моделей становили: $AUC = 0,984$ [95,0 % ДІ 0,957–1,000], $p < 0,001$ та $AUC = 0,989$ [95,0 % ДІ 0,969–1,000], $p < 0,001$.

Розроблені моделі прогнозування коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ мали високі класифікаційні характеристики згідно ROC-аналізу: модель 1 — $AUC = 0,994$ [95,0 % ДІ 0,984–1,000], $p < 0,001$; та модель 2 — $AUC = 0,988$ [95,0 % ДІ 0,973–1,000], $p < 0,001$. Предикторами моделі 1 були ШОЕ (ВШ = 0,868), АЛТ (ВШ = 0,513), ЗХ (ВШ = 0,198) та Сел Р (ВШ = 0,1459). До другої моделі увійшли рівні АЛТ, селену та ХС ЛПДНЩ.

У сформованих математичних моделях прогнозування стеатогепатиту у пацієнтів з НАЖХП достовірними предикторами були як рівні селену та/чи селенопротеїну, а також рівні САТ, що підтверджує негативний вплив підвищення системного артеріального тиску на прогресування ступеню ураження печінки. В модель 1 увійшли рівні САТ, АСТ, Сел Р та селену ($AUC = 0,884$ [95,0 % ДІ 0,817–0,952], $p < 0,001$). Предикторами другої моделі були: САТ, АСТ, Сел Р, ХС ЛПДНЩ та тромбоцити ($AUC = 0,884$ [95,0 % ДІ 0,817–0,952], $p < 0,001$).

Визначення біомаркерів стеатогепатиту та розроблення прогностично-діагностичних алгоритмів є доступною альтернативою, яка дозволяє застосовувати їх в клінічній практиці, потребуючи мінімальної інвазивності та економічних витрат. Технології візуалізації, з іншого боку, мають високу точність, проте часто є економічно недоступними особливо в разі потреби повторного проведення дослідження.

За матеріалами розділу опубліковані наступні наукові праці:

1. Natalia M. Zhelezniakova, Iryna I. Tverezovska. Diagnostic and prognostic value of Selenium and Selenoprotein P in patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. *Medicinski časopis* 2022; 56(2): 68-76. doi: 10.5937/mckg56-36421.
2. Tverezovska I.I., Rozhdestvenska, A. O. Lipid metabolism and steatohepatitis development in patients with nonalcoholic fatty liver disease and arterial hypertension. / Tverezovska I.I., Rozhdestvenska A. O. // Abstract book of Festival of Young Science “Medicine of Third Millennium”, Ukraine, Kharkiv (February 13-15, 2023) — Kharkiv, 2023. — P. 62–64.
3. I. Tverezovska I., N. Zhelezniakova. Lipid fractions changes in predicting the development of nonalcoholic fatty liver disease. / Tverezovska, I., Zhelezniakova N. // *Atherosclerosis*. Abstract book of 91st EAS Congress, Mannheim, Germany (May 21-23, 2023). – August, 2023. – V. 379, Suppl. 1, S78. – P.246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.297>
4. Iryna Tverezovska, Natalia Zhelezniakova. Predictors of steatohepatitis in hypertensive nonalcoholic fatty liver disease patients. / Tverezovska, I. I., Zhelezniakova, N. M. // Abstract Book of EASL NAFLD Summit 2022, Dublin, Ireland (September 15-17, 2022). – 2022. – P. 106-107.
5. Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. Дисбаланс селену як прогностичний маркер прогресування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки / Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України (19 — 22 вересня 2023, м. Київ), — Київ, 2023. — Том. 30, Додаток 1. — С. 97.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одним з найбільш поширених метаболічних захворювань, яке пов'язано з надмірним накопиченням ліпідів в гепатоцитах за відсутності зловживання алкоголю [9]. НАЖХП включає в себе стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит, який морфологічно характеризується наявністю стеатозу гепатоцитів, гепатоцелюлярною балонною трансформацією та поступовим розвитком фібротичних змін різного ступеню. Пошкоджені гепатоцити мають підвищену схильність до накопичення ліпідних крапель та зниження окисної здатності мітохондрій, що сприяє довготривалому оксидативному стресу та збільшенню виробництва активних форм кисню [9, 16, 45]. На пізніх стадіях захворювання стеатогепатит прогресує до цирозу [9], а також може призводити до розвитку гепатоцелюлярної карциноми.

Наразі дані щодо впливу селену на розвиток та перебіг НАЖХП сильно різняться. Відомо, що селен та селеновмісні протеїни, зокрема селенопротеїн Р, відіграють безпосередню роль в регуляції антиоксидантного захисту та інтенсивності фіброзування. [7].

Селен є необхідним мікроелементом, який обумовлює численні біологічні функції, такі як антиоксидантний захист, метаболізм гормонів та імунну відповідь шляхом метаболізму селенопротеїнів [7]. Селен надходить до організму переважно з їжею та водою, при цьому рівні надходження суттєво залежать від концентрації селену в навколишньому середовищі [5, 24, 25].

Результати досліджень патогенетичного впливу та ролі селену в розвитку НАЖХП недостатні. За даними досліджень низькі концентрації селену в сироватці крові можуть обумовлювати розвиток гепатотоксичності, що проявляється збільшенням рівнів печінкових ферментів, зокрема АЛТ, та є безпосереднім фактором ризику розвитку НАЖХП [88]. Lin та співавт. [124] зазначають, що низькі рівні селену прямо пов'язані з розвитком серцево-судинних захворювань. З іншого боку, високі рівні селену також пов'язані з вищим ризиком дисліпідемії, цукрового діабету 2 типу [5, 6, 20] та гіпертензії [124]. Так,

наявна пряма дозозалежна асоціація рівнів селену та розвитку цукрового діабету 2 типу (відносний ризик 1,11 [95,0 % ДІ 1,01–1,22]) [124].

Слід додати, що продукція селеновмісних антиоксидантних білків, таких як глутатіонпероксидаза та селенопротеїн Р, суттєво залежать від рівню селену в організмі. Але наявні дослідження свідчать, що високі рівні селенопротеїну Р також асоційовані з негативним впливом, зокрема на метаболізм глюкози та судинну систему [24; 98]. Такі результати частково ставлять під сумнів необхідність максимізації дієтального селену з огляду на можливий розвиток негативних ефектів, адже при перебільшенні дози селен може проявляти токсичні ефекти [4].

Стосовно захворювань печінки, хронічна запальна реакція та надмірна продукція активних форм кисню обумовлюють їх розвиток та прогресування. Селенодефіцитний стан при цьому може суттєво погіршувати перебіг захворювання внаслідок системного окисно-відновного дисбалансу. Низка селеновмісних протеїнів, зокрема селенопротеїн Р, можуть зменшувати ступінь ураження печінки за рахунок нормалізації окисно-відновного балансу [56].

Тому метою даного дослідження стала оптимізація діагностики, лікування та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ) на підставі визначення біохімічних маркерів, показників морфо-функціонального стану печінки та оцінки показників гемодинаміки.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» м. Харків та КНП «Міська клінічна лікарня №13» ХМР, в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №1 ХНМУ «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0118U000937). Дослідження було схвалено комісією з етики та біоетики ХНМУ (протокол №6 від 02.10.2019 р.). Під час дослідження було дотримано усі умови законодавства України щодо проведення клінічних

досліджень із залученням людини, Гельсінської декларації прав людини (1964) й Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини (Конвенція про права людини та біомедицину, ETS-164 від 4 квітня 1997 року з доповненнями у протоколах від 12.01.1998, від 24.01.2002 та від 25.01.2005), у тому числі додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р. та Інтегрованим додатком з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP від 09.11.2016). [75].

Усі пацієнти були проінформовані щодо мети, завдань, методів дослідження та добровільно підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки було встановлено на попередніх етапах дослідження згідно з практичними рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки та Європейської асоціації з вивчення ожиріння (European Association for the Study of the Liver and European Association for the Study of Obesity Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, 2016 рік) [17] та вітчизняних рекомендацій МОЗ України від 2014 р. [27] й Української гастроентерологічної асоціації, 2014 р. [28].

Діагноз гіпертонічної хвороби також був встановлений на попередніх етапах дослідження за критеріями Європейського товариства кардіології та Європейського товариства гіпертензії (European Society of Cardiology and European Society of Hypertension Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, 2018 рік) [82] та вітчизняних рекомендацій МОЗ України, 2012 [81] й Асоціації кардіологів України, 2017 [80].

Пацієнтам груп дослідження та особам групи контролю проведене анкетування для визначення залежності від алкоголю та диференційної діагностики НАЖХП з алкогільною жировою хворобою печінки – тест AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test).

Вимірювання антропометричних показників проводили згідно існуючих практичних рекомендацій загальноприйнятними методиками.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за стандартною методикою А.Кетле (1835): (ІМТ = маса тіла, кг/зріст, м²) Клінічний аналіз крові проводився з використанням оптичного методу та за допомогою поточної цитофлуориметрії з використанням лазерних напівпровідників та гідродинамічного фокусування. Лейкоцитарна формула визначалась мікроскопічно з використанням камери Горяєва.

Визначення рівнів АЛТ, АСТ білірубіну загального та фракційно проводили за стандартною методикою (кінетичним методом). ГГТП вимірювали ферментативно-колориметричним методом, ЛФ – колориметричним методом. Рівні загального білку та альбуміну вимірювали також за допомогою колориметричного методу.

Індекс де Рітиса обчислювався за стандартною формулою відношення показників АСТ до АЛТ.

Рівні ЗХ, ТАГ та ХС ХЛПДНЩ визначали за допомогою ферментативно-колориметричного методу, рівні ХС ХЛПВЩ визначали із осадженням форфорновольфрамисловою кислотою у присутності іонів Mg²⁺.

Рівні ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Friedewald W.T.

Рівні ІЛ-8, ІЛ-10, селену та селенопротеїну Р визначали за допомогою імунофлюоресцентного методу з використанням реактивів ElabScience (США). Експериментальні лабораторні дослідження в рамках дисертаційної роботи були проведені у співпраці з ЦНДЛ ХНМУ МОЗ України.

Всім особам дослідження проводився розрахунок ризику стеатозу печінки згідно індексу FLI, а також розрахунок ризику фіброзу печінки згідно шкал NAFLD Score та FIB-4, а також індексу APRI.

Вимірювання АТ виконувалося за існуючими практичними рекомендаціями за методом Короткова за допомогою тонометра Microlife BP AG1–20 (Швейцарія) тричі на кожній руці з двохвилинним інтервалом перед кожним вимірюванням.

Реєстрацію ЕКГ проводили за допомогою 12-канального реєстратора зі швидкістю 50 мм/с на комп'ютерному електрокардіографі «Cardiolab 2000» ХАІ-МЕДИКА (Україна)

Ультразвукове обстеження печінки проводилося за стандартною методикою натщесерце на апараті Samsung (Medison) SonoAce X8.

Статистичний розрахунок отриманих даних проведено із використанням пакету прикладних програм Microsoft® Excel® 2013 (trial version) та IBM® SPSS® 25.0 (trial version) для Windows®.

Медіанний вік пацієнтів основної групи дослідженні становив 51,0 [45,0; 56,0] рік; групи порівняння — 52,0 [47,0; 54,0] роки, та групи контролю — 51,0 [45,0; 55,5] рік.

За гендерним складом був наступний розподіл: в основну групу залучено 16 (32,7 %) чоловіків та 33 (67,3 %) жінок; до групи порівняння — 21 (41,2 %) чоловік та 30 (58,8 %) жінок; в групу контролю — 9 (45,0 %) чоловіків та 11 (55,0 %) жінок. За гендерним складом групи були співставні ($\chi^2 = 1,219$, $p = 0,544$).

Серед осіб основної групи, стеатоз мали 27 пацієнтів (55,1%), стеатогепатит 22 пацієнта (44,9). В групі порівняння стеатоз мали 30 пацієнтів (58,8%), стеатогепатит 21 пацієнт (41,2%), $\chi^2 = 0,141$, $p_{1-2} = 0,707$.

Перший ступінь артеріальної гіпертензії серед пацієнтів основної групи мали 14 (28,6%) осіб, 2 ступінь – 35 (71,4%) осіб ($p < 0,001$, $\chi^2 = 100,00$). У тому числі першу стадію артеріальної гіпертензії мали 16 осіб (32,7%), 2 стадію – 33 (67,3%) особи відповідно ($p < 0,001$, $\chi^2 = 100,00$).

Медіанні показники систолічного артеріального тиску (САТ) пацієнтів основної групи визначались достовірно вищими в порівнянні із показниками інших груп дослідження – 150,0 [145,0; 158,0] мм рт.ст. ($p_{1-2} = < 0,001$). Медіанний рівень САТ групи порівняння був менший за цей показник основної групи, проте вищий, ніж в групі контролю 125,0 [115,0; 130,0] мм рт.ст., відповідно ($p_{2-3} = 0,012$). Медіанне значення САТ групи контролю біло найменшим за показники основної групи та групи порівняння – 120,0 [110,0; 120,0] ($p_{1-3} =$

< 0,001) відповідно. Подібні результати отримано також щодо показників діастолічного артеріального тиску: в основній групі медіанний рівень ДАТ визначався найвищим при порівнянні з показниками інших груп – 90,0 [85,0; 90,0] мм рт. ст. ($p_{2-3} = < 0,001$); в групі порівняння та групі контролю відповідно 80,0 [70,0; 80,0] мм рт. ст. ($p_{1-3} = 0,918$).

Перебіг НАЖХП патогенетично тісно пов'язаний із ожирінням та формуванням інсулінорезистентності. Проте, у низці досліджень [42; 49; 91] визначено, що НАЖХП реєструється і у пацієнтів із нормальною масою тіла. Тому до нашого дослідження увійшли пацієнти із нормальною та підвищеною масою тіла.

Так, найвищий показник ІМТ визначено у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ (27,8 [26,6; 28,5] кг/м²) ($p_{1-2} < 0,001$), а найменше медіанне значення ІМТ визначалось в групі контролю (24,3 [21,9; 26,0] кг/м²) ($p_{1-3} = 0,004$). У пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП медіанний ІМТ (27,3 [24,2; 28,3] кг/м²) був достовірно меншим ($p_{2-3} = 0,031$), ніж у пацієнтів із НАЖХП та супутньою ГХ.

Слід зазначити, що за якісною характеристикою в групах дослідження була однакова кількість пацієнтів із нормальною та підвищеною масою тіла. Нормальні показники маси тіла в основній групі мали 25 (51,0 %) пацієнтів, а надлишок маси тіла — 24 (49,0 %) пацієнти. В групі порівняння нормальну масу тіла мали 29 пацієнтів (56,9 %), а надлишок маси тіла — 22 пацієнти (43,1 %) ($p_{2-3} = 0,343$, $\chi^2 = 0,558$). В групі контролю нормальну масу тіла мали 13 осіб (65,0%), а надлишок маси тіла – 7 осіб (35,0%) ($p_{1-2} = 0,343$).

Найбільші медіани показники обхвату талії отримано в основній групі – 91,0 [78,0;106,0] см, а найменші – в групі контролю, 84,0 [74,0;98,0] см ($p_{1-2} = 0,395$). В групі порівняння медіанний рівень обхвату талії був менший, ніж в групі порівняння, та більший, ніж в групі контролю – 89,0 [78,0;102,0] см ($p_{1-3} = 0,562$).

Наявність коморбідної гіпертонічної хвороби у пацієнтів із НАЖХП обумовлює інтенсифікацію запальної реакції. У нашому дослідженні отримано

достовірно вищі рівні печінкових ферментів у пацієнтів основної групи: АЛТ - 45,0 [43,0; 47,5] Од/л, АСТ- 53,0 [51,0; 56,0] Од/л, ГГТП - 96,2 [75,0; 109,0] Од/л, ЛФ - 285,7 [217,6; 321,1] Од/д ($p_{1-2} < 0,001$). Лише показники індексу де Рітиса – 1,16 [1,11; 1,24], в даній групі достовірно не переважали ($p = 0,167$) медіанний рівень пацієнтів в групі порівняння.

Стеатогепатит, як більш інтенсивне ураження печінки, супроводжується посиленням вивільненням печінкових ферментів внаслідок ураження гепатоцитів, ушкодження клітинної стінки та подальшого фіброзу [50]. Відповідно, як в основній групі, так і в групі порівняння отримано достовірно підвищення концентрації АЛТ та АСТ у пацієнтів зі стеатогепатитом, ніж стеатозом: в групі поєданого перебігу НАЖХП+ГХ та стеатогепатитом медіанний вміст АЛТ склав 47,0 [44,5; 49,0] Од/д, а у пацієнтів цієї групи та стеатозом 44,0 [43,0; 46,0] Од/д ($p = 0,002$), а медіанні рівні АСТ у пацієнтів основної групи зі стеатогепатитом склали 56,5 [54,0; 57,0] Од, а зі стеатозом - 51,0 [49,0; 53,0] Од/л ($p < 0,001$). В групі ізольованого перебігу НАЖХП та стеатогепатитом медіанна концентрація АЛТ була 39,0 [35,0; 42,0] Од/л, у пацієнтів зі стеатозом – 35,0 [33,0; 44,0] Од/л ($p = 0,011$), медіанний вміст АСТ у пацієнтів групи порівняння та стеатогепатом був 45,0 [43,0; 48,0] Од/л, зі стеатозом – 40,0 [39,0; 41,0] Од/л ($p < 0,001$). У загальній вибірці пацієнтів, що мали стеатогепатит, незалежно від групи дослідження також отримано достовірно підвищенням рівнів АЛТ та АСТ, у порівнянні із даними пацієнтів загальної вибірки зі стеатозом: показники АЛТ у пацієнтів зі стеатогепатитом - 43,0 [39,0; 47,0] Од/л, зі стеатозом 39,0 [35,0; 44,0] Од/л ($p = 0,004$); показники АСТ у пацієнтів зі стеатогепатитом були 50,0 [45,0; 57,0] Од/л, зі стеатозом 43,0 [40,0; 51,0] Од/л ($p < 0,001$). Подібна тенденція визначалась і щодо медіанних рівнів ЛФ, проте лише в групі ізольованого перебігу НАЖХП.

Головним патогенетичним механізмом НАЖХП є накопичення тригліцеридів в клітинах печінки [42; 111], тому в даному дослідженні було важливим визначити та порівняти зміни показників обміну ліпідів. Так, найвища медіанна концентрація ЗХ отримана у пацієнтів основної групи 5,50 [4,78; 6,32]

ммоль/л, а в групі контролю ці показники були найнижчими 3,20 [2,61; 3,69] ммоль/л ($p_{1-2} < 0,001$). В групі порівняння пацієнти мали наступні медіанні рівні ЗХ – 5,23 [4,56; 5,87] ммоль/л, що недостовірно ($p_{2-3} = 0,069$) було менше за показники основної групи, та достовірно вище за значення групи контролю ($p_{1-3} < 0,001$).

Медіанне значення тригліцеридів переважало достовірно серед пацієнтів із ізольованою НАЖХП – 2,38 [1,68; 2,91] ммоль/л ($p_{1-3} < 0,001$). В основній групі дослідження медіанні рівні були менші – 1,47 [1,24; 1,78] ммоль/л ($p_{1-2} = 0,006$), а найнижчий рівень реєструвався в групі контролю – 0,95 [1,26; 1,51] ммоль/л.

Концентрація фракції ХС ЛПВЩ була найвищою у пацієнтів групи контролю – 1,45 [1,16; 2,18] ммоль/л ($p_{1-3} < 0,001$), у порівнянні із групами НАЖХП та ГХ – 1,23 [1,07; 1,39] ммоль/л ($p_{1-2} = 0,005$) та ізольованої НАЖХП – 1,23 [1,04; 1,42] ммоль/л, в яких медіанні показники ХС ЛПВЩ не відрізнялися ($p_{2-3} = 0,931$).

Медіанна концентрація ХС ЛПНЩ була найвищою в групі пацієнтів НАЖХП та ГХ – 3,49 [3,07; 4,34] ммоль/л ($p_{1-2} < 0,001$), порівняно з контролем 1,92 [1,45; 2,10] ммоль/л ($p_{1-3} < 0,001$) та групою ізольованої НАЖХП – 3,00 [2,56; 3,67] ммоль/л ($p_{2-3} < 0,001$).

Найвищий показник ХС ЛПДНЩ отримано в групі контролю – 1,07 [0,71; 1,47] ммоль/л ($p_{1-3} < 0,001$), нижчий рівень отримано у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ – 0,75 [0,56; 0,83] ммоль/л ($p_{1-2} < 0,001$), та найнижчий у пацієнтів групи порівняння – 0,60 [0,46; 0,67] ммоль/л ($p_{2-3} < 0,001$).

Показники КА в основній групі були найвищими – 3,78 [3,07; 4,16] ($p_{1-2} < 0,001$), в групі порівняння були дещо менші – 3,44 [2,62; 4,07] ($p_{2-3} < 0,001$), а найменші – в групі контролю 0,98 [0,56; 1,50] ($p_{1-3} < 0,001$).

Цікаві результати ліпідного обміну отримані при порівнянні за підгрупами стеатозу та стеатогепатиту. Практично всі показники ліпідограми (ЗХ, ТАГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та КА) в основній групі дослідження були достовірно вищими у пацієнтів зі стеатогепатитом.

Так, медіанні показники ЗХ основної групи дослідження та стеатозом були 6,23 [5,37; 7,14] ммоль/л, а зі стеатогепатитом – 5,11 [4,54; 5,46] ммоль/л ($p < 0,001$). Така ж тенденція відмічена і відносно медіанних рівнів ТАГ: у пацієнтів із НАЖХП та супутньою ГХ та стеатозом медіанна концентрація ТАГ була 1,70 [1,45; 2,34] ммоль/л, а у пацієнтів даної групи та стеатогепатитом – 1,24 [1,08; 1,49] ммоль/л ($p < 0,001$). При аналізі загальної вибірки пацієнтів за стеатозом отримано також підвищення рівнів ТАГ у пацієнтів зі стеатозом – 1,86 [1,63; 2,50] ммоль/л ($p < 0,001$), при порівнянні даних пацієнтів зі стеатогепатитом 1,54 [1,10; 2,56] ммоль/л ($p = 0,042$). При аналізі медіанної концентрації ХС ЛПНЩ в основній групі дослідження у пацієнтів зі стеатозом були вищі дані 3,87 [3,15; 5,12] ммоль/л, ніж у пацієнтів зі стеатогепатитом – 3,43 [3,00; 3,65] ммоль/л ($p < 0,001$). Такі ж самі результати медіанних рівнів ХС ЛПНЩ отримані і в загальній вибірці пацієнтів за стеатозом – 3,50 [2,79; 4,34] ммоль/л, при порівнянні із показниками пацієнтів зі стеатогепатитом – 3,12 [2,77; 3,57] ммоль/л ($p < 0,001$). Щодо медіанного вмісту ХС ЛПДНЩ в групі коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ та стеатозом були також вищі показники – 0,82 [0,77; 0,84] ммоль/л при порівнянні даних пацієнтів зі стеатогепатитом – 0,56 [0,48; 0,61] ммоль/л ($p < 0,001$). В загальній вибірці вміст ХС ЛПДНЩ у пацієнтів зі стеатозом був достовірно вищим, ніж у пацієнтів зі стеатогепатитом (0,72 [0,59; 0,82] ммоль/л та 0,56 [0,45; 0,63] ммоль/л відповідно ($p < 0,001$)). Коефіцієнт атерогенності в основній групі відповідно був також вищим у пацієнтів зі стеатозом – 4,03 [3,40; 4,32], ніж пацієнтів зі стеатогепатитом – 3,32 [2,73; 3,93] ($p < 0,001$). У пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП достовірних змін між концентрацією вищезазначених показників виявлено не було. Подібні зміни саме в групі з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ можуть бути обумовлені інтенсифікацією процесів запалення паренхіми печінки та можливою тенденцією до прогресії балонної трансформації гепатоцитів з поступовим та персистуючим формуванням фіброзних змін в печінці. Подібні зміни відображені у дослідженні Steinbrenner та авторів [112]. Системне підвищення артеріального тиску в даному випадку провокує виразніші зміни стану клітини,

виснаження антиоксидантного захисту та протизапальної реакції через надмірне навантаження на ендотелій судин, накопичення продуктів розпаду гомоцистеїну та накопиченню вільнокислих радикалів.

Згідно розрахунку шкали NAFLD Score лише дані пацієнтів основної групи дослідження мали достовірно вищий ризик розвитку фіброзу паренхіми печінки – -1,40 [-2,37; -0,31], ($p_{1-2} < 0,001$), тоді як значення пацієнтів групи порівняння відповідали низькому ризику фіброзування – -1,92 [-2,84; -0,96], ($p_{2-3} < 0,001$). Показники групи контролю були у 1,5 рази вищі за дані основної групи дослідження – -2,80 [-4,13; -1,83] ($p_{1-3} < 0,001$).

Подібні результати отримано і за даними шкали APRI, згідно розрахунку якої відмічена тенденція до розвитку фіброзу у пацієнтів із НАЖХП на тлі ГХ – 0,66 [0,56; 0,81] ($p_{1-2} = 0,021$), тоді як в групі ізольованого перебігу НАЖХП ризик розвитку фіброзу практично був відсутній – 0,44 [0,37; 0,66] ($p_{1-3} = 0,021$).

Додатковий розрахунок ризику фіброзу у пацієнтів із НАЖХП за допомогою шкали FIB-4 показав результат мінімального ризику фіброзу як в основній групі – 1,97 [1,77; 2,25] ($p_{1-2} < 0,001$), так і в групі порівняння – 1,48 [1,34; 1,63] ($p_{1-3} < 0,001$).

В свою чергу, обчислення імовірності розвитку жирової дистрофії печінки за показником індексу FLI показав високий ризик розвитку стеатозу печінки як в основній групі – 68,9 [32,1; 91,7] ($p_{1-2} < 0,001$), так і в групі порівняння – 64,7 [24,1; 91,6] ($p_{1-3} = 0,002$). Відповідно, згідно показникам групи контролю – 26,7 [11,8; 82,2], стеатоз печінки згідно нормам FLI не визначається.

Отримані результати свідчать про те, що у пацієнтів із НАЖХП, які мають супутню ГХ, процес погіршення перебігу НАЖХП більш виражений, ніж у пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП. В свою чергу, наявність супутньої гіпертонії не впливає на жирову трансформацію гепатоцитів, що підтверджується даними розрахунку індексу FLI.

При проведенні порівняння показників цих шкал за підгрупами наявності стеатозу або стеатогепатиту були отримані суперечливі результати. Так, згідно медіанних значень шкали NAFLD Score у пацієнтів групи порівняння зі

стеатозом визначається достовірно ($p_2 = 0,002$) відносно вищий ризик розвитку фіброзу паренхіми печінки $-1,87 [-2,7; -0,96]$, ніж у пацієнтів зі стеатогепатитом цієї групи $-1,92 [-2,84; -1,32]$. Проте в основній групі визначений вищий ризик розвитку фіброзу у пацієнтів зі стеатогепатитом $-1,27 [-2,1; -0,31]$, ніж у пацієнтів зі стеатозом $-1,51 [-2,37; -0,87]$, $p = 0,192$.

За шкалою індексу APRI тенденцію до розвитку фіброзу мали пацієнти як зі стеатогепатитом $0,69 [0,65; 0,81]$, так і зі стеатозом $0,64 [0,56; 0,69]$ в основній групі ($p = 0,085$), а в групі порівняння отриманий результат відповідав низькому ризику розвитку фіброзу як у пацієнтів зі стеатогепатитом $0,48 [0,43; 0,53]$, так і зі стеатозом $0,43 [0,37; 0,48]$ ($p = 0,063$).

Додатковий аналіз показників шкали FIB-4 продемонстрував достовірно ($p = 0,038$) більший ризик розвитку фіброзу паренхіми печінки у пацієнтів основної групи зі стеатогепатитом $2,06 [1,92; 2,35]$, ніж у пацієнтів зі стеатозом $1,96 [1,72; 2,11]$ даної групи. В групі порівняння відмічена подібна тенденція: $1,45 [1,34; 1,59]$ у пацієнтів зі стеатогепатитом та $1,44 [1,35; 1,73]$ у пацієнтів зі стеатозом, проте дані виявились недостовірними ($p = 0,158$).

Цікавий результат отримано при розрахунку індексу FLI, який показав вищий ризик стеатозу печінки у пацієнтів основної групи зі стеатозом $79,1 [61,5; 91,7]$, ніж зі стеатогепатитом $64,7 [32,1; 89,5]$ ($p = 0,035$), тоді як в групі порівняння у пацієнтів зі стеатогепатитом навпаки був вищий ризик стеатозу печінки $66,7 [24,1; 85,2]$, ніж зі стеатозом $63,3 [27,3; 91,6]$, проте недостовірно ($p = 0,063$).

Такі зміни можна пояснити тим, що у пацієнтів із НАЖХП за наявності супутньої ГХ на стадії стеатогепатиту відбуваються процеси інтенсифікації запалення, яке сприяє прогресуванню НАЖХП та формуванню незворотних змін у гепатоцитах з розвитком долькової трансформації печінки на тлі постійного підгострого запалення паренхіми.

Окрім специфічних печінкових ферментів, які безпосередньо відображають наявність та ступінь ураження гепатоцитів, в дослідженні показано й різке підвищення як прозапального ІЛ-8, так і протизапального ІЛ-10.

Найвищі показники було отримано у пацієнтів із НАЖХП та ГХ – ІЛ-8 = 29,4 [25,6; 34,9] пг/мл ($p_{1-2} < 0,001$), ІЛ-10 = 20,3 [17,1; 24,4] пг/мл ($p_{1-2} < 0,001$), що може бути обумовлено вираженою активністю як про-, так і протизапального гомеостазу на тлі хронічно підвищеного системного тиску. Ця гіпотеза підтверджується тим, що медіанний вміст ІЛ- 8 та ІЛ-10 при ізольованій НАЖХП був менший за показники основної групи, але більший практично втричі, ніж в групі контролю – 22,5 [19,1; 25,8] пг/мл та 12,1 [10,5; 13,7] пг/мл відповідно ($p_{1-3} < 0,001$).

Співставлення медіанних рівнів ІЛ-8 у пацієнтів із НАЖХП з коморбідною ГХ та стеатогепатитом показало переважання цих рівнів у пацієнтів зі стеатогепатитом у порівнянні із показниками пацієнтів цієї групи та стеатозом: 32,5 [27,6; 40,7] пг/мл та 29,1 [24,9; 31,1] пг/мл відповідно ($p_{1-2} = 0,077$). У пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП виявився дещо інакший результат: найбільша медіанна концентрація ІЛ-8 спостерігалась у пацієнтів зі стеатозом даної групи – 23,1 [18,9; 26,4] пг/мл, при порівнянні із медіанними рівнями пацієнтів зі стеатогепатитом – 21,9 [19,2; 24,4] пг/мл ($p_{3-4} = 0,444$).

Щодо медіанного вмісту ІЛ-10 спостерігалась тенденція до збільшення цього показника у пацієнтів зі стеатогепатитом як в основній групі – 20,7 [16,1; 26,0] пг/мл, так і в групі порівняння – 12,1 [10,8; 14,0] пг/мл, на відміну від пацієнтів зі стеатозом: 20,3 [17,9; 23,1] пг/мл ($p_{1-2} = 0,928$) та 11,8 [10,4; 13,6] пг/мл ($p_{3-4} = 0,394$) відповідно.

Оцінка обміну селену за концентрацією селенопротеїну Р та селену продемонструвала наступне. Найвищі рівні селену та селенопротеїну Р реєструвалися серед відносно здорових осіб групи контролю – 108,0 [96,9; 118,8] мкг/л та 71,3 [54,3; 71,6] нг/мл відповідно ($p_{1-2} < 0,001$), з достовірним зниженням у пацієнтів групи порівняння – 67,2 [61,5; 77,4] мкг/л та 43,1 [41,3; 45,4] нг/мл ($p_{1-3} < 0,001$), та з найменшими — у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ – 43,5 [39,9; 49,1] мкг/л та 19,7 [8,0; 26,7] нг/мл відповідно ($p_{2-3} < 0,001$).

При співставленні вмісту селену та селенопротеїну Р за підгрупами стеатозу та стеатогепатиту, визначено, що медіанний вміст селенопротеїну Р в

основній групі був зменшений серед пацієнтів зі стеатогепатитом – 19,5 [8,0; 26,8] нг/мл при порівнянні із концентрацією пацієнтів даної групи та стеатозом – 19,9 [7,3; 26,7] нг/мл у пацієнтів за стеатозом ($p = 0,817$). А в групі порівняння медіанна концентрація селенопротеїну Р була менший у пацієнтів зі стеатозом – 42,7 [40,8; 45,5] нг/мл, ніж у пацієнтів зі стеатогепатитом – 43,2 [42,3; 45,8] нг/мл відповідно, однак показники відрізнялись недостовірно ($p = 0,599$).

Відповідно, в проведеному дослідженні визначено достовірне нижчий медіанний рівень селену та селенопротеїну Р у пацієнтів з НАЖХП та значно нижчий рівень обох маркерів у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, що може бути результатом можливого виснаження антиоксидантної системи у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ.

Таке зниження вмісту селену та селенопротеїну Р у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, може бути асоційовано з додатковим їх витрачанням у реалізації одного з основних своїх ефектів – зменшення ендотеліальної дисфункції – який, поряд з модулюванням запалення, інгібуванням окисного стресу та захистом судинних клітин, забезпечує протективну дію селену щодо формування та прогресування серцево-судинної патології [12;16;43].

Щодо аналізу медіанного вмісту селену, у пацієнтів основної групи дослідження зі стеатогепатитом медіанний рівень селену був вищим – 46,0 [42,3; 49,5] мкг/л, ніж у пацієнтів зі стеатозом – 42,4 [34,5; 49,5] мкг/л, проте недостовірно ($p_{1-2} = 0,169$). А в групі порівняння навпаки, медіанна концентрація рівню селену переважала у пацієнтів зі стеатозом – 69,9 [62,4; 77,5] мкг/л у порівнянні з показниками пацієнтів зі стеатогепатитом – 56,9 [42,4; 71,6] мкг/мл, однак також недостовірно ($p = 0,826$).

Такі зміни метаболізму селенопротеїну Р та селену можуть наслідком зниження експресії селенопротеїну Р та, пов'язаним із цим, порушенням транспортування селену у тканини на тлі оксидативного стресу у пацієнтів зі стеатозом, з подальшою потужною активацією антиоксидантної системи на тлі більш інтенсивного запалення паренхіми печінки у пацієнтів зі стеатогепатитом.

Серед інструментальних методів дослідження розраховувались медіанні значення косовисхідного розміру (КВР) печінки. В результаті, медіанні значення не відрізнялись у пацієнтів із НАЖХП як із супутньою ГХ, так із ізольованим перебігом НАЖХП – 147,5 [136,5; 159,5] мм та 146,0 [138,0; 158,0] мм, $p = 0,638$.

Згідно загального кореляційного аналізу за групами дослідження, у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ отримана пряма помірною кореляція між рівнями Сел Р та селену: $\rho = 0,300$ ($p = 0,036$) та зворотна кореляція помірної сили між рівнями Сел Р та рівнями АЛТ (відповідно $\rho = -0,432$, $p = 0,002$), між рівнями Сел Р та АСТ ($\rho = -0,296$, $p = 0,039$), а також між концентрацією селену та концентрацією АЛТ – $\rho = -0,426$ ($p = 0,002$) відповідно. Визначено, що медіанна концентрація Сел Р достовірно прямо корелювала із вмістом ІЛ-10 ($\rho = 0,289$, $p = 0,044$), а селену — із рівнями ІЛ-8 ($\rho = 0,245$, $p = 0,090$). Медіанний вміст ІЛ-8 в сироватці крові мав пряму кореляцію із вмістом АСТ ($\rho = 0,315$, $p = 0,027$), тоді як ІЛ-10 мав зворотній зв'язок із рівнями АСТ ($\rho = -0,404$, $p = 0,004$). Отримано зворотну кореляцію між рівнями ІЛ-8 та рівнями ІЛ-10 ($\rho = -0,269$, $p = 0,061$).

Рівні Сел Р та селену достовірно зворотно корелювали з показниками КВР: відповідно $\rho = -0,393$, $p = 0,008$ та $\rho = -0,466$, $p = 0,001$. Прямий зв'язок також отримано між значеннями КВР та концентрацією ІЛ-8 ($\rho = 0,343$, $p = 0,023$). Показники КВР також прямо корелювали з рівнями АЛТ ($\rho = 0,297$, $p = 0,050$) та зворотно – з індексом де Рітиса ($\rho = -0,479$, $p = 0,001$).

Рівні САТ основної групи були зв'язані прямо з концентрацією АЛТ та АСТ: відповідно $\rho = 0,342$ ($p = 0,016$) та $\rho = 0,317$ ($p = 0,026$). При цьому, показники ДАТ прямо корелювали лише з рівнями ЛФ: $\rho = 0,349$ ($p = 0,014$).

У пацієнтів групи порівняння концентрація Сел Р виявилась зворотно пов'язана із рівнями АЛТ ($\rho = -0,426$, $p = 0,002$). Медіанні рівні селену також зворотно корелювали з рівнями АЛТ ($\rho = -0,272$, $p = 0,053$). Концентрація селену прямо корелювала із показниками індексу де Рітиса ($\rho = 0,329$, $p = 0,019$) та медіанною концентрацією ІЛ-8 ($\rho = 0,381$, $p = 0,006$) в групі порівняння.

Рівні ІЛ-10 достовірно прямо корелювали з концентрацією ЛФ ($\rho = 0,384$, $p = 0,005$), а рівні ІЛ-8 — з вмістом ГГТП в сироватці крові ($\rho = 0,262$, $p = 0,064$).

Згідно стадії НАЖХП отримано наступні результати.

У пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ та стеатозом визначалася зворотна кореляція між рівнями Сел Р та концентрацією АЛТ ($\rho = -0,336$, $p = 0,087$), рівнями Сел Р та концентрацією ЛФ ($\rho = -0,349$, $p = 0,074$). Зворотну кореляцію отримано між вмістом Сел Р та рівнями ІЛ-8 ($\rho = -0,417$, $p = 0,030$), а пряму – з концентрацією ІЛ-10 ($\rho = 0,402$, $p = 0,038$). Отримано пряму кореляцією між показниками селену та АЛТ ($\rho = -0,435$, $p = 0,023$).

У пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ та стеатогепатитом медіанний вміст Сел Р у сироватці крові достовірно зворотно корелював з рівнями АЛТ ($\rho = -0,454$, $p = 0,034$), а також із концентрацією АСТ ($\rho = -0,423$, $p = 0,050$).

Подібну тенденцію було отримано й щодо селену, рівні якого також достовірно зворотно корелювали з вмістом АЛТ ($\rho = -0,610$, $p = 0,003$) та концентрацією АСТ ($\rho = -0,419$, $p = 0,052$). Зворотний зв'язок також був визначений між рівнями ІЛ-10 та АСТ ($\rho = -0,588$, $p = 0,004$).

У пацієнтів із ізольованою НАЖХП та стеатозом медіанна концентрація Сел Р прямо корелювала з рівнями селену ($\rho = 0,408$, $p = 0,025$) та вмістом протизапального ІЛ-10 ($\rho = 0,451$, $p = 0,012$), а зворотно корелювала з рівнями АЛТ ($\rho = -0,334$, $p = 0,071$). Показники селену мали також пряму кореляцію із концентрацією ІЛ-8 ($\rho = 0,432$, $p = 0,017$) та зворотну – із рівнями ІЛ-10 ($\rho = -0,332$, $p = 0,073$).

При цьому, прозапальний ІЛ-8 прямо корелював з показниками індексу де Рітиса ($\rho = 0,351$, $p = 0,057$). Протизапальний ІЛ-10 показав пряму кореляцію з рівнями ЛФ ($\rho = 0,441$, $p = 0,015$).

У пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП та стеатогепатитом сильна зворотна кореляція отримана між показниками Сел Р та рівнем АЛТ ($\rho = -0,840$, $p < 0,001$) та помірна зворотна – між рівнем Сел Р та АСТ ($\rho = -0,306$, $p = 0,177$). Сел Р продемонстрував пряму кореляцію з показниками індексу де Рітиса

($\rho = 0,487$, $p = 0,025$) Рівні селену показали пряму кореляцію із концентрацією ІЛ-8 ($\rho = 0,379$, $p = 0,090$), а також пряму кореляцію зі значеннями індексу де Рітіса ($\rho = 0,522$, $p = 0,015$).

Наявні кореляційні зв'язки дозволяють підтвердити значне поступове виснаження протизапального захисту, особливо у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, що потребує додаткової корекції для нормалізації перебігу даних захворювань.

В свою чергу, наявні зв'язки між вмістом Сел Р, селену із показниками АЛТ, АСТ, ІЛ-8 та ІЛ-10, як у пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП, так і при коморбідній ГХ, підтверджують необхідність врахування концентрацій показників обміну селену для оцінки прогресування перебігу НАЖХП.

Продукція селенопротеїнів безпосередньо залежить від надходження селену, проте можна припустити, що в залежності від наявного ураження печінки та ступеню виснаження антиоксидантної системи, навіть достатнє надходження селену не може компенсувати його потребу, зокрема для селенопротеїнів. Наявна кореляція ІЛ-10 та Сел Р в даній підгрупі може свідчити на користь зв'язку протизапальних реакцій та протективного ефекту Сел Р у пацієнтів на початковій стадії ураження печінки при НАЖХП.

Цікаво, що у пацієнтів із НАЖХП та стеатогепатитом була визначена пряма кореляція САТ та селену, що може свідчити про роль селену у патогенезі артеріальної гіпертензії. Рівні АЛТ корелювали зворотно як з селеном, так й селенопротеїном, що може бути наслідком ініціації та поступової декомпенсації антиоксидантного захисту на тлі прогресуючого пошкодження гепатоцитів. З іншого боку, слабка недостовірною кореляція між рівнями селену та ІЛ-8, що може віддзеркалювати напруженість антиоксидантного захисту на тлі неспецифічної запальної реакції.

Кореляційний аналіз досліджуваних показників демонструє поступове виснаження протизапального захисту та посилення прозапальної активності по мірі прогресування змін паренхіми печінки, особливо у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, що дозволяє розглядати наявність артеріальної

гіпертензії як прогностично несприятливий фактор ризику розвитку та прогресування фіброзу паренхіми печінки.

Всім пацієнтам були надані рекомендації щодо корекції харчової поведінки та режиму харчування, відповідної калорійності та асортименту раціону згідно настанов застосування Середньоземноморської дієти [77; 94; 134]. Антигіпертензивна терапія у пацієнтів основної групи передбачала застосування інгібіторів АПФ (раміприл 5-10 мг/добу або периндоприл терт-бутиламін 2-8 мг/добу) та, за показаннями, додатково призначалися блокатори кальцієвих каналів (амлодипін 5-10 мг/добу) або тіазидоподібні діуретики (індапамід 2,5 мг/добу). Пацієнти основної групи I стадії ГХ отримували моно-антигіпертензивну терапію інгібіторами АПФ (раміприл або периндоприл терт-бутиламін). Пацієнти основної групи із II стадією ГХ отримували комбіновану антигіпертензивну терапію інгібіторами АПФ (раміприл 5-10 мг/добу або периндоприл терт-бутиламін 2-8 мг/добу) із блокаторами кальцієвих каналів (амлодипін 5-10 мг/добу) або тіазидоподібні діуретики (індапамід 2,5 мг/добу). З метою корекції обміну селену 22 пацієнтам основної та 29 хворим групи порівняння додатково до стандартного лікування призначали 300 мкг один раз на добу селеніту натрію протягом перших 2 тижнів з подальшим прийомом підтримувальної дози 100 мкг раз на добу протягом наступних 8 тижнів. Відбір пацієнтів, які отримували селеніт натрію, проводився сліпим методом.

Після проходження курсу лікування отримано достовірне підвищення медіанних рівнів селенопротеїну Р та селену у пацієнтів основної групи вдвічі: відповідно з 19,7 [8,0; 26,7] нг/мл до 43,5 [39,3; 51,9] нг/мл та з 43,5 [39,9; 49,1] мкг/л до 72,3 [61,3; 84,0] мкг/л ($p < 0,001$).

Медіанні рівні АСТ у пацієнтів основної групи зменшились з 53,0 [51,0; 56,0] Од/л до лікування до 42,6 [38,7; 47,8] Од/л після лікування ($p < 0,001$), рівні ГГТП та ЛФ змінились з 96,2 [75,0; 109,0] Од/л до 62,1 [54,8; 71,2] Од/л ($p < 0,001$) та з 285,7 [217,6; 321,1] Од/л до 173,9 [147,9; 183,7] Од/л ($p < 0,001$) відповідно. Індекс де Рітца був 1,16 [1,12; 1,22], став 0,99 [0,90; 1,18], $p < 0,001$. Медіана АЛТ

не змінилась достовірно: 45,0 [43,0; 47,5] Од/л до лікування та 42,9 [38,7; 48,5] Од/л після лікування, $p < 0,059$.

Позитивний ефект отримано і щодо змін цитокінів: вміст ІЛ-8 зменшився вдвічі – з 29,4 [25,6; 34,9] пг/мл до 13,4 [1,7; 26,0] пг/мл, а рівні ІЛ-10 зменшилась з 20,3 [17,1; 24,4] пг/мл до 14,4 [1,7; 27,2] пг/мл ($p < 0,001$).

В групі порівняння медіанні показники рівнів селенопротеїну Р достовірно збільшились з 43,1 [41,3; 45,4] нг/мл до лікування до 46,0 [40,7; 57,1] нг/мл після лікування ($p=0,025$), тоді як медіанні рівні селену збільшились несуттєво – з 67,2 [61,5; 77,4] мкг/л до 72,5 [61,2; 91,6] мкг/л, проте цей показник був недостовірним ($p=0,065$).

На тлі лікування достовірно зменшились медіанні рівні ЛФ у пацієнтів групи порівняння з 215,5 [183,2; 246,7] Од/л до 168,5 [144,5; 192,2] Од/л ($p < 0,001$) та індексу Де Рітіса з 1,13 [1,11; 1,20] до 1,03 [0,87; 1,19] ($p=0,003$). Цікавим був факт, що рівні АСТ практично не змінились після лікування: 41,0 [40,0; 45,0] Од/л до та 42,4 [37,0; 47,0] Од/л після, проте це було недостовірно ($p=0,907$), а підвищення медіанних рівнів АЛТ з 36,0 [34,0; 39,0] Од/л до 41,2 [33,1; 46,8] Од/л після лікування має достовірний характер ($p < 0,001$). Подібні зміни можна пояснити наявністю персистуючого запалення низької градації у паренхімі печінки, виснаженням системи антиоксидантного захисту та хронічним характером перебігу НАЖХП, навіть за відсутності у пацієнта артеріальної гіпертензії.

Проте значний позитивний ефект на тлі лікування отримано у цитокіновому профілі, особливо прозапальної ланки. Так, концентрація ІЛ-8 зменшилась з 22,4 [19,1; 25,8] пг/мл до 13,5 [1,3; 25,6] пг/мл. Рівні ІЛ-10 також зменшились, але не настільки інтенсивно: з 12,1 [10,5; 13,7] пг/мл до 10,2 [1,2; 24,5] пг/мл ($p < 0,001$).

На тлі прийому селеніту натрію групі із ізольованим перебігом НАЖХП отримане достовірне підвищення медіанних рівнів селенопротеїну Р – 53,6 [43,1; 60,4] нг/мл в осіб, які вживали селеніт натрію, на відміну від рівню селенопротеїну Р – 42,1 [37,5; 46,1] нг/мл в осіб, що не вживали селеніт натрію

($p < 0,001$). Також отримано достовірне підвищення концентрації селену в сироватці крові – 89,1 [63,4; 99,5] мкг/л на тлі суплементації селену, навідісну від вмісту селену в сироватці крові без суплементації селену 65,3 [59,5; 75,9] мкг/л ($p = 0,018$). На тлі прийому селеніту натрію у пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП отримано також достовірне зменшення рівнів АСТ – 41,7 [32,6; 43,2] Од/л при порівнянні із 43,1 [40,2; 53,1] Од/л у пацієнтів без лікування селенітом натрію ($p = 0,018$).

Достовірних змін у параметрах селенового обміну та ферментативної функції паренхіми печінки в залежності від стадії НАЖХП – стеатозу або стеатогепатиту – визначено не було.

Отримані в даному дослідженні результати щодо позитивного впливу додавання селеновмісної сполуки на концентрацію селену, Сел Р та печінкових ферментів при лікуванні хворих як на ізольовану НАЖХП, так при її поєднанні з ГХ, актуалізує подальше вивчення дозозалежних ефектів селену при НАЖХП. Наявність достовірних змін у біохімічному профілі печінки та обміні селену у групі пацієнтів із НАЖХП та ГХ свідчить про постійне оксидативне навантаження, яке може піддаватися корекції. Отримані результати дають підставу для застосування натрію селеніту в терапії хворих на НАЖХП. Перспективним та актуальним напрямком є подальші дослідження щодо тривалості такої терапії та режиму дозування натрію селеніту у пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ.

Було розроблено декілька прогностичних моделей: модель розвитку стеатогепатиту у хворих на НАЖХП, моделі розвитку ГХ у хворих на НАЖХП, та модель розвитку НАЖХП у здорових осіб.

Достовірними незалежними предикторами розвитку стеатогепатиту у пацієнтів із НАЖХП виступали: рівні АСТ, селенопротеїну, селену та САТ, що свідчить про їх незалежну діагностичну та прогностичну значущість на ранніх стадіях розвитку НАЖХП та обумовлює перспективність їхнього застосування у клінічній практиці. Елевація рівнів АСТ достовірно збільшувала шанси наявності стеатогепатиту на 42,1 %; зменшення коцентрації селенопротеїну Р

підвищувало шанс розвитку стеатогепатиту на 14,3 %; зменшення коцентрації селену підвищувало шанс розвитку стеатогепатиту на 5,4 %. Варто зазначити, що збільшення рівнів САТ асоціювалося з майже 10-відсотковим збільшенням шансу наявності стеатогепатиту, що підтверджує негативний вплив гіпертонічної хвороби на перебіг ураження печінки.

Достовірними незалежними предикторами розвитку коморбідної ГХ у пацієнтів із НАЖХП виступали: рівні ШОЕ, АЛТ, ЗХ та селенопротеїну Р згідно моделі 1, та вміст АЛТ, селену та ХС ЛПДНЩ згідно моделі 2. Згідно моделі 1 збільшення показників ШОЕ достовірно збільшувало шанс розвитку ГХ на 86,8 %, збільшення рівнів ЗХ підвищувало шанс розвитку ГХ на 19,8 %, підвищення коцентрації АЛТ збільшувало шанс розвитку ГХ на 51,3 %, а зменшення показників селенопротеїну Р підвищувало ризик розвитку ГХ на 45,9 %. Згідно моделі 2 збільшення вмісту АЛТ достовірно збільшувало шанс розвитку ГХ на 51,3 %, елевація рівнів ХС ЛПДНЩ підвищувало ризик розвитку ГХ на 7 %, збільшення рівнів АЛТ шанс розвитку ГХ на 51,3 %, а зменшення коцентрації селену — на 17,7 %.

Достовірними незалежними предикторами розвитку НАЖХП у здорових осіб виступали: рівні селенопротеїну Р, лейкоцитів та ЗХ. Підвищення рівню лейкоцитів достовірно збільшувало шанс розвитку НАЖХП у здорових осіб на 73,3 %, підвищення вмісту ЗХ збільшувало ризик розвитку НАЖХП у здорових осіб на 94,4 %, а зменшення вмісту селенопротеїну Р збільшувало ризик розвитку НАЖХП у здорових осіб на 25,4 %.

Визначення біомаркерів стеатогепатиту та розроблення прогностично-діагностичних алгоритмів є доступною альтернативою, яка дозволяє застосовувати їх в клінічній практиці, потребуючи мінімальної інвазивності та економічних витрат. Технології візуалізації, з іншого боку, мають високу точність, проте часто є економічно недоступними особливо в разі потреби повторного проведення дослідження.

Згідно отриманих результатів, у пацієнтів із НАЖХП як за наявності коморбідної ГХ, так і без неї, у діагностичний пошук рекомендується включити

визначення сироваткового вмісту селену та селенопротеїну Р, а у разі отримання сумнівного результату показників селенового обміну встановити рівні ІЛ-8 та ІЛ-10 поряд із стандартними клініко-лабораторними та інструментальними методами обстеження даних пацієнтів. Всім пацієнтам із НАЖХП та ГХ рекомендується проводити розрахунок індексу FLI, шкал NAFLD Score, FIB-4 та індексу APRI, що дозволить персоніфіковано спрогнозувати перебіг НАЖХП у кожному окремому випадку. Додавання натрію селеніту до загально прийнятих засад лікування пацієнтів з НАЖХП супроводжується позитивною динамікою показників обміну селену та АСТ, що демонструє його патогенетичну дію та дозволяє покращити прогноз у даної категорії хворих.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено нове вирішення сучасної проблеми внутрішніх хвороб щодо оптимізації діагностичного пошуку, терапевтичної стратегії та прогнозування перебігу НАЖХП на тлі гіпертонічної хвороби на підставі визначення патогенетичної ролі та прогностичного значення селенопротеїну Р та селену, оцінки терапевтичного потенціалу застосування селеніту натрію у комплексній терапії пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП та гіпертонічної хвороби.

2. У пацієнтів з НАЖХП та гіпертонічною хворобою має місце достовірне підвищення показників ферментативної активності печінки – АЛТ (45,0 [43,0; 47,5] Од/л, $p_{1-2} < 0,001$), АСТ (53,0 [51,0; 56,0] Од/л, $p_{1-2} < 0,001$), ГГТП (96,2 [75,0; 109,0] Од/л, $p_{1-2} < 0,001$), ЛФ – 285,7 [217,6; 321,1] Од/д, $p_{1-2} < 0,001$); порушення показників ліпідного профілю – збільшення концентрації ЗХ (5,50 [4,78; 6,32] ммоль/л, $p_{1-2} < 0,001$), ХС ЛПНЩ (3,49 [3,07; 4,34] ммоль/л ($p_{1-2} < 0,001$), КА (3,78 [3,07; 4,16], $p_{1-2} < 0,001$), та зменшення концентрації ХС ЛПДНЩ (0,75 [0,56; 0,83] ммоль/л, $p_{1-2} < 0,001$) у порівнянні з показниками пацієнтів із ізольованою НАЖХП. Систолічний артеріальний тиск впливає на виразність змін АЛТ ($\rho = 0,342$, $p = 0,016$) та АСТ ($\rho = 0,317$, $p = 0,026$); діастолічний артеріальний тиск прямо корелює з активністю ЛФ ($\rho = 0,349$, $p = 0,014$); вміст АЛТ прямо пов'язаний з параметрами косо-висхідного розміру печінки ($\rho = 0,297$, $p = 0,050$).

3. Наявність супутньої гіпертонічної хвороби у пацієнтів з НАЖХП призводить до розвитку цитокинового дисбалансу: достовірному підвищенню як прозапальної – ІЛ-8 (29,4 [25,6; 34,9] пг/мл, $p_{1-2} < 0,001$), так і протизапальної – ІЛ-10 (20,3 [17,1; 24,4] пг/мл, $p_{1-2} < 0,001$) активності порівняно з ізольованою НАЖХП. Виразність девіацій ІЛ-8 залежить від вмісту АСТ ($\rho = 0,315$, $p = 0,027$) та показників косо-висхідного розміру печінки ($\rho = 0,343$, $p = 0,023$); ІЛ-10 корелює із рівнями АСТ ($\rho = -0,404$, $p = 0,004$) та концентрацією ІЛ-10 ($\rho = -0,269$, $p = 0,061$).

4. Коморбідний перебіг НАЖХП та ГХ супроводжується більш значними девіаціями обміну селеновмісних сполук: достовірним зниженням вмісту селену (43,5 [39,9; 49,1] мкг/л, $p_{1-2} < 0,001$) та селенопротеїну Р (19,7 [8,0; 26,7] нг/мл, $p_{1-2} < 0,001$) у порівнянні з показниками пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП – 67,2 [61,5; 77,4] мкг/л, $p_{1-2} < 0,001$ та 43,1 [41,3; 45,4] нг/мл, $p_{1-2} < 0,001$ відповідно. У пацієнтів із коморбідною патологією рівні селену зворотно корелюють із концентрацією АЛТ ($\rho = -0,426$, $p = 0,002$); вміст селенопротеїну Р зворотно пов'язаний із концентрацією АЛТ ($\rho = -0,432$, $p = 0,002$) та АСТ ($\rho = -0,296$, $p = 0,039$), прямо – із вмістом ІЛ-10 ($\rho = 0,289$, $p = 0,044$).

5. Достовірними незалежними предикторами розвитку стеатогепатиту у пацієнтів із НАЖХП та гіпертонічною хворобою за даними сформованої математичної моделі є рівні АСТ, селенопротеїну Р, селену та систолічного артеріального тиску. Посилення активності АСТ достовірно асоціюється із підвищенням шансу розвитку стеатогепатиту на 42,1 %, підвищення систолічного артеріального тиску - на 9,8%, зменшення концентрації селенопротеїну Р - на 14,3 %, а селену - на 5,4 %. Достовірними незалежними детермінантами формування коморбідної ГХ у пацієнтів із НАЖХП є показники ШОЕ, АЛТ, ЗХ, селенопротеїну Р, селену та ХС ЛПДНЩ. Згідно моделі 1 збільшення показників ШОЕ достовірно асоціюється з ризиком розвитку супутньої ГХ при НАЖХП на 86,8 %, підвищення концентрації ЗХ - на 19,8 %, елевація рівнів АЛТ - на 51,3 %, зменшення вмісту селенопротеїну Р - на 45,9 %. Згідно моделі 2 посилення експресії АЛТ достовірно збільшує шанс розвитку супутньої ГХ при НАЖХП на 51,3 %, підвищення рівнів ХС ЛПДНЩ – на 7 %, збільшення вмісту АЛТ – на 51,3 %, а зменшення концентрації селену - на 17,7 %. Достовірними незалежними предикторами розвитку НАЖХП у здорових осіб є рівні селенопротеїну Р, лейкоцитів та ЗХ. Підвищення рівню лейкоцитів достовірно збільшує шанс розвитку НАЖХП у здорових осіб на 73,3 %, елевація ЗХ – на 94,4 %, а зменшення вмісту селенопротеїну Р - на 25,4 %.

6. Додаткове використання селеніту натрію у комплексній терапії хворих на ізольовану НАЖХП супроводжується достовірно більш виразною позитивною

динамікою показників обміну селену та функціональної активності печінки в порівнянні з пацієнтами, які дотримувалися лише рекомендацій щодо модифікації способу життя, що доводить його патогенетичну дію та доцільність використання у пацієнтів з НАЖХП. На тлі суплементатії селеніту натрію отримано достовірне підвищення медіанних рівнів селенопротеїну Р – 53,6 [43,1; 60,4] нг/мл в осіб, навідіміну від рівню без суплементатії селеніту натрію – 42,1 [37,5; 46,1] нг/мл, $p < 0,001$. Отримано достовірне підвищення концентрації селену в сироватці крові – 89,1 [63,4; 99,5] мкг/, навідімну від вмісту без суплементатії селеніту натрію – 65,3 [59,5; 75,9] мкг/л, $p = 0,018$. Також визначено достовірне зменшення рівнів АСТ на тлі лікування із додаванням селеніту натрію – 41,7 [32,6; 43,2] Од/л при порівнянні із 43,1 [40,2; 53,1] Од/л у пацієнтів без лікування селенітом натрію, $p = 0,018$. Ці результати, а також наявність позитивної, хоча й недостовірної, динаміки досліджуваних показників у пацієнтів із НАЖХП із коморбідною гіпертонічною хворобою свідчить про перспективність та актуальність подальших досліджень щодо тривалості терапії та режиму дозування натрію селеніту у пацієнтів із НАЖХП.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам із НАЖХП та ГХ, у комплексі із стандартним діагностичним спектром, з метою оцінки інтенсивності запальних змін паренхіми печінки та прогнозування перебігу НАЖХП, рекомендовано визначення концентрації селену, селенопротеїну Р, ІЛ-8 та ІЛ-10.
2. Зменшення концентрації селенопротеїну Р нижче 19,7 нг/мл, а рівнів селену нижче 43,5 мкг/мл слід розцінювати ознакою наявного активного стеатогепатиту, що додатково може бути підтверджено за допомогою визначення рівнів ІЛ-8 $29,4 >$ пг/мл, ІЛ-10 $>$ 20,3 пг/мл.
3. Для визначення ризику розвитку стеатогепатиту у пацієнтів із НАЖХП та супутньою ГХ рекомендовано використовувати розрахунок мультифакторної моделі з урахуванням показників вмісту АСТ, селенопротеїну, селену та САТ.
4. Для прогнозування ризику розвитку коморбідної ГХ у пацієнтів із НАЖХП рекомендовано проводити розрахунок мультифакторної математичної моделі з урахуванням рівнів ШОЕ, АЛТ, ЗХ та селенопротеїну Р, або з урахуванням вмісту АЛТ, селену та ХС ЛПДНЩ.
5. Для прогнозування ризику розвитку НАЖХП у здорових осіб рекомендовано проводити розрахунок мультифакторної математичної моделі з урахуванням показників селенопротеїну Р, лейкоцитів та ЗХ.
6. Пацієнтам із НАЖХП на стадії стеатозу та стеатогепатиту та з наявним зменшенням сироваткового рівню селену в крові менше за 100 мкг/л рекомендовано призначати селеніт натрію у дозі 300 мкг/доба перші 2 тижні в якості навантажувальної дози з переходом на дозу 100 мкг за добу наступні 8 тижнів як додаткове джерело суплементції селену.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Fotbolcu H, Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World J Gastroenterol.* 2016 Apr 28;22(16):4079-90. doi: 10.3748/wjg.v22.i16.4079.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
3. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study Group; Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, Cortez-Pinto H, Grieco A, Machado MV, Miele L, Targher G. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis.* 2015 Dec;47(12):997-1006. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.004.
4. Hekmatdoost A, Shamsipour A, Meibodi M, Gheibizadeh N, Eslamparast T, Poustchi H. Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Food Sci Nutr.* 2016 Dec;67(8):1024-9. doi: 10.1080/09637486.2016.1210101.
5. van den Berg EH, Amini M, Schreuder TC, Dullaart RP, Faber KN, Alizadeh BZ, Blokzijl H. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: A large Dutch population cohort. *PLoS One.* 2017 Feb 2;12(2):e0171502. doi: 10.1371/journal.pone.0171502.
6. Mashura HY, Hanych TM, Rishko AA. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with essential hypertension considering taste sensitivity to sodium chloride. *Wiad Lek.* 2016;69(2 Pt 2):204-7.
7. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017 Dec 21;23(47):8263-8276. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
8. Mikolasevic I, Milic S, Racki S, Zaputovic L, Stimac D, Radic M, Markic D, Orlic L. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)-A New Cardiovascular Risk

Factor in Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int.* 2016 Jul-Aug;36(4):427-32. doi: 10.3747/pdi.2014.00223.

9. Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D, Wensveen F, Orlic L. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 21;22(43):9488-9505. doi: 10.3748/wjg.v22.i43.9488.

10. Lirio LM, Forechi L, Zanardo TC, Batista HM, Meira EF, Nogueira BV, Mill JG, Baldo MP. Chronic fructose intake accelerates non-alcoholic fatty liver disease in the presence of essential hypertension. *J Diabetes Complications.* 2016 Jan-Feb;30(1):85-92. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.008.

11. Ryoo JH, Suh YJ, Shin HC, Cho YK, Choi JM, Park SK. Clinical association between non-alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Nov;29(11):1926-31. doi: 10.1111/jgh.12643.

12. Bisaccia G, Ricci F, Khanji MY, Sorella A, Melchiorre E, Iannetti G, Galanti K, Mantini C, Pizzi AD, Tana C, Renda G, Fedorowski A, De Caterina R, Gallina S. Cardiovascular Morbidity and Mortality Related to Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Jun;48(6):101643. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101643.

13. Huh JH, Ahn SV, Koh SB, Choi E, Kim JY, Sung KC, Kim EJ, Park JB. A Prospective Study of Fatty Liver Index and Incident Hypertension: The KoGES-ARIRANG Study. *PLoS One.* 2015 Nov 30;10(11):e0143560. doi: 10.1371/journal.pone.0143560.

14. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroentero.* 2006;6(1):33. doi: 10.1186/1471-230X-6-33.

15. Chacko KR, Reinus J. Extrahepatic Complications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2016 May;20(2):387-401. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.004.

16. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017 Jun;66(6):1138-1153. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313884.

17. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

18. Kikuchi N, Satoh K, Kurosawa R, Yaoita N, Elias-Al-Mamun M, Siddique MAH, Omura J, Satoh T, Nogi M, Sunamura S, Miyata S, Saito Y, Hoshikawa Y, Okada Y, Shimokawa H. Selenoprotein P Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension: Possible Novel Therapeutic Target. *Circulation.* 2018 Aug 7;138(6):600-623. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033113.

19. Jung TW, Yoo HJ, Choi KM. Implication of hepatokines in metabolic disorders and cardiovascular diseases. *BBA Clin.* 2016 Mar 5;5:108-13. doi: 10.1016/j.bbacli.2016.03.002.

20. Saito Y. Selenoprotein P as an *in vivo* redox regulator: disorders related to its deficiency and excess. *J Clin Biochem Nutr.* 2020 Jan;66(1):1-7. doi: 10.3164/jcbtn.19-31.

21. Kurokawa S, Berry MJ. Selenium. Role of the essential metalloid in health. *Met Ions Life Sci.* 2013;13:499-534. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8_16.

22. Bulteau AL, Chavatte L. Update on selenoprotein biosynthesis. *Antioxid Redox Signal.* 2015 Oct 1;23(10):775-94. doi: 10.1089/ars.2015.6391.

23. Cepero-Donates Y., Lacraz G., Ghobadi F. et al. Interleukin-15-mediated inflammation promotes non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine.* 2016;82:102-111. doi: 10.1016/j.cyto.2016.01.020.

24. Gharipour M, Sadeghi M, Behmanesh M, Salehi M, Nezafati P, Gharpour A. Selenium Homeostasis and Clustering of Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review. *Acta Biomed.* 2017 Oct 23;88(3):263-270. doi: 10.23750/abm.v88i3.5701.

25. Benstoem C, Goetzenich A, Kraemer S, Borosch S, Manzanares W, Hardy G, Stoppe C. Selenium and its supplementation in cardiovascular disease--what do we know? *Nutrients.* 2015 Apr 27;7(5):3094-118. doi: 10.3390/nu7053094.

26. Rose AH, Hoffmann PR. Selenoproteins and cardiovascular stress. *Thromb Haemost.* 2015 Mar;113(3):494-504. doi: 10.1160/TH14-07-0603.
27. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (2014). Наказ МОЗ України від 06 листопада 2014 №826.
28. Адаптована клінічна настанова «Неалкогольна жирова хвороба печінки» Української гастроентерологічної асоціації. К.: ПП ВМБ; 2014.
29. Seale LA, Ogawa-Wong AN, Berry MJ. Sexual dimorphism in selenium metabolism and selenoproteins. *Free Radic Biol Med.* 2018 Nov 1;127:198-205. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.036.
30. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics.* 2014 Jan;6(1):25-54. doi: 10.1039/c3mt00185g.
31. Ruseva B, Atanasova M, Tsvetkova R, Betova T, Mollova M, Alexandrova M, Laleva P, Dimitrova A. Effect of Selenium Supplementation on Redox Status of the Aortic Wall in Young Spontaneously Hypertensive Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:609053. doi: 10.1155/2015/609053.
32. Ojji DB, Opie LH, Lecour S, Lacerda L, Adeyemi O, Sliwa K. Relationship between left ventricular geometry and soluble ST2 in a cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013 Dec;15(12):899-904. doi: 10.1111/jch.12205.
33. Wang J, Yang L, Li H, Li Y, Wei B. Dietary selenium intake based on the Chinese Food Pagoda: the influence of dietary patterns on selenium intake. *Nutr J.* 2018 May 9;17(1):50. doi: 10.1186/s12937-018-0358-6.
34. Swart R, Schutte AE, van Rooyen JM, Mels CMC. Serum selenium levels, the selenoprotein glutathione peroxidase and vascular protection: The SABPA study. *Food Res Int.* 2018 Feb;104:69-76. doi: 10.1016/j.foodres.2017.06.054.
35. Mondal SA, Dutta D, Kumar M, Singh P, Basu M, Selvan C, Mukhopadhyay S. Neck Circumference to Height Ratio is a Reliable Predictor of Liver Stiffness and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Prediabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018 May-Jun;22(3):347-354. doi: 10.4103/ijem.IJEM_31_18.

36. Polyzos SA, Kountouras J, Mavrouli M, Katsinelos P, Doulberis M, Gavana E, Duntas L. Selenoprotein P in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Oct;127(9):598-602. doi: 10.1055/a-0811-9136.

37. Kühn EC, Slagman A, Kühn-Heid ECD, Seelig J, Schwiebert C, Minich WB, Stoppe C, Möckel M, Schomburg L. Circulating levels of selenium-binding protein 1 (SELENBP1) are associated with risk for major adverse cardiac events and death. *J Trace Elem Med Biol*. 2019 Mar;52:247-253. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.01.005.

38. Lebensztejn DM, Flisiak-Jackiewicz M, Białokoz-Kalinowska I, Bobrus-Chociej A, Kowalska I. Hepatokines and non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Biochim Pol*. 2016;63(3):459-67. doi: 10.18388/abp.2016_1252.

39. Cetindağlı I, Kara M, Tanoglu A, Ozalper V, Aribal S, Hancerli Y, Unal M, Ozarı O, Hira S, Kaplan M, Yazgan Y. Evaluation of endothelial dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association of selenoprotein P with carotid intima-media thickness and endothelium-dependent vasodilation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017 Oct;41(5):516-524. doi: 10.1016/j.clinre.2017.01.005.

40. Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 7;20(37):13306-24. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13306.

41. Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Sep;13(9):509-520. doi: 10.1038/nrendo.2017.56.

42. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, Svegliati-Baroni G, Valenti L, Bonino F. Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 11;17(12):2082. doi: 10.3390/ijms17122082.

43. Athyros VG, Tziomalos K, Katsiki N, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 14;21(22):6820-34. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6820.

44. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A, Koutli E, Tousoulis D. Non-alcoholic fatty liver disease and

hypertension: coprevalent or correlated? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Sep;30(9):979-985. doi: 10.1097/MEG.0000000000001191..

45. Esfahani M, Baranchi M, Goodarzi MT. The implication of hepatokines in metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Jul-Aug;13(4):2477-2480. doi: 10.1016/j.dsx.2019.06.027.

46. Doroszko A, Dobrowolski P, Radziwon-Balicka A, Skomro R. Novel Approaches in Diagnosing the Role of Inflammation in the Onset Cardiovascular Disorders. *Mediators Inflamm.* 2018 Oct 18;2018:8234063. doi: 10.1155/2018/8234063.

47. Tsutsumi R, Saito Y. Selenoprotein P; P for Plasma, Prognosis, Prophylaxis, and More. *Biol Pharm Bull.* 2020;43(3):366-374. doi: 10.1248/bpb.b19-00837.

48. Retondario A, Souza AM, Fernandes R, Bricarello LP, Alves MA, Zeni LAZR, Trindade EBSM, Vasconcelos FAG. Usual intake and dietary sources of Selenium in adolescents: A cross-sectional school-based study. *Clin Nutr ESPEN.* 2019 Oct;33:91-97. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.07.002.

49. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2016 Sep;65(3):589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.

50. Henson JB, Simon TG, Kaplan A, Osganian S, Masia R, Corey KE. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Apr;51(7):728-736. doi: 10.1111/apt.15660.

51. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Askling J, Hultcrantz R, Kechagias S. Cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019 Jan;39(1):197-204. doi: 10.1111/liv.13973.

52. Zhou K, Cen J. The fatty liver index (FLI) and incident hypertension: a longitudinal study among Chinese population. *Lipids Health Dis.* 2018 Sep 11;17(1):214. doi: 10.1186/s12944-018-0858-6. Retraction in: *Lipids Health Dis.* 2020 May 25;19(1):107.

53. Bonnet F, Gastaldelli A, Pihan-Le Bars F, Natali A, Roussel R, Petrie J, Tichet J, Marre M, Fromenty B, Balkau B; D.E.S.I.R., RISC Study Groups. Gamma-glutamyltransferase, fatty liver index and hepatic insulin resistance are associated with incident hypertension in two longitudinal studies. *J Hypertens*. 2017 Mar;35(3):493-500. doi: 10.1097/HJH.0000000000001204.

54. Motamed N, Sohrabi M, Ajdarkosh H, Hemmasi G, Maadi M, Sayeedian FS, Pirzad R, Abedi K, Aghapour S, Fallahnezhad M, Zamani F. Fatty liver index vs waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 14;22(10):3023-30. doi: 10.3748/wjg.v22.i10.3023.

55. Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jul;46(2):85-95. doi:10.1111/apt.14112.

56. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol*. 2018 Feb;68(2):335-352. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.021.

57. Polyzos SA, Kountouras J, Goulas A, Duntas L. Selenium and selenoprotein P in nonalcoholic fatty liver disease. *Hormones (Athens)*. 2020 Mar;19(1):61-72. doi: 10.1007/s42000-019-00127-3. Epub 2019 Sep 6.

58. Bastola MM, Locatis C, Maisiak R, Fontelo P. Selenium, copper, zinc and hypertension: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (2011-2016). *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Jan 31;20(1):45. doi: 10.1186/s12872-020-01355-x.

59. Zelber-Sagi S. Dietary Treatment for NAFLD: New Clinical and Epidemiological Evidence and Updated Recommendations. *Semin Liver Dis*. 2021 Aug;41(3):248-262. doi: 10.1055/s-0041-1729971. Epub 2021 Jun 17.

60. Wu G, Li Z, Ju W, Yang X, Fu X, Gao X. Cross-sectional Study: Relationship Between Serum Selenium and Hypertension in the Shandong Province of China. *Biol Trace Elem Res*. 2018 Oct;185(2):295-301. doi: 10.1007/s12011-018-1272-7.

61. Grotto D, Carneiro MFH, de Castro MM, Garcia SC, Barbosa Junior F. Long-Term Excessive Selenium Supplementation Induces Hypertension in Rats. *Biol Trace Elem Res*. 2018 Mar;182(1):70-77. doi: 10.1007/s12011-017-1076-1.

62. Vinceti M, Chawla R, Filippini T, Dutt C, Cilloni S, Loomba R, Bargellini A, Orsini N, Dhillon KS, Whelton P. Blood pressure levels and hypertension prevalence in a high selenium environment: results from a cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019 Apr;29(4):398-408. doi: 10.1016/j.numecd.2019.01.004.

63. Su L, Jin Y, Unverzagt FW, Liang C, Cheng Y, Hake AM, Kuruppu D, Ma F, Liu J, Chen C, Bian J, Li P, Gao S. Longitudinal Association between Selenium Levels and Hypertension in a Rural Elderly Chinese Cohort. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(10):983-988. doi: 10.1007/s12603-016-0700-7.

64. Panchal SK, Wanyonyi S, Brown L. Selenium, Vanadium, and Chromium as Micronutrients to Improve Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Mar;19(3):10. doi: 10.1007/s11906-017-0701-x.

65. Bastola MM, Locatis C, Maisiak R, Fontelo P. Selenium, copper, zinc and hypertension: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (2011-2016). *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Jan 31;20(1):45. doi: 10.1186/s12872-020-01355-x.

66. Hu XF, Eccles KM, Chan HM. High selenium exposure lowers the odds ratios for hypertension, stroke, and myocardial infarction associated with mercury exposure among Inuit in Canada. *Environ Int*. 2017 May;102:200-206. doi: 10.1016/j.envint.2017.03.002.

67. Swart R, Schutte AE, van Rooyen JM, Mels CMC. Selenium and large artery structure and function: a 10-year prospective study. *Eur J Nutr*. 2019 Dec;58(8):3313-3323. doi: 10.1007/s00394-018-1875-y.

68. Zhang Y, Li H, Lin T, Guo H, Jiang C, Xie L, Li Y, Zhou Z, Song Y, Wang B, Liu C, Liu L, Li J, Zhang Y, Wang G, Liang M, Cui Y, Huo Y, Yang Y, Ling W, Yang J, Wang X, Zhang H, Qin X, Xu X. Plasma selenium levels and risk of new-onset diabetes in hypertensive adults. *J Trace Elem Med Biol*. 2019 Dec;56:6-12. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.07.003.

69. Wu W, Jiang S, Zhao Q, Zhang K, Wei X, Zhou T, Liu D, Zhou H, Zeng Q, Cheng L, Miao X, Lu Q. Environmental exposure to metals and the risk of hypertension: A cross-sectional study in China. *Environ Pollut*. 2018 Feb;233:670-678. doi: 10.1016/j.envpol.2017.10.111.

70. Mutakin, Rivai IF, Setiawan A, Abdulah R, Kobayashi K, Yamazaki C, Kameo S, Nakazawa M, Koyama H. A study of the association between selenium and cardiovascular disease in lampung, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2016 Mar;47(2):299-308.

71. Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients*. 2017 May 19;9(5):517. doi: 10.3390/nu9050517.

72. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, Pasqua A, Lapi F, Rijnbeek P, Mosseveld M, Avillach P, Egger P, Dhalwani NN, Kendrick S, Celis-Morales C, Waterworth DM, Alazawi W, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ*. 2019 Oct 8;367:l5367. doi: 10.1136/bmj.l5367.

73. Abenavoli L, Boccuto L, Federico A, Dallio M, Loguercio C, Di Renzo L, De Lorenzo A. Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Mediterranean Way. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 21;16(17):3011. doi: 10.3390/ijerph16173011.

74. Moon S, Chung HS, Yu JM, Yoo HJ, Park JH, Kim DS, Park YK, Yoon SN. Association between serum selenium level and the prevalence of diabetes mellitus in U.S. population. *J Trace Elem Med Biol*. 2019 Mar;52:83-88. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.12.005.

75. da Silva AC, Martins-Costa SH, Valério EG, Lopes Ramos JG. Comparison of serum selenium levels among hypertensive and normotensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy*. 2017 Feb;36(1):64-69. doi: 10.1080/10641955.2016.1237645.

76. van Zyl C, Huisman HW, Mels CM. Antioxidant enzyme activity is associated with blood pressure and carotid intima media thickness in black men and

women: The SABPA study. *Atherosclerosis*. 2016 May;248:91-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.006.

77. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int*. 2017 Jul;37(7):936-949. doi: 10.1111/liv.13435.

78. International Council for Harmonisation (ICH). ICH harmonised guideline: integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2). 2016. https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf. Accessed 5 Dec 2019.

79. World Health Organization. ICD APIs. <https://icd.who.int/icdapi>. Accessed 17 Nov 2020.

80. Адаптована клінічна настанова «Артеріальна гіпертензія» Асоціації кардіологів України №128. К.: ПП ВМБ; 2017.

81. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2012). Наказ МОЗ України від 24 травня 2012 року № 384

82. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, 36(10):1953-2041. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.

83. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020 Jun;38(6):982-1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000002453. PMID: 32371787.

84. Schuster S, Cabrera D, Arrese M, Feldstein AE. Triggering and resolution of inflammation in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Jun 8;15(6):349–64. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41575-018-0009-6/>

85. Du Plessis J., Korf H., Van Pelt J., et al. Pro-inflammatory cytokines but not endotoxin-related parameters associate with disease severity in patients with NAFLD. Strnad P, ed. *PLoS One*. 2016;11(12):e0166048. doi:10.1371/journal.pone.0166048.
86. Nga HT, Moon JS, Tian J, et al. Interleukin-10 Attenuates Liver Fibrosis Exacerbated by Thermoneutrality. *Front Med*. 2021;8:doi:10.3389/fmed.2021.672658
87. Auguet T., Bertran L., Binetti J. et al. Relationship between IL-8 Circulating Levels and TLR2 Hepatic Expression in Women with Morbid Obesity and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4189. doi:10.3390/ijms21114189].
88. Hunt NJ, Kang SWS, Lockwood GP, Le Couteur DG, Cogger VC. Hallmarks of Aging in the Liver. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019 Aug 7;17:1151-1161. doi: 10.1016/j.csbj.2019.07.021.
89. Zhang TS, Qin HL, Wang T, Li HT, Li H, Xia SH, et al.. Global Publication Trends and Research Hotspots of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Bibliometric Analysis and Systematic Review. *SpringerPlus* (2015) 4:776. doi: 10.1186/s40064-015-1542-1
90. Duan Y, Pan X, Luo J, Xiao X, Li J, Bestman PL, Luo M. Association of Inflammatory Cytokines With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Immunol*. 2022 May 6;13:880298. doi: 10.3389/fimmu.2022.880298.
91. Gao B, Tsukamoto H. Inflammation in Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? *Gastroenterology* (2016) 150(8):1704–9. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.025
92. Li H, Hu D, Fan H, Zhang Y, LeSage GD, Caudle Y, et al.. β -Arrestin 2 Negatively Regulates Toll-like Receptor 4 (TLR4)-Triggered Inflammatory Signaling Via Targeting P38 MAPK and Interleukin 10. *J Biol Chem* (2014) 289(33):23075–85. doi: 10.1074/jbc.M114.591495
93. Pant R, Sharma N, Kabeer SW, Sharma S, Tikoo K. Selenium-Enriched Probiotic Alleviates Western Diet-Induced Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Rats via Modulation of Autophagy Through AMPK/SIRT-1 Pathway. *Biol Trace Elem Res*. 2023 Mar;201(3):1344-1357. doi: 10.1007/s12011-022-03247-x.

94. Zelber-Sagi S. Minding the Gap Between Clinical Trials and Treatment With the Mediterranean Dietary Pattern for Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun;17(7):1248-1250. doi: 10.1016/j.cgh.2019.01.010.
95. Schuppan D, Surabattula R, Wang XY. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. *J Hepatol.* 2018 Feb;68(2):238-250. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.012.
96. Hu W, Zhao C, Hu H, Yin S. Food Sources of Selenium and Its Relationship with Chronic Diseases. *Nutrients.* 2021 May 20;13(5):1739. doi: 10.3390/nu13051739.
97. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Martín F, Bugianesi E, Soria B. Nutrition could prevent or promote non-alcoholic fatty liver disease: an opportunity for intervention. *BMJ.* 2023 Oct 9;383:e075179. doi: 10.1136/bmj-2023-075179.
98. de Vasconcelos AM, de Carvalho Rios MR, Martins TP et al. Organic selenium supplementation on metabolic profile of dairy goats. *Trop Anim Health Prod.* 2023 Apr 5;55(3):146. doi: 10.1007/s11250-023-03572-w.
99. An P, Wan S, Luo Y et al. Micronutrient Supplementation to Reduce Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Dec 13;80(24):2269-2285. doi: 10.1016/j.jacc.2022.09.048.
100. Coelho JM, Cansanção K, Perez RM et al. Association between serum and dietary antioxidant micronutrients and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: an observational study. *PeerJ.* 2020 Sep 17;8:e9838. doi: 10.7717/peerj.9838.
101. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press.* 2018;27(6):314-340. doi:10.1080/08037051.2018.1527177
102. Vinceti M, Filippini T, Jablonska E, Saito Y, Wise LA. Safety of selenium exposure and limitations of selenoprotein maximization: Molecular and epidemiologic perspectives. *Environ Res.* 2022;211. doi:10.1016/j.envres.2022.113092

103. Vinceti M, Filippini T, Wise LA, Rothman KJ. A systematic review and dose-response meta-analysis of exposure to environmental selenium and the risk of type 2 diabetes in nonexperimental studies. *Environ Res.* 2021;197. doi:10.1016/j.envres.2021.111210
104. Kazankov K, Jørgensen SMD, Thomsen KL, Møller HJ, Vilstrup H, George J, Schuppan D, Grønbaek H. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Mar;16(3):145-159. doi: 10.1038/s41575-018-0082-x.
105. Wang P, Lu Z, He M et al. The Effects of Endoplasmic-Reticulum-Resident Selenoproteins in a Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pig Model Induced by a High-Fat Diet. *Nutrients.* 2020 Mar 4;12(3):692. doi: 10.3390/nu12030692.
106. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Henry L, Gerber LH. Lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Nov;20(11):708-722. doi: 10.1038/s41575-023-00800-4.
107. Wang N, Tan HY, Li S et al. Supplementation of Micronutrient Selenium in Metabolic Diseases: Its Role as an Antioxidant. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:7478523. doi: 10.1155/2017/7478523.
108. Jacobs ET, Lance P, Mandarino LJ et al. Selenium supplementation and insulin resistance in a randomized, clinical trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019 Feb 7;7(1):e000613. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000613.
109. Goenawan H, Daba M, Murniati Tarawan V et al. Selenium Supplementation Alters IL-1 β and IL-6 Protein Levels in Contusion Model Rats. *Pak J Biol Sci.* 2022 Jan;25(3):226-233. doi: 10.3923/pjbs.2022.226.233.
110. Zhang F, Li X, Wei Y. Selenium and Selenoproteins in Health. *Biomolecules.* 2023 May 8;13(5):799. doi: 10.3390/biom13050799.
111. Xu L, Lu Y, Wang N, Feng Y. The Role and Mechanisms of Selenium Supplementation on Fatty Liver-Associated Disorder. *Antioxidants (Basel).* 2022 May 8;11(5):922. doi: 10.3390/antiox11050922. PMID: 35624786; PMCID: PMC9137657.

112. Christensen K., Werner M., Malecki K. Serum selenium and lipid levels: Associations observed in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011–2012. *Environ. Res.* – 2015.— 140, 76–84
113. Marinò M., Lanzolla G., Rotondo Dottore G. et al. Chapter 32-Selenium usage and oxidative stress in Graves' disease and Graves' orbitopathy. In: Preedy V.R., editor. *Pathology*. Academic Press; Cambridge, MA, USA: – 2020. – P. 335–344
114. Steinbrenner H, Duntas LH, Rayman MP. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. *Redox Biol.* 2022 Apr;50:102236. doi: 10.1016/j.redox.2022.102236. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35144052; PMCID: PMC8844812. Hogan C, Perkins A V. Selenoproteins in the Human Placenta: How Essential Is Selenium to a Healthy Start to Life? *Nutrients.* 2022;14(3). doi:10.3390/nu14030628
115. Chen L, Fan Z, Sun X et al. Diet-derived antioxidants and nonalcoholic fatty liver disease: a Mendelian randomization study. *Hepatol Int.* 2023 Apr;17(2):326-338. doi: 10.1007/s12072-022-10443-3.
116. Gać P, Czerwińska K, Macek P et al. The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2021 Feb;82:103553. doi: 10.1016/j.etap.2020.103553.
117. Kieliszek M. Selenium. *Adv Food Nutr Res.* 2021;96:417-429. doi: 10.1016/bs.afnr.2021.02.019.
118. Gholizadeh M, Khalili A, Roodi PB et al. Selenium supplementation decreases CRP and IL-6 and increases TNF-alpha: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Trace Elem Med Biol.* 2023 Sep;79:127199. doi: 10.1016/j.jtemb.2023.127199.
119. Salomone F, Zelber-Sagi S, Galvano F, Fabbrini E. Non-Alcoholic Steatohepatitis: Pathogenesis and Clinical Management. *Biomed Res Int.* 2015;2015:153276. doi: 10.1155/2015/153276.
120. Wang Y, Liu B, Wu P, Chu Y et al. Dietary Selenium Alleviated Mouse Liver Oxidative Stress and NAFLD Induced by Obesity by Regulating the

KEAP1/NRF2 Pathway. *Antioxidants* (Basel). 2022 Feb 10;11(2):349. doi: 10.3390/antiox11020349.

121. Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Hormones* (Athens). 2020 Mar;19(1):9-14. doi: 10.1007/s42000-019-00125-5.

122. Zhu H, Wang X, Meng X et al. Selenium Supplementation Improved Cardiac Functions by Suppressing DNMT2-Mediated *GPXI* Promoter DNA Methylation in AGE-Induced Heart Failure. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Apr 6;2022:5402997. doi: 10.1155/2022/5402997.

123. Kobyliak N, Abenavoli L, Mykhalchyshyn G, Kononenko L, Boccuto L, Kyriienko D, Dynnyk O. A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2018 Mar;27(1):41-49. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.271.kby.

124. Ajmera V, Perito ER, Bass NM, et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2017;65(1):65-77. doi:10.1002/hep.28776

125. Ke Y, Xu C, Lin J, Li Y. Role of hepatokines in non-alcoholic fatty liver disease. *J Transl Intern Med* [Internet]. 2019 Dec 1;7(4):143–8. Available from: <https://www.sciendo.com/article/10.2478/jtim-2019-0029>

126. Urbano T, Filippini T, Lasagni D, De Luca T, Grill P, Sucato S, et al. Association of Urinary and Dietary Selenium and of Serum Selenium Species with Serum Alanine Aminotransferase in a Healthy Italian Population. *Antioxidants* [Internet]. 2021 Sep 24;10(10):1516. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/10/1516>

127. Kasper P, Martin A, Lang S, Demir M, Steffen H-M. Hypertension in NAFLD: An uncontrolled burden. *J Hepatol* [Internet]. 2021 May;74(5):1258–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827821000313>

128. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2021 Jul

21;110(7):921–37. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00392-020-01709-7>

129. Zhao Y-C, Zhao G-J, Chen Z, She Z-G, Cai J, Li H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hypertension* [Internet]. 2020 Feb;75(2):275–84. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419>

130. Kuruppu D, Hendrie HC, Yang L, Gao S. Selenium levels and hypertension: a systematic review of the literature. *Public Health Nutr* [Internet]. 2014 Jun 16;17(6):1342–52. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980013000992/type/journal_article

131. Gać P, Czerwińska K, Macek P, Jaremków A, Mazur G, Pawlas K, et al. The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2021 Feb;82:103553. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1382668920302301>

132. Tan Q, Huang Y, Liu X, Liu L, Lo K, Chen J, et al. A U-Shaped Relationship Between Selenium Concentrations and All-Cause or Cardiovascular Mortality in Patients With Hypertension. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021 Jul 30;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.671618/full>

133. Taseen S., Nikita Ch., Dhiren K. et al. Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis and Steatosis in End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Renal Transplant Evaluation. *Gastroenterology Research*. 2021;14(4):244–251. doi: 10.14740/gr1445

134. Kobyliaak N, Abenavoli L, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Boccuto L, Kononenko L, Kyriienko D, Komisarenko I, Dynnyk O. Beneficial effects of probiotic combination with omega-3 fatty acids in NAFLD: a randomized clinical study. *Minerva Med*. 2018 Dec;109(6):418-428. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05845-7.

135. Hunt NJ, Kang SWS, Lockwood GP, Le Couteur DG, Cogger VC. Hallmarks of Aging in the Liver. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019 Aug 7;17:1151-1161. doi: 10.1016/j.csbj.2019.07.021.

136. Abenavoli L., Boccuto L., Federico A. et al. Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Mediterranean Way // *Int J Environ Res Public Health*. — 2019. — Vol. 16, No. 17. — P. 3011. — doi: 10.3390/ijerph16173011.
137. Glass O, Henao R, Patel K, et al. Serum Interleukin-8, Osteopontin, and Monocyte Chemoattractant Protein 1 Are Associated With Hepatic Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatol Commun*. 2018 Sep 21;2(11):1344-1355. doi: 10.1002/hep4.1237.
138. Lauszus JS, Eriksen PL, Hansen MM et al. Activation and Functional Priming of Blood Neutrophils in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Increases in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2021 Nov 13;14:441-449. doi: 10.2147/CEG.S329424. P.
139. Cengiz M, Yasar DG, Ergun MA, Akyol G, Ozenirler S. The role of interleukin-6 and interleukin-8 gene polymorphisms in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepat Mon*. 2014 Dec 24;14(12):e24635. doi: 10.5812/hepatmon.24635.
140. Watt J, Kurth MJ, Reid CN, Lamont JV, Fitzgerald P, Ruddock MW. Non-alcoholic fatty liver disease-A pilot study investigating early inflammatory and fibrotic biomarkers of NAFLD with alcoholic liver disease. *Front Physiol*. 2022 Dec 15;13:963513. doi: 10.3389/fphys.2022.963513.
141. Tutunchi H, Ostadrahimi A, Saghafi-Asl M, Roshanravan N, Shakeri-Bavil A, Asghari-Jafarabadi M, Farrin N, Mobasser M. Expression of NF- κ B, IL-6, and IL-10 genes, body composition, and hepatic fibrosis in obese patients with NAFLD-Combined effects of oleoylethanolamide supplementation and calorie restriction: A triple-blind randomized controlled clinical trial. *J Cell Physiol*. 2021 Jan;236(1):417-426. doi: 10.1002/jcp.29870.
142. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* [Internet]. 2021 Jun;397(10290):2212–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620325113>
143. Wang X, Seo YA, Park SK. Serum selenium and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey

(NHANES) 2011-2016. *Environ Res.* 2021 Jun;197:111190. doi: 10.1016/j.envres.2021.111190.

144. Журавльова ЛВ, Огнєва ОВ, Журавльова АК. Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки: навчальний посібник для лікарів-інтернів терапевтів та лікарів загальної практики. Харків: ХНМУ; 2018.

145. Degasperi E, Galmozzi E, Pelusi S et al. Hepatic Fat-Genetic Risk Score Predicts Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhotic HCV Treated With DAAs. *Hepatology.* 2020 Dec;72(6):1912-1923. doi: 10.1002/hep.31500. Epub 2020 Nov 20. PMID: 32762045.

146. OV Kolesnikova, KV Vovk, OP Kozlov. Dynamic monitoring of the patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with cardiovascular risk. *British Medical bulletin.* – 2017., Vol. 124: 782-791.

147. Sun W, Cui H, Li N, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatol Res.* 2016;46(9):862- 870. doi:10.1111/hepr.12647.

148. Kelishadi MR, Ashtary-Larky D, Davoodi SH et al. The effects of selenium supplementation on blood lipids and blood pressure in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized control trials. *J Trace Elem Med Biol.* 2022 Dec;74:127046. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.127046.

149. Wang Y, Liu B, Wu P et al. Dietary Selenium Alleviated Mouse Liver Oxidative Stress and NAFLD Induced by Obesity by Regulating the KEAP1/NRF2 Pathway. *Antioxidants (Basel).* 2022 Feb 10;11(2):349. doi: 10.3390/antiox11020349.

150. Coelho JM, Cansanção K, Perez RM et al. Association between serum and dietary antioxidant micronutrients and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: an observational study. *PeerJ.* 2020 Sep 17;8:e9838. doi: 10.7717/peerj.9838.

151. Farrell G, Schattenberg JM, Leclercq I, Yeh MM, Goldin R, Teoh N, Schuppan D. Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis: Toward Optimization of

Their Relevance to Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019 May;69(5):2241-2257. doi: 10.1002/hep.30333.

152. Lazarus JV, Anstee QM, Hagström H et al. Defining comprehensive models of care for NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct;18(10):717-729. doi: 10.1038/s41575-021-00477-7.

153. Tang C., Li S., Zhang K. et al. Selenium deficiency-induced redox imbalance leads to metabolic reprogramming and inflammation in the liver. *Redox Biol*. 2020 Sep;36:101519. doi: 10.1016/j.redox.2020.101519

154. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression from NAFLD to NASH. *Transplantation* [Internet]. 2019 Jan;103(1):E1–13. Available from: <https://journals.lww.com/00007890-201901000-00017>

155. Опарин АА, Опарин АГ, Федченко ЮГ, та ін. Ультразвукове дослідження печени в нормі та патології. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2016;2:43-54. doi:10.15407/internalmed2016.02.041.

156. Miyata M, Matsushita K, Shindo R, Shimokawa Y, Sugiura Y, Yamashita M. Selenoneine ameliorates hepatocellular injury and hepatic steatosis in a mouse model of NAFLD. *Nutrients* [Internet]. 2020 Jun 26;12(6):1898. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1898>

157. Day K, Seale LA, Graham RM, Cardoso BR. Selenotranscriptome Network in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Nutr* [Internet]. 2021 Nov 17;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.744825/full>

158. Yang Z., Yan C., Liu G. et al. Plasma selenium levels and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese adults: A cross-sectional analysis. *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6, P.1–8. 10.1038/srep37288

159. Nallagangula KS, Nagaraj SK, Venkataswamy L, et al. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. *Future Sci OA*. 2017;4:FSO250. doi:10.4155/fsoa-2017-0083.

160. Urbano T, Filippini T, Lasagni D, et al. Associations between Urinary and Dietary Selenium and Blood Metabolic Parameters in a Healthy Northern Italy Population. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2021;10(8). doi:10.3390/antiox10081193
161. Mousavi SN, Faghihi A, Motaghinejad M, et al. Zinc and Selenium Co-supplementation Reduces Some Lipid Peroxidation and Angiogenesis Markers in a Rat Model of NAFLD-Fed High Fat Diet. *Biol Trace Elem Res*. 2018;181(2):288-295. doi:10.1007/s12011-017-1059-2
162. Фадеенко ГД, Кушнир ИЭ, Можина ТЛ, та ін. Роль сывороточных биомаркеров в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2019;3:58-65. doi:10.30978/MG-2019-3-58.
163. Coelho JM, Cansanção K, De Mello Perez R, Leite NC, Padilha P, Ramalho A, et al. Association between serum and dietary antioxidant micronutrients and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: An observational study. *PeerJ [Internet]*. 2020 Sep 17;8:e9838. Available from: <https://peerj.com/articles/9838>
164. 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
165. Guzik T.J., Touyz R.M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension*. 2017 Oct; 70(4):660-667.
166. Chen M, Xia W. Proteomic Profiling of Plasma and Brain Tissue from Alzheimer's Disease Patients Reveals Candidate Network of Plasma Biomarkers. *J Alzheimers Dis*. 2020;76:349-368. doi:10.3233/JAD-200110.
167. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065

168. Динник НВ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: можливості неінвазивної діагностики. Практикуючий лікар. 2015;3:36-40
169. Lambis LA, Solana TJB, Gastelbondo BP, et al. Risk factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in a Colombian Caribbean population. *Rev. Col. Gastroenterol.* 2016, vol.31, n.2, pp.89-95
170. Фадєєнко ГД, Колеснікова ОВ, Соломенцева ТА. Нові можливості лікування неалкогольного стеатогепатиту. *Сучасна гастроентерологія.* 2018;1:53-60
171. Brouwers MCGJ, Simons N, Stehouwer CDA, Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. *Diabetologia.* 2020;63(2):253-260. doi:10.1007/s00125-019-05024-3
172. Kakouri N, Konstantinidis D, Siafi E, et al. Ambulatory blood pressure variability measures in hypertensive patients according to non-alcoholic fatty liver disease state. *Eur Heart J.* 2021;42(Supplement_1). doi:10.1093/eurheartj/ehab724.2616
173. Guan X, Zhang Q, Xing J, Chen S, Wu S, Sun X. Systolic blood pressure mediates body mass index and non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study. *Turkish J Gastroenterol.* 2021;32(5):458-465. doi:10.5152/tjg.2021.20641
174. 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).
175. Chin J, Mori TA, Adams LA, et al. Association between remnant lipoprotein cholesterol levels and non-alcoholic fatty liver disease in adolescents. *JHEP Reports.* 2020;2(6):100150. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100150
176. Rasmussen DGK, Anstee QM, Torstenson R, Golding B, Patterson SD, Brass C, Thakker P, Harrison S, Billin AN, Schuppan D, Dufour JF, Andersson A, Wigley I, Shumbayawonda E, Dennis A, Schoelch C, Ratziu V, Yunis C, Bossuyt P, Karsdal MA. NAFLD and NASH biomarker qualification in the LITMUS consortium - Lessons learned. *J Hepatol.* 2023 Apr;78(4):852-865. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.028.

177. Wanda M, Gontar A, Siregar I. Association between Interleukin 10 Serum Level and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *IOSR J Nurs Heal Sci*. 2019;8(1):22-27.

178. Jamali R, Razavizade M, Arj A, Aarabi MH. Serum adipokines might predict liver histology findings in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(21):5096-5103. doi:10.3748/wjg.v22.i21.5096

179. Lin Y, He F, Lian S, Xie B, Liu T, He J, et al. Selenium Status in Patients with Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2022 Feb 23;14(5):952. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/5/952>

180. Caviglia GP, Rosso C, Armandi A, Gaggini M, Carli F, Abate ML, et al. Interplay between oxidative stress and metabolic derangements in non-alcoholic fatty liver disease: The role of selenoprotein P. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Nov 22;21(22):1–11. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/22/8838>

181. Qiao L, Men L, Yu S, Yao J, Li Y, Wang M, et al. Hepatic deficiency of selenoprotein S exacerbates hepatic steatosis and insulin resistance. *Cell Death Dis* [Internet]. 2022 Mar 28;13(3):275. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-022-04716-w>

182. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA et al. LITMUS Investigators. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022 May;71(5):1006-1019. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324243.

183. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA et al. LITMUS Investigators. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2021 Oct;75(4):770-785. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.044.

184. Bianco C, Jamialahmadi O, Pelusi S et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores. *J Hepatol*. 2021 Apr;74(4):775-782. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.024.

185. Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, Dongiovanni. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med.* 2018 Apr;283(4):356-370. doi: 10.1111/joim.12719.
186. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology.* 2016 Jun;150(8):1778-85. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.005.
187. Trépo E, Valenti L. Update on NAFLD genetics: From new variants to the clinic. *J Hepatol.* 2020 Jun;72(6):1196-1209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.020.
188. Lee J, Westphal M, Vali Y, Boursier J, Petta S, Ostroff R, Alexander L, Chen Y, Fournier C, Geier A, Francque S, Wonders K, Tiniakos D, Bedossa P, Allison M, Papatheodoridis G, Cortez-Pinto H, Pais R, Dufour JF, Leeming DJ, Harrison S, Cobbold J, Holleboom AG, Yki-Järvinen H, Crespo J, Ekstedt M, Aithal GP, Bugianesi E, Romero-Gomez M, Torstenson R, Karsdal M, Yunis C, Schattenberg JM, Schuppan D, Ratziu V, Brass C, Duffin K, Zwinderman K, Pavlides M, Anstee QM, Bossuyt PM; LITMUS investigators. Machine learning algorithm improves the detection of NASH (NAS-based) and at-risk NASH: A development and validation study. *Hepatology.* 2023 Jul 1;78(1):258-271. doi: 10.1097/HEP.0000000000000364.
189. Bianco C, Jamialahmadi O, Pelusi S, Baselli G et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores. *J Hepatol.* 2021 Apr;74(4):775-782. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.024.
190. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jul;16(7):411-428. doi: 10.1038/s41575-019-0145-7.
191. Schuppan D. Liver fibrosis: Common mechanisms and antifibrotic therapies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015 Sep;39 Suppl 1:S51-9. doi: 10.1016/j.clinre.2015.05.005.
192. Ogrodnik M, Miwa S, Tchkonja T, Tiniakos D et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nat Commun.* 2017 Jun 13;8:15691. doi: 10.1038/ncomms15691. PMID: 28608850; PMCID: PMC5474745.

193. 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.
194. Vitale A, Svegliati-Baroni G, Ortolani A et al.; Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002-2033: the ITA.LI.CA database. *Gut.* 2023 Jan;72(1):141-152. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324915.
195. Fianchi F, Liguori A, Gasbarrini A, Grieco A, Miele L. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) as Model of Gut-Liver Axis Interaction: From Pathophysiology to Potential Target of Treatment for Personalized Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 17;22(12):6485. doi: 10.3390/ijms22126485.
196. Wong VW, Tse CH, Lam TT et al. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis--a longitudinal study. *PLoS One.* 2013 Apr 25;8(4):e62885. doi: 10.1371/journal.pone.0062885.
197. Mózes FE, Lee JA, Vali Y et al.; LITMUS investigators. Performance of non-invasive tests and histology for the prediction of clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023 Aug;8(8):704-713. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00141-3.
198. Chan IH, Van Hoof D, Abramova M, Bilardello M, Mar E, Jorgensen B, McCauley S, Bal H, Oft M, Van Vlasselaer P, Mumm JB. PEGylated IL-10 Activates Kupffer Cells to Control Hypercholesterolemia. *PLoS One.* 2016 Jun 14;11(6):e0156229. doi: 10.1371/journal.pone.0156229.
199. Wei H, Li B, Sun A, Guo F. Interleukin-10 Family Cytokines Immunobiology and Structure. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1172:79-96. doi: 10.1007/978-981-13-9367-9_4.
200. Wang X, Wong K, Ouyang W, Rutz S. Targeting IL-10 Family Cytokines for the Treatment of Human Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2019 Feb 1;11(2):a028548. doi: 10.1101/cshperspect.a028548.

201. Ratziu V, Hompesch M, Petitjean M, Serdjebi C, Iyer JS, Parwani AV, Tai D, Bugianesi E, Cusi K, Friedman SL, Lawitz E, Romero-Gómez M, Schuppan D, Loomba R, Paradis V, Behling C, Sanyal AJ. Digital pathology and artificial intelligence in non-alcoholic steatohepatitis: current status and future directions. *J Hepatol*. 2023 Oct 23:S0168-8278(23)05182-6. doi: 10.1016/j.jhep.2023.10.015.

202. Mlynarsky L, Schlesinger D, Lotan R. Non-alcoholic fatty liver disease is not associated with a lower health perception. *World J Gastroenterol*. 2016 May 7;22(17):4362-72. doi: 10.3748/wjg.v22.i17.4362.

203. X M, S L, J Z, et al. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31937252/>

204. Bohn MJ, Babor TF, Kranzler HR. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alcohol*. 1995;56(4):423-432. doi:10.15288/jsa.1995.56.423

205. Babor T, Robaina K. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): A review of graded severity algorithms and national adaptations. *IJADR*. 2016;5(2):17. doi:10.7895/ijadr.v5i2.222

206. Anania C, Perla FM, Olivero F, Pacifico L, Chiesa C. Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2018 May 21;24(19):2083-2094. doi: 10.3748/wjg.v24.i19.2083.

207. Rajbhandari P, Thomas BJ, Feng AC et al. IL-10 Signaling Remodels Adipose Chromatin Architecture to Limit Thermogenesis and Energy Expenditure. *Cell*. 2018 Jan 11;172(1-2):218-233.e17. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.019.

208. Zai W, Chen W, Liu H, Ju D. Therapeutic Opportunities of IL-22 in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Biomedicines*. 2021 Dec 14;9(12):1912. doi: 10.3390/biomedicines9121912.

209. Fouad Y, Palmer M, Chen M, Regev A, Banerjee R, Myers R, Riccio R, Torstenson R, Younes R, Arora PS, Landgren H, Karsdal MA, Blake M, Shapiro DA, Gruss HJ, Sheikh MY, Attia D, Bollipo S, Smith AD, Freilich B, Gish RG, Schuppan D. Redefinition of Fatty Liver Disease from NAFLD to MAFLD through the Lens of

Drug Development and Regulatory Science. *J Clin Transl Hepatol.* 2022 Apr 28;10(2):374-382. doi: 10.14218/JCTH.2021.00408.

210. Wang H, Wang LL, Zhao SJ, Lin XX, Liao AH. IL-10: A bridge between immune cells and metabolism during pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2022 Dec;154:103750. doi: 10.1016/j.jri.2022.103750.

211. Wan J, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, Bonnafous S, Louvet A, Lafdil F, Pecker F, Tran A, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S, Pavoine C. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014 Jan;59(1):130-42. doi: 10.1002/hep.26607.

212. Dufour JF, Anstee QM, Bugianesi E et al. Current therapies and new developments in NASH. *Gut.* 2022 Jun 16;71(10):2123–34. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326874. Epub ahead of print.

213. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.

214. Lazarus JV, Anstee QM, Hagström H et al. Defining comprehensive models of care for NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct;18(10):717-729. doi: 10.1038/s41575-021-00477-7.

215. Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M, Rosén A, Post C, Aaseth J. Relatively high mortality risk in elderly Swedish subjects with low selenium status. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(1):91-96. doi:10.1038/ejcn.2015.92

216. Loomba R, Filippini T, Chawla R, et al. Exposure to a high selenium environment in Punjab, India: Effects on blood chemistry. *Sci Total Environ.* 2020;716:135347. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.135347

217. Mojadadi A., Au A., Salah W., et al. Role for Selenium in Metabolic Homeostasis and Human Reproduction. *Nutrients.* – 2021. – Sep 18;13(9):3256. doi: 10.3390/nu13093256.

218. Mondal S. A., Dutta D., Kumar M. et al. Neck Circumference to Height Ratio is a Reliable Predictor of Liver Stiffness and Nonalcoholic Fatty Liver Disease

in Prediabetes // Indian J Endocrinol Metab. — 2018. — Vol. 22, No. 3. — P. 347-354. — doi: 10.4103/ijem.IJEM_31_18

219. Kang D, Lee J, Wu C, Guo X, Lee BJ, Chun JS, Kim JH. The role of selenium metabolism and selenoproteins in cartilage homeostasis and arthropathies. *Exp Mol Med*. 2020 Aug;52(8):1198-1208. doi: 10.1038/s12276-020-0408-y

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Iryna I. Tverezovska, Natalia M. Zhelezniakova. The relationship of selenium metabolism with inflammatory activity of the liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension disease. *Wiadomości Lekarski* – 2022. – Vol. LXXV, Issue 11, Part 1. – P. 2671-2676. doi: 10.36740/WLek202211121. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
2. Natalia M. Zhelezniakova, Iryna I. Tverezovska. Diagnostic and prognostic value of Selenium and Selenoprotein P in patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. / I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // *Medicinski časopis*. – 2022. – Vol. 56, Issue 2. – P. 68-76. doi: 10.5937/mckg56-36421. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
3. Тверезовська І. І., Железнякова Н. М. Цитокінзалежні механізми реалізації імунної відповіді у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою / І.І. Тверезовська, Н.М. Железнякова // *Сучасна гастроентерологія*.— 2022.— №5—6.— С.24—31. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-24>. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
4. Тверезовська І.І. Цитокіновий дисбаланс та прогресування змін паренхіми печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою. / І.І. Тверезовська, Н.М. Железнякова // *Український терапевтичний журнал*. — 2023. — №1. — С. 22-30.

<https://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-22>. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

5. Tverezovska I.I., Zhelezniakova N.M. Therapeutic potential of sodium selenite in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension disease. / I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // Сучасна гастроентерологія. — 2023. — №3. — Р. 20-28. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-3-20>. *__(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Tverezovska, I. I., Zhelezniakova N. M. Selenoprotein P as a Marker of Comorbid Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypertension. / I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // Metabolism. – March, 2021– Vol. 116, Suppl. 154680. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154680> *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

7. Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. Роль селенопротеїну Р в оптимізації діагностики та прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки. / І.І. Тверезовська, Н.М. Железнякова //Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Young Science 3.0» (26 березня 2021 року, м. Київ) – Київ, 2021. – С.126–127. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

8. Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки як обтяжуючий фактор розвитку серцево-судинної патології. / І.І. Тверезовська, Н.М. Железнякова // Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку — 2021» (15-17 квітня, м.

Вінниця). – Вінниця, 2021. – С. 557. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

9. Tverezovska, I. I., Zhelezniakova, N. M. Clinical significance of the AST to Platelet ratio index in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. / I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // Journal of the Hong Kong College of Cardiology, 2022. – Vol. 28, Issue 3. – P. 32. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

10. Tverezovska I. I., Zhelezniakova N. M. Correlations of IL-10 and selenoprotein-P in hypertensive and non-hypertensive NAFLD patients with different grade of liver damage. / I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // Materials of the Maltepe University International Student Congress «Human and health in the evolving world» (MUISC 21-22), 12-13 of May, Istanbul, Turkey). – Turkey, 2022. – P. 57. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*

11. Natalia M. Zhelezniakova, Iryna I. Tverezovska. Relationships of pro-, anti-inflammatory markers and levels of selenoprotein P and selenium with liver damage grade in patients with nonalcoholic fatty liver disease. / I.I. Tverezovska, N.M. Zhelezniakova // Wiadomości Lekarski. – May, 2022. – Vol. LXXV, Issue 5, Part 1. – P. 1215. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

12. Iryna Tverezovska, Natalia Zhelezniakova. Активність показників функціонального стану печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі гіпертонічної хвороби/ Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. //Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Young Science 4.0» (30 травня 2022 року, м. Київ) – Київ, 2022. – С. 114-115. doi: 10.5281/zenodo.6815243*(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

13. Tverezovska, I. I., Zhelezniakova, N. M. Selenium metabolism and systemic inflammation in hypertensive patients with nonalcoholic fatty liver disease. / Tverezovska, I. I., Zhelezniakova, N. M. // American Heart Journal. – USA, 2022. – Volume 254. – P. 252 <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.10.052> (Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).
14. Iryna Tverezovska, Natalia Zhelezniakova. Predictors of steatohepatitis in hypertensive nonalcoholic fatty liver disease patients. / Tverezovska, I. I., Zhelezniakova, N. M. // Abstract Book of EASL NAFLD Summit 2022, Dublin, Ireland (September 15-17, 2022). – 2022. – P. 106-107 (Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).
15. Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. Зв'язок показників обміну селену та протизапальної відповіді у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та неалкогольною жирною хворобою печінки. / Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (20 — 23 вересня 2022, м. Київ), — Київ, 2022. — Том. 29, Додаток 1. — С. 82. (Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).
16. Iryna Tverezovska, Natalia Zhelezniakova. Selenium levels and functional state of liver in patients with hypertension and nonalcoholic fatty liver disease. / Tverezovska, I. I., Zhelezniakova, N. M. // Abstract book of 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (ISH2022) 12-16 October, 2022, Kyoto, Japan, — Japan, 2022. — P. 55 (Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді)
17. Iryna I. Tverezovska, Natalia M. Zhelezniakova. Relationships of pro-, anti-inflammatory markers and levels of selenoprotein P and selenium with liver damage grade in patients with nonalcoholic fatty liver disease. / Tverezovska I. I.,

Zhelezniakova N. M //Wiadomości Lekarski. – November, 2022. – Vol. LXXV, Issue 11, Part 1. – P. 2707 *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

18. I. I. Tverezovska, N. M. Zhelezniakova. Association of liver enzymes and selenium metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease depending on the functional state of the liver. / Tverezovska I. I., Zhelezniakova N. M // Тези за матеріалами: XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (24-25 листопада 2022 р., м. Запоріжжя). – Запоріжжя, 2022. – С. 263-264 *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

19. Tverezovska Iryna, Rozhdestvenska Anastasiia. Lipid metabolism and steatohepatitis development in patients with nonalcoholic fatty liver disease and arterial hypertension. / I.I. Тверезовська, А.О. Рождественська// Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (13 – 15 лютого 2023, м. Харків), – Харків, 2023.– P. 69–71. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

20. Tverezovska I., Zhelezniakova N. Selenium use potency in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and concomitant arterial hypertension. / Tverezovska, I., Zhelezniakova N. // 1st International Conference on Frontiers in Academic Research ICFAR 2023 (February 18-21, 2023). – Turkey: Konya, 2023. – Vol. 1. – P. 222-223. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та стендової доповіді).*

21. I. Tverezovska, N. Zhelezniakova. Lipid fractions changes in predicting the development of nonalcoholic fatty liver disease. / Tverezovska, I., Zhelezniakova N. // Atherosclerosis. Abstract book of 91st EAS Congress, Mannheim, Germany (May 21-23, 2023). – August, 2023. – V. 379, Suppl. 1, S78. – P.246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.297>. *(Здобувачка здійснила*

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

22. Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. Дисбаланс селену як прогностичний маркер прогресування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки / Тверезовська І.І., Железнякова Н.М. // Український кардіологічний журнал. Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України (19 — 22 вересня 2023, м. Київ), — Київ, 2023. — Том. 30, Додаток 1. — С. 97. *(Здобувачка здійснила обстеження хворих, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення тез та усної доповіді).*

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:05:39 20.11.2023

Назва файлу з підписом: Тверезовська.pdf.p7s

Розмір файлу з підписом: 3.3 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Тверезовська.pdf

Розмір файлу без підпису: 3.3 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Тверезовська Ірина Іванівна

П.І.Б.: Тверезовська Ірина Іванівна

Країна: Україна

РНОКПП: 3445101765

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:05:35 20.11.2023

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF97040000001AAC380001BEA601

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAdES)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований