

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГРИНЮК ОЛЬГА ЄВГЕНІВНА

УДК 616.36-003.826:616.24-007.272]-008.9-092-036108

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО
ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ, ОЖИРІННЯ ТА
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ШЛЯХИ
КОРЕКЦІЇ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



О.Є.Гринюк

Науковий керівник:

Хухліна Оксана Святославівна,
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2022

АНОТАЦІЯ

Гринюк О.Є. «Клінічні та патогенетичні особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень, шляхи корекції». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2022.

Дисертація присвячена вивченню особливостей клінічного перебігу, морфофункціональних змін печінки, бронхо-легеневого апарату, інтенсивності ендогенної інтоксикації (ЕІ), оксидативного (ОС) та нітрозитивного стресу (НС), розладів ліпідного та вуглеводного обміну, у взаємозв'язку з показниками інтенсивності апоптозу та фіброзування печінки (ФП) та їх регуляції гідрогену сульфідом (H₂S) при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) за коморбідності з ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), що сприяло новому вирішенню актуального науково-практичного завдання внутрішньої медицини – підвищенню ефективності їх лікування за допомогою антралю та полікозанолу.

Метою дослідження було визначити фактори ризику прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень на підставі клінічної оцінки їх компонентів та вивчення асоційованих механізмів патогенетичного взаємообтяження, удосконалити методи ранньої діагностики, підвищити ефективність терапії.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Належної клінічної практики – ICH GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Проведено відкрите проспективне когортне дослідження із обстеженням 125 хворих на НАСГ: з яких 35 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. (1 група) (чоловіків було 16, жінок 19 осіб), 90 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 В, С, D

(чоловіків було 48, жінок 42 особи) (2 група). Для визначення залежності перебігу НАСГ від наявності ХОЗЛ групи хворих були рандомізовані за віком, ступенем ожиріння. Середній вік пацієнтів склав $(55,7 \pm 3,22)$ років. Групи порівняння склали 30 хворих на ХОЗЛ 2-3 В, С, D з нормальною масою тіла (3 група) та 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Обстеження проводились у гастроентерологічному, терапевтичних №1 та №2 відділеннях ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», пульмонологічному відділенні ОКНП "Чернівецька обласна клінічна лікарня" у 2018-2021 рр.

У динаміці лікування обстежено 90 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 В, С, D, з яких 30 хворих (I група – контрольна) отримували терапію НАСГ (есенціальні фосфоліпіди («Ессенціале форте Н» 300 мг по 2 капс. 3 рази на день) 30 днів та базисну терапію ХОЗЛ (будесонід / формотеролу фумарат (160 / 4,5 мкг/д) інгаляційно 2 рази на день 30 днів; іпратропіум бромід / фенотерол (250/500 мкг/мл) небулайзерні інгаляції 2 рази на день, азитроміцин 500 мг 1 раз на день 10 днів. Друга група 30 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 В, С, D, (II група), крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, в якості гепатопротектора отримували антраль по 200 мг 3 рази в день 30 днів. Третя група 30 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 В, С, D, (III група) крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, в якості гепатопротектора отримували антраль в дозі 200 мг 3 рази на день та, додатково, полікозанол («Фітостатин») по 20 мг після вечері упродовж 30 днів. Середній вік пацієнтів склав $(55,7 \pm 3,22)$ років. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Оцінка скарг та об'єктивного стану хворих проводилася щодня, результатів лабораторно-інструментального дослідження – до лікування, на 14-й, 60-й день лікування. Упродовж періоду лікування пацієнти дотримувались режиму, заходів щодо модифікації способу життя, дієтичних обмежень, гіпокалорійної дієти.

У роботі були використані наступні методи дослідження: опитування, збір анамнезу, клінічні (об'єктивне обстеження), визначення антропометричних параметрів (індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), співвідношення ОТ / ОС), біохімічний аналіз крові з визначенням маркерів пошкодження та

функціонального стану печінки (активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), коефіцієнт де Рітіса, гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), вміст у крові загального білірубіну та його фракцій, загального білку, альбумінів, сечової кислоти, тимолова проба), дослідження глікемії та ліпідного спектру крові, показників систем вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), нітрозитивного стресу (гомеостазу монооксиду нітрогену (NO)), ендогенної інтоксикації, інтенсивності протеолізу, запального процесу (гомеостазу С-реактивного протеїну (СРБ)), фіброзування печінки (обмін колагену IV типу та вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини, Fibro-test), біохімічний Steato-test, вміст цитокератину-18, гідрогену сульфідну, адипоцитокіновий профіль (гомеостаз адипонектину та лептину), дослідження функції зовнішнього дихання (комп'ютерна спірографія), ультрасонографію (УСГ) органів черевної порожнини із зсувнохвильовою еластографією печінки, патогістологічне та гістохімічне дослідження тканини печінки та легень, бібліосемантичні, статистичні.

Для встановлення діагнозу патологічних станів та соматичної патології використовували класифікацію МКХ-10. Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: «Неалкогольний стеатогепатит»», згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також результатів ультрасонографії із зсувнохвильовою еластографією.

Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов (Наказ МОЗ України №555 від 27.06.2013 із урахуванням рекомендацій GOLD, 2020 та Європейського респіраторного товариства (ERS)). Діагноз ожиріння встановлювали керуючись Наказом МОЗ України № 16 від 14.01.2013 року «Методичні рекомендації для лікарів загальної практики - сімейної

медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування»; відповідно до класифікації міжнародної робочої групи з ожиріння ВООЗ (1997 р.), згідно рекомендацій Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD).

У результаті дослідження встановлено, що клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ожирінням та ХОЗЛ характеризується вищою частотою та інтенсивністю клінічних синдромів у порівнянні з хворими на НАСГ без ХОЗЛ: астено-вегетативного (OR=8,67, 95% ДІ 3,51-21,41), абдомінально-больового (OR=3,86, 95% ДІ 1,58-9,40), портальної гіпертензії (спленомагалія, OR=3,31, 95% ДІ 1,17-9,37), холестазу (OR=4,12, 95% ДІ 1,76-9,62), вищим ступенем стеатозу печінки (ГРІ, OR=2,04 [ДІ 95% 1,11-3,76]), а також вищою частотою біохімічних синдромів: мезенхімального запалення (OR=10,85; 95% ДІ [4,06-29,0]), холестазу (OR=5,27; 95% ДІ [2,27-12,21]), печінково-клітинної недостатності (OR=4,18; 95% ДІ [1,66-10,55]) та їх інтенсивністю ($p < 0,05$).

Для хворих на НАСГ із супровідними ХОЗЛ та ожирінням у порівнянні з НАСГ без ХОЗЛ характерний вищий вміст у крові інсуліну (у 2,9 проти 2,4 рази), постпрандіальної глікемії (у 1,3 проти 1,2 рази), вищий ступінь інсулінорезистентності (IP) (НОМА IR) (у 2,9 проти 2,4 рази), які корелюють зі ступенем стеатозу печінки ($r=0,56-0,73$), індексом фіброзу ($r=0,52-0,65$), активністю цитолізу ($r=0,42-0,53$), холестазу ($r=0,34-0,47$) та мезенхімального запалення ($r=0,45-0,61$) і залежать від вмісту в крові лептину ($r=0,69-0,78$) та адипонектину ($r=-0,56-0,69$) ($p < 0,05$).

Наявність ХОЗЛ у пацієнтів з НАСГ та ожирінням є додатковим, потужним індукуючим фактором ліпідного дистрес-синдрому із вірогідно вищим (у порівнянні з НАСГ без патології легень) вмістом у крові триацилгліцеролів (ТГ) (у 2,2 проти 1,9 рази), загального холестеролу (ХС) (у 1,5 проти 1,4 рази), холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) ($p < 0,05$), що супроводжуються гіперлептинемією (у 5,4 рази проти 4,7), дефіцитом адипонектину (у 2,4 рази проти 1,7), які корелюють зі ступенем стеатозу печінки ($r=0,75-0,79$), індексом фіброзу ($r=0,55-0,57$), активністю цитолітичного ($r=0,37-0,55$), холестатичного ($r=0,52-0,63$), мезенхімально-запального

синдромів ($r=0,34-0,54$) та взаємопов'язані з гіперлептинемією ($r=0,67-0,72$), гіпоадипонектинемією ($r=-0,53-0,57$). За умов коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння із ХОЗЛ зростає інтенсивність апоптозу гепатоцитів (зростання вмісту в крові цитокератину 18 (ЦК-18) у 7,0 разів проти 6,3 раза при НАСГ без ХОЗЛ та зростання у 2,6 раза при ізольованому ХОЗЛ) ($p<0,05$).

Поєднаний перебіг НАСГ із ХОЗЛ характеризується вищим ступенем стеатозу печінки (гепаторенальний індекс (ГРІ), $OR=2,04$ [ДІ 95% 1,11-3,76]) у порівнянні з групою хворих на НАСГ без ХОЗЛ ($p<0,05$), вищим діагностичним порогом значень ГРІ, який корелює зі ступенем стеатозу печінки, визначеним за Steato-test ($r=0,81$; $p<0,001$).

За умов коморбідності НАСГ на тлі ожиріння та ХОЗЛ відбувається істотніша, ніж за ізольованого НАСГ, інтенсифікація процесів ПОЛ, що сприяє прогресуванню активності патологічних процесів в печінці та легенях, і відображається накопиченням проміжних (ізольовані подвійні зв'язки (ІПЗ), дієнові кон'югати (ДК)) та кінцевих (малоновий альдегід в еритроцитах (МА ер.)) метаболітів ВРОЛ на тлі дисбалансу системи АОЗ: підвищення активності каталази (в 1,7 раза ($p<0,05$) проти 1,5 раза ($p<0,05$) при НАСГ та 1,4 раза ($p<0,05$) при ХОЗЛ) та дефіциту вмісту в еритроцитах глутатіону відновленого (ГВ) (в 1,6 раза ($p<0,05$) проти 1,4 раза ($p<0,05$) у хворих з НАСГ та 1,3 раза ($p<0,05$) з ХОЗЛ), активація нітрозитивного стресу хворих на НАСГ та ХОЗЛ, який характеризується підвищенням вмісту в крові NO у 2,4 раза ($p<0,05$) проти 2,0 рази ($p<0,05$) при НАСГ та 1,8 раза ($p<0,05$) при ХОЗЛ, ступінь якого корелює з інтенсивністю пероксидного окиснення ліпідів, активністю цитолізу гепатоцитів та ступенем бронхообструкції ($p<0,05$).

Коморбідний перебіг НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ інтенсифікує системний запальний процес, що сприяє посиленню реактивності маркерів запалення таких, як СРБ (у 4,3 раза проти 2,6 раза у хворих на НАСГ та 3,3 раза при ХОЗЛ), який корелює з ІМТ, ОТ / ОС, інтенсивністю порушень ліпідного спектру крові, нітрозитивним стресом, активністю цитолітичного та бронхообструктивного синдромів.

Важливими патогенетично значимими чинниками взаємообтяження НАСГ із ХОЗЛ є системна ендогенна інтоксикація та протеїназо-інгібіторний дисбаланс із

активацією системного протеолізу, які за інтенсивністю перевищують такі при ізольованому перебігу НАСГ та ХОЗЛ, із максимальним зростанням інтенсивності лізису низько- та високомолекулярних білків, колагену та маркерів ендотоксикозу (СМП 254 та СМП 280) у хворих на НАСГ та ХОЗЛ.

У хворих на НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ встановлено глибший дисбаланс обміну компонентів сполучної тканини за рахунок зростання синтезу колагену IV типу, вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу печінки, підвищення деградації фукоглікопротеїнів та новоутвореного колагену внаслідок активації колагенолізу у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ, що призводить до стимуляції як фіброзування печінки, так і розвитку пневмосклерозу. Стадія фіброзу печінки при НАСГ та ХОЗЛ у сильній взаємозалежності корелює з дефіцитом вмісту в крові гідрогену сульфідну (H_2S) ($p < 0,05$). Зниження H_2S залежало від ступеня важкості ХОЗЛ, максимально виражене в групі хворих на НАСГ та ХОЗЛ 3 С, D (у 2,7 раза, $p < 0,05$).

Патоморфологічно за коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ виявлено вищий відсоток гепатоцитів у стані стеатозу (у 1,9 раза від показника при НАСГ, $p < 0,05$), вищу частку гепатоцитів у стані жирового некрозу (у 1,6 раза більше від показника при НАСГ, $p < 0,05$), онкозу (у 2,1 раза, $p < 0,05$), а також ліпофусцинозу (у 3,1 раза більше від показника при НАСГ із ожирінням, $p < 0,05$), що свідчить про істотніші дисметаболичні розлади та активність запального процесу в гепатоцитах. Коморбідне ХОЗЛ у хворих на НАСГ та ожиріння сприяло вищому ступеню активації компонентів сполучної тканини в паренхімі печінки у порівнянні з показниками при НАСГ із зростанням об'єму сполучної тканини (у 1,9 раза, $p < 0,05$), питомого об'єму колагенових волокон (у 1,4 раза, $p < 0,05$), оптичної густини забарвлення колагенових волокон (у 1,2 раза, $p < 0,05$). Коморбідні НАСГ та ожиріння сприяли вищому ступеню активації фіброзу легень у хворих на ХОЗЛ (зростання питомого об'єму сполучної тканини в легенях у 1,2 раза, $p < 0,05$), зростанню кількості ліпоцитів у легенях (у 29,6 раза, $p < 0,05$) у порівнянні з показником при ізольованому ХОЗЛ, а також вірогідному зростанню їх діаметру (у 1,8 раза, $p < 0,05$). Для перебігу НАСГ із ожирінням без ХОЗЛ

характерне зростання оптичної густини колагенових волокон в тканині легень в 1,3 раза у порівнянні з показником у здорових ($p < 0,05$).

Комплексне застосування антралю і полікозанолу при неалкогольному стеатогепатиті, ожирінні за коморбідності з ХОЗЛ є ефективною програмою патогенетичної терапії, яка усуває ознаки основних клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, знижує ступінь стеатозу печінки, жорсткості паренхіми печінки, знижує ступінь ІР, оксидативного та нітрозитивного стресу, гіпер- та дисліпідемії, запалення, підсилює активність системи АОЗ, сприяє гальмуванню апоптозу та фіброзувальних реакцій у печінці внаслідок зниження вмісту в крові цитокератину-18, відновлення пулу H_2S ($p < 0,05$).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, на підставі результатів вивчення клінічних особливостей перебігу неалкогольного, метаболічно-асоційованого стеатогепатиту, морфофункціональних змін печінки та легень, метаболічних розладів (ліпідний спектр крові, глікемія та їх регуляція), інтенсивності оксидативного й нітрозитивного стресу, ендотоксемії, апоптозу гепатоцитів, закономірностей фіброзування печінки і їх регуляції гідрогену сульфідом встановлено патогенетичні механізми взаємообтяження й прогресування за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень, на основі чого удосконалено спосіб лікування пацієнтів за допомогою антралю та полікозанолу.

Вперше встановлено, що за коморбідності з ХОЗЛ у хворих на НАСГ переважала частота наступних клінічних синдромів стеатогепатиту: астено-вегетативного, абдомінально-больового, портальної гіпертензії (спленомагалія), холестазу, зростав ступінь стеатозу гепатоцитів ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом без ХОЗЛ, а також вища частота біохімічних синдромів: мезенхімального запалення, холестазу, ПКН.

Вперше досліджено, що для перебігу НАСГ із супровідними ХОЗЛ та ожирінням, у порівнянні з НАСГ без ХОЗЛ, характерний вищий рівень постпрандіальної глюкози, гіперінсулінемії, ступінь ІР, які корелюють зі ступенем стеатозу печінки, індексом фіброзу, активністю цитолізу, холестазу та

мезенхімального запалення і залежать від вмісту в крові лептину та адипонектину ($p < 0,05$).

Вперше доведено, що ХОЗЛ у пацієнтів з НАСГ та ожирінням є додатковим, потужним індуючим фактором ліпідного дистрес-синдрому із вірогідно вищим (у порівнянні з НАСГ без патології легень) вмістом у крові ТГ, загального ХС ($p < 0,05$), що супроводжуються вищим рівнем гіперлептинемії, дефіциту адипонектину, які корелюють зі ступенем стеатозу печінки, індексом фіброзу, активністю цитолізу, холестази, мезенхімально-запального синдромів, маркерами системної запальної відповіді та взаємопов'язані з гіперлептинемією, гіпоадипонектинемією.

Вперше у хворих на НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ встановлено глибший дисбаланс обміну компонентів сполучної тканини за рахунок зростання синтезу колагену IV типу, вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу печінки, підвищення деградації фукоглікопротеїнів та новоутвореного колагену внаслідок активації колагенолізу у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ, що призводить до стимуляції як фіброзування печінки, так і розвитку пневмосклерозу. Індекс фіброзу печінки (Fibrotest) при НАСГ і ХОЗЛ у сильній зворотній взаємозалежності корелює з дефіцитом вмісту в крові H2S ($p < 0,05$).

Вперше, на підставі проведеного патогістологічного і гістохімічного дослідження тканини печінки за коморбідності з ХОЗЛ при НАСГ та ожирінні, встановлено вищий відсоток гепатоцитів у стані стеатозу, вищу частку гепатоцитів у стані жирового некрозу, онкозу, ліпофусцинозу, що свідчить про істотніші дисметаболичні розлади та активність запального процесу в гепатоцитах, а також вищий ступінь фіброзування печінки (зростання об'єму сполучної тканини, питомого об'єму колагенових волокон, оптичної густини забарвлення колагенових волокон) ($p < 0,05$).

Автором вперше доведено, що коморбідні НАСГ та ожиріння сприяли вищому ступеню активації фіброзу легень у хворих на ХОЗЛ (зростання питомого об'єму сполучної тканини в легенях), зростанню кількості та діаметру ліпоцитів у легенях у порівнянні ізольованим ХОЗЛ ($p < 0,05$). Вперше встановлено, що при НАСГ із

ожирінням характерне вірогідне зростання оптичної густини колагенових волокон в тканині легень у порівнянні з показником у здорових осіб ($p < 0,05$).

Автором істотно доповнена патогенетична концепція взаємообтяження НАСГ із ХОЗЛ, яка полягає в підвищенні активності окремих клінічних, біохімічних синдромів стеатогепатиту, ступеня стеатозу гепатоцитів, інтенсивності апоптозу гепатоцитів та інтенсивності фіброзування печінки ($p < 0,05$) внаслідок достовірно вищої активації системного протеолізу, оксидативного і нітрозитивного стресу, системного ендотоксикозу на тлі недостатності природніх компонентів системи антиоксидантного захисту та детоксикації (глутатіону), дефіциту гідрогену сульфіді, істотного поглиблення ліпідного дистрес-синдрому, синдрому інсулінорезистентності у порівнянні з перебігом НАСГ без патології бронхо-легеневого апарату.

Вперше у комплексній терапії НАСГ, ожиріння із ХОЗЛ (групи В, С, D) запропоновано та доведено ефективність застосування антралю і полікозанолу, що сприяло суттєвому зниженню активності маркерів цитолізу, холестазу, вмісту у крові ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, нормалізації показників вмісту в крові глюкози та інсуліну, зниженню інтенсивності ендогенної інтоксикації (ЕІ), ОС і НС, системного протеолізу, а також відновленню вмісту в крові ГВ та H_2S ($p < 0,05$), зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів, інтенсивності фіброзування печінки з вірогідним зниженням анаболізму колагену IV, гексозамінів, деградації фукози позаклітинного матриксу (ПКМ), а також ступеня бронхообструктивного синдрому ($p < 0,05$).

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику.

Відповідно до вимог практичної охорони здоров'я в галузі внутрішньої медицини, на підставі результатів комплексного дослідження окремих ланок патогенезу НАСГ, ожиріння розширено уявлення про патогенетичні та клінічні особливості перебігу, механізми їх прогресування за коморбідності з ХОЗЛ.

На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики із обґрунтуванням включення до плану обстеження пацієнтів із НАСГ, ожиріння і ХОЗЛ дослідження розгорнутої ліпідограми, вмісту в крові глюкози та інсуліну натще із обчисленням НОМА IR, вмісту в крові гідрогену сульфіді, С-реактивного

протеїну, глутатіону відновленого, середньомолекулярних пептидів, цитокератину-18, колагену IV типу і параметрів системного протеолізу.

На підставі отриманих результатів щодо вивчення ролі інсулінорезистентності, гіпер- і дисліпідемії, оксидативного та нітрозитивного стресу, ендотоксикозу, активації системного протеолізу і фіброзування печінки на тлі ХОЗЛ у пацієнтів з НАСГ та ожирінням автором розроблено комплексне лікування із додаванням до базисної терапії препаратів антраль та полікозанол. Автором вперше доведена ефективність лікування хворих на НАСГ із ХОЗЛ щодо усунення клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, гіпер- і дисліпідемії, ступеня ІР, зниження інтенсивності апоптозу гепатоцитів, ступеня стеатозу та індексу фіброзу печінки із додаванням до базисної терапії препаратів антраль і полікозанол.

Одержані результати впроваджені в практичну діяльність терапевтичних, гастроентерологічного відділень ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни», терапевтичного відділень КНП «Городенківська ЦРЛ», КНП «Вижницька районна лікарня», КНП «Тлумацька ЦРЛ», КНП «Косівська ЦРЛ», КНП «Новоселицька ЦРЛ», КНП «Тернопільська міська лікарня №2», КНП «Підволочиська ЦРЛ», КП «5-а міська лікарня Полтавської міської ради», Красилівський медичний центр «АГАПТ», КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»; в науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини №2, кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики сімейної медицини, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами Української медичної стоматологічної академії, кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень, інсулінорезистентність, гіперліпідемія,

ендотоксикоз, оксидативний стрес, нітрозитивний стрес, апоптоз, стеатоз, фіброз, антраль, полікозанол.

ANNOTATION

O.Ye.Hryniuk. Clinical and pathogenetic features of the comorbid course of non-alcoholic steatohepatitis, obesity and chronic obstructive pulmonary disease, ways of correction. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in speciality 222 - Medicine (22 – Health Care). - Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2022.

The thesis is devoted to the study of the peculiarities of the clinical course, morpho-functional changes of the liver, bronchopulmonary apparatus, intensity of endogenous intoxication (EI), oxidative (OS) and nitrosative stresses (NS), disorders of lipid and carbohydrate metabolism, in relation to the intensity of apoptosis and liver fibrosis (LF) and their regulation by hydrogen sulfide (H₂S) in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in comorbidity with obesity and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which contributed to a new solution to the current scientific and practical problem of internal medicine - to increase the effectiveness of their treatment with antral and policosanol.

The objective of the study was to determine risk factors for progression of nonalcoholic steatohepatitis in patients with obese and chronic obstructive pulmonary disease based on clinical evaluation of their components and research of associated mechanisms of pathogenetic interdependence, improve early diagnosis and increase the therapy effectiveness.

The study was performed in compliance with the main provisions of Good Clinical Practice - ICH GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (dated 04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles for medical research involving human subjects (1964-2013), Order #690 of the Ministry of Health of Ukraine of 23.09.2009.

An open prospective, cohort study was conducted with a medical survey of 125 patients with NASH: of which 35 patients with NASH with class 1 obesity (Group 1) (there were 16 men, 19 women), 90 patients with NASH with class 1 obesity and COPD 2-3 B, C,

D (there were 48 men, 42 women) (Group 2). In order to determine the dependence of the course of NASH on the presence of COPD, groups of patients were randomized by age and a class of obesity. The mean age of patients was 55.7 ± 3.22 . The comparison groups consisted of 30 patients with COPD 2-3 B, C, D with normal body weight (Group 3) and 30 practically healthy individuals (PHI) of the appropriate age and sex. Surveys were conducted in the gastroenterological, therapeutic departments #1 and #2 of RCNE “Chernivtsi Ambulance Hospital”, the pulmonology department of RCNE “Chernivtsi Regional Clinical Hospital” in 2018-2021.

In the dynamics of treatment, 90 patients with NASH, class 1 obesity and COPD 2-3 B, C, D were examined; out of which 30 patients (Group I - control) received NASH therapy (essential phospholipids (“Essentiale forte H” 300 mg 2 caps. 3 times a day) for 30 days and basic COPD therapy: (budesonide / formoterol fumarate (160 / 4.5 μg / d) inhaled twice daily for 30 days, ipratropium bromide / fenoterol (250 / 500 μg / ml) nebulizer inhalation twice daily, azithromycin 500 mg once daily for 10 days. Group II of 30 patients with NASH, class 1 obesity and COPD 2-3 B, C, D, received antral as hepatoprotector 200 mg 3 times a day for 30 days, in addition to similar basic therapy of COPD. Group III of 30 patients with NASH, class 1 obesity and COPD 2-3 B, C, D, received antral as a hepatoprotector 200 mg 3 times a day, in addition to similar basic therapy for COPD and policosanol (“Phytostatin”) 20 mg after dinner for 30 days. The mean age of patients was 55.7 ± 3.22 . The control group consisted of 30 practically healthy individuals (PHI).

The assessment of complaints and objective status of patients, the results of laboratory and instrumental studies before treatment was performed daily, on the 14th, 60th day of treatment. During the treatment period, the patients followed a regimen, measures to modify lifestyle, dietary restrictions and low-calorie diet.

The following research methods were used in the work: survey, anamnesis collection, clinical (objective) examination, determination of anthropometric parameters (body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), WC / HC ratio), biochemical analysis of blood to determine markers of damage and functional status of the liver (activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), de Ritis coefficient, gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), the

content of total bilirubin in the blood and its fractions, general protein, albumin, uric acid, thymol test), blood glucose and lipid spectrum research, indicators of free radical lipid peroxidation (FRLP) and antioxidant defense (AOD), nitrosative stress (homeostasis of nitrogen monoxide, endogenous intoxication, proteolysis intensity, inflammatory process (homeostasis of C-reactive protein (CRP)), liver fibrosis (metabolism of type IV collagen and carbohydrate-protein components of connective tissue, Fibro-test), biochemical Steato-test, cytokeratin-18 content, hydrogen sulfide, adipocytokine profile (homeostasis of adiponectin and leptin), study of external respiratory function (computer spirometry), ultrasonography (USG) of abdominal organs with shear wave elastography of liver, histopathological and histochemical examination of liver and lung tissue, bibliographical-semantic and statistical.

The ICD-10 classification was used to diagnose pathological conditions and somatic pathology. The diagnosis of NASH was established in accordance with the Unified Clinical Protocol approved by the Order #826 of the Ministry of Health of Ukraine of 06.11.2014. Unified Clinical Protocol of Primary, Secondary (Specialized) Medical Care: “Non-alcoholic steatohepatitis”, according to the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL), having criteria for exclusion of chronic diffuse liver disease of viral, hereditary, autoimmune or drug origin as a cause of cytolytic, cholestatic, mesenchymal-inflammatory syndromes, as well as the results of ultrasonography (USG) with shear wave elastography.

Diagnosis and treatment of COPD was carried out in accordance with the recommendations of the clinical guidelines (Order #555 of the Ministry of Health of Ukraine of 27.06.2013, taking into account the recommendations of GOLD, 2020 and the European Respiratory Society (ERS)). The diagnosis of obesity was established in accordance with the Order #16 of the Ministry of Health of Ukraine of 14.01.2013 “Guidelines for general practitioners - family medicine on advising patients on the basic principles of healthy eating” []; according to the classification of the WHO International Working Group on Obesity (1997), according to the recommendations of the European Association for the Study of Obesity (EASO), the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

The study found that the clinical course of nonalcoholic steatohepatitis in comorbidity with obesity and COPD is characterized by a higher frequency and intensity of clinical syndromes compared with patients with NASH without COPD: astheno-vegetative (OR = 8.67, 95% CI 3.51-21, 41), abdominal pain (OR = 3.86, 95% CI 1.58-9.40), portal hypertension (splenomagaly, OR = 3.31, 95% CI 1.17-9.37), cholestasis (OR = 4.12, 95% CI 1.76-9.62), a higher degree of hepatic steatosis (ARI, OR = 2.04 [CI 95% 1.11-3.76]), as well as higher frequency of biochemical syndromes: mesenchymal inflammation (OR = 10.85; 95% CI [4.06-29.0]), cholestasis (OR = 5.27; 95% CI [2.27-12.21]), hepatocellular insufficiency (OR = 4.18; 95% CI [1.66-10.55]) and their intensity ($p < 0.05$).

Patients with NASH with concomitant COPD and obesity in comparison with NASH without COPD are characterized by higher levels of insulin in the blood (2.9 vs 2.4 times), postprandial glycemia (1.3 vs 1.2 times), a higher degree of insulin resistance (IR) (HOMA IR) (2.9 vs. 2.4 times), which correlate with the degree of hepatic steatosis ($r = 0.56-0.73$), fibrosis index ($r = 0.52-0.65$), the activity of cytolysis ($r = 0.42-0.53$), cholestasis ($r = 0.34-0.47$) and mesenchymal inflammation ($r = 0.45-0.61$) and depend on the content of leptin in the blood ($r = 0.69-0.78$) and adiponectin ($r = -0.56-0.69$) ($p < 0.05$).

The presence of COPD in patients with NASH and obesity is an additional, potent inducer of lipid distress syndrome with significantly higher (compared with NASH without lung pathology) blood levels of triacylglycerols (TG) (2.2 vs 1.9 times), total cholesterol (TC) (1.5 vs 1.4 times), low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) ($p < 0.05$), accompanied by hyperleptinemia (5.4 times vs. 4.7), adiponectin deficiency (2.4 times vs. 1.7), which correlate with the degree of hepatic steatosis ($r = 0.75-0.79$), fibrosis index ($r = 0.55-0.57$), activity of cytolytic ($r = 0.37-0.55$), cholestatic ($r = 0.52-0.63$) and mesenchymal-inflammatory syndromes ($r = 0.34-0.54$) and are associated with hyperleptinemia ($r = 0.67-0.72$), hypo adiponectinemia ($r = -0.53-0.57$). Under the comorbid course of NASH, obesity with COPD increases the intensity of hepatocyte apoptosis (increase in blood cytokeratin 18 (CK-18) in 7.0 times compared with 6.3 times in case of NASH without COPD and 2.6 times increase in isolated COPD) ($p < 0.05$).

The combined course of NASH with COPD is characterized by a higher degree of hepatic steatosis (hepatorenal index (HRI), OR = 2.04 [CI 95% 1.11-3.76]) compared with

the group of patients with NASH without COPD ($p < 0.05$), and a higher diagnostic threshold of HRI values, which correlates with the degree of hepatic steatosis determined by the Steato-test ($r = 0.81$; $p < 0.001$).

Under the conditions of comorbidity of NASH on the background of obesity and COPD there can be observed more significant intensification of LP processes than in case of isolated NASH, which contributes to the progression of the activity of pathological processes in the liver and lungs, and is reflected in the accumulation of intermediate (isolated double bonds (IDB), conjugated dienes (CD) and terminal (malonic aldehyde in erythrocytes (MA er.)) metabolites of FRLP against the background of imbalance of the AOD system: increased catalase activity (1.7 times ($p < 0.05$) versus 1.5 times ($p < 0.05$)) in NASH and 1.4 times ($p < 0.05$) in case of COPD) and deficiency of reduced glutathione (RG) in the erythrocytes (1.6 times ($p < 0.05$) versus 1.4 times ($p < 0.05$) in patients with NASH and 1.3 times ($p < 0.05$) with COPD), activation of nitrosative stress in patients with NASH and COPD which is characterized by an increase of NO in blood by 2.4 times ($p < 0.05$) versus 2.0 times ($p < 0.05$) in NASH and 1.8 times ($p < 0.05$) in COPD, the degree of which correlates with the intensity of lipid peroxidation (LPO), the activity of hepatocyte cytolysis and the degree of bronchial structures ($p < 0,05$).

The comorbid course of NASH, obesity and COPD intensifies the systemic inflammatory process, which increases the reactivity of inflammatory markers such as CRP 4.3 times versus 2.6 times in patients with NASH and 3.3 times in COPD, which correlates with BMI, WC/HC, intensity of blood lipid spectrum disorders, nitrosative stress, activity of cytolytic and broncho-obstructive syndromes.

Important pathogenetically significant factors of mutual aggravation of NASH with COPD are systemic endogenous intoxication and proteinase-inhibitor imbalance with activation of systemic proteolysis, which exceed their intensity in the isolated course of NASH and COPD with the maximum increase in the intensity of lysis of low- and high-molecular proteins, collagen and markers of endotoxicosis (MMP 254 and MMP 280) in patients with NASH and COPD.

In patients with NASH on the background of obesity with COPD comorbidity, there was established a deeper imbalance of connective tissue components due to increased

synthesis of type IV collagen, carbohydrate-protein components of the extracellular matrix of the liver, increased degradation of fucoglycoproteins and newly formed collagen due to the activation of collagenolysis in comparison with the isolated course of NASH, which leads to the stimulation of both liver fibrosis and the development of pneumosclerosis. The stage of liver fibrosis in NASH and COPD is strongly correlated with the deficiency of hydrogen sulfide (H₂S) in the blood ($p < 0.05$). The decrease in H₂S depended on the severity of COPD, most pronounced in the group of patients with NASH and COPD 3 C, D (2.7 times, $p < 0.05$).

Pathomorphologically, the comorbid course of NASH, obesity and COPD revealed a higher percentage of hepatocytes in the state of steatosis (1.9 times higher than in NASH, $p < 0.05$), a higher proportion of hepatocytes in the state of fatty necrosis (1.6 times higher than in NASH, $p < 0.05$), oncosis (2.1 times, $p < 0.05$), and lipofuscinosis (3.1 times more than in NASH with obesity, $p < 0.05$), which indicates significant dysmetabolic disorders and the activity of the inflammatory process in hepatocytes. Comorbid COPD in patients with NASH and obesity contributed to a higher degree of activation of connective tissue components in the liver parenchyma compared with NASH with an increase in connective tissue volume (1.9 times, $p < 0.05$), the proportion of collagen fibers (1.4 times, $p < 0.05$), optical color density of collagen fibers (1.2 times, $p < 0.05$). Comorbid NASH and obesity contributed to a higher degree of activation of pulmonary fibrosis in patients with COPD (increase in the specific volume of connective tissue in the lungs by 1.2 times, $p < 0.05$), increase in the number of lipocytes in the lungs (29.6 times, $p < 0.05$) in comparison with the value in isolated COPD, as well as the probable increase in their diameter (1.8 times, $p < 0.05$). The course of NASH with obesity without COPD is characterized by an increase in the optical density of collagen fibers in lung tissue by 1.3 times compared with healthy individuals ($p < 0.05$).

Combined use of antral and policosanol in case of nonalcoholic steatohepatitis, obesity in comorbidity with COPD is an effective program of pathogenetic therapy that eliminates the symptoms of major clinical and biochemical syndromes of NASH, reduces the degree of hepatic steatosis, reduces the degree of hepatic steatosis, stiffness of the liver parenchyma, reduces the degree of IR, oxidative and nitrosative stress, hyper- and

dyslipidemia, inflammation, enhances the activity of the AOP system, inhibits apoptosis and fibrotic reactions in the liver due to decreased blood cytokeratin-18, H₂S pool recovery ($p < 0.05$).

Scientific novelty of the obtained findings. For the first time, based on the results of studying the clinical features of nonalcoholic, metabolic-associated steatohepatitis, morpho-functional changes of the liver and lungs, metabolic disorders (blood lipid spectrum, glycemia and their regulation), intensity of oxidative and nitrosative stresses, endotoxemia, apoptosis of hepatocytes, patterns of liver fibrosis and their regulation by hydrogen sulfide, the pathogenetic mechanisms of mutual aggravation and progression in comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease were established, on the basis of which the treatment of patients with antral and policosanol was improved.

For the first time it is found that the frequency of the following clinical syndromes of steatohepatitis prevailed in comorbidity with COPD in NASH patients. They are as follows: astheno-vegetative, abdominal pain, portal hypertension (splenomagaly), cholestasis, degree of hepatocyte steatosis ($p < 0.05$) in comparison with the course without COPD, as well as higher frequency of biochemical syndromes: mesenchymal inflammation, cholestasis, liver cell failure.

For the first time, it is studied that the course of NASH with concomitant COPD and obesity in comparison with NASH without COPD is characterized by higher levels of postprandial glucose, hyperinsulinemia and IR degree, which correlate with the degree of hepatic steatosis, fibrosis index, cytolysis activity, cholestasis and mesenchymal inflammation and depend on the content of leptin and adiponectin in the blood ($p < 0.05$).

For the first time, it is proved that COPD in patients with NASH and obesity is an additional, potent inducer of lipid distress syndrome with significantly higher (compared with NASH without pulmonary pathology) blood levels of TG, total cholesterol ($p < 0.05$), accompanied by higher levels of hyperleptinemia, adiponectin deficiency, which correlate with the degree of hepatic steatosis, fibrosis index, cytolysis activity, cholestasis and mesenchymal-inflammatory syndromes, markers of systemic inflammatory response and interrelated with hyperleptinemia, hypoadiponectine.

For the first time there has been established a deeper imbalance of connective tissue components due to increased synthesis of type IV collagen, carbohydrate-protein components of the extracellular matrix of the liver, increased degradation of fucoglycoproteins and newly formed collagen in patients with NASH on the background of obesity due to comorbidity with COPD. This imbalance leads to stimulation of both liver fibrosis and the development of pneumosclerosis. The index of liver fibrosis (Fibrotest) in NASH and COPD in a strong inverse relationship correlates with a deficiency in H₂S ($p < 0.05$).

For the first time, on the basis of histopathological and histochemical study of liver tissue in comorbidity with COPD in NASH and obesity, there has been found a higher percentage of hepatocytes in steatosis, a higher proportion of hepatocytes in fatty necrosis, oncosis, lipofuscinosis, indicating more significant dysmetabolic disorders and inflammatory activity in hepatocytes, as well as a higher degree of liver fibrosis (increase in connective tissue volume, specific volume of collagen fibers, optical color density of collagen fibers) ($p < 0,05$).

The author proves for the first time that comorbid NASH and obesity contributed to a higher degree of activation of lung fibrosis in patients with COPD (increase in specific volume of connective tissue in the lungs), increase in the number and diameter of lipocytes in the lungs compared with isolated COPD ($p < 0.05$). For the first time it is found that NASH with obesity is characterized by a probable increase in the optical density of collagen fibers in lung tissue compared with healthy individuals ($p < 0.05$).

The author has significantly supplemented the pathogenetic concept of mutual aggravation of NASH with COPD, which consists in increasing the activity of certain clinical, biochemical syndromes of steatohepatitis, the degree of hepatocyte steatosis, the intensity of hepatocyte apoptosis and the intensity of liver fibrosis ($p < 0.05$), due to significantly higher activation of systemic proteolysis, oxidative and nitrosative stress, systemic endotoxemia, against the background of lack of natural components of the antioxidant defense and detoxification (glutathione), hydrogen sulfide deficiency, significant deepening of lipid distress syndrome and insulin resistance syndrome in comparison with the course of NASH without bronchopulmonary pathology.

For the first time, in the complex therapy of NASH, obesity with COPD (groups B, C, D) there has been proposed and proven the effectiveness of antral and policosanol, which significantly reduced the activity of markers of cytolysis, cholestasis, blood cholesterol, TG, LDL, normalization of blood glucose and insulin level, reducing the intensity of endogenous intoxication, oxidative and nitrosative stresses, systemic proteolysis, as well as restoring blood and H₂S ($p < 0.05$), reducing the degree of hepatocyte steatosis, the intensity of liver fibrosis with a probable decrease in collagen anabolism IV, hexosamines, degradation of fucose of extracellular matrix, as well as the degree of broncho-obstructive syndrome ($p < 0,05$).

Practical significance of the obtained results, their implementation in practice.

In accordance with the requirements of practical health care in the field of internal medicine, based on the findings of a comprehensive study of individual pathogenesis of NASH, obesity, the understanding of pathogenetic and clinical features, mechanisms of their progression in comorbidity with COPD has been expanded.

On the grounds of the study, the diagnostic algorithm has been improved with the justification of including a detailed lipid profile, fasting blood glucose and insulin levels with HOMA IR, blood hydrogen sulfide, C-reactive protein, reduced glutathione, medium molecular peptides, cytokeratin-18, type IV collagen and systemic proteolysis parameters in the examination plan of patients with NASH, obesity and COPD.

Based on the results of the study on the role of insulin resistance, hyper- and dyslipidemia, oxidative and nitrosative stress, endotoxemia, activation of systemic proteolysis and liver fibrosis on the background of COPD in patients with NASH and obesity, the author has developed a comprehensive treatment with polynol in addition to basic therapy. For the first time the author has proved the effectiveness of treatment of patients with NASH with COPD in eliminating clinical and biochemical syndromes of NASH, hyper- and dyslipidemia, degree of IR, reducing the intensity of hepatocyte apoptosis, degree of steatosis and liver fibrosis index with the addition of antral and policosanol to the basic therapy.

The obtained results are implemented in the practical activity of therapeutic, gastroenterological departments of RCNE “Chernivtsi Ambulance Hospital”, RCNE

“Chernivtsi Regional Hospital of War Veterans”, therapeutic departments of CNE “Horodenka Central District Hospital”, CNE “Vyzhnytsia District Hospital”, CNE “Tlumach Central District Hospital”, CNE “Kosiv District Hospital”, CNE “Novoselytsia District Hospital”, CNE “Ternopil City Hospital #2”; CNE “Pidvolochyisk Central Regional Hospital”, NE “The 5th City Hospital of Poltava City Council”, Communal non-profit enterprise Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital"; and in the scientific and pedagogical process of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Department of Internal Medicine #2, Department of Primary Health Care and General Practice of Family Medicine, Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Tuberculosis of I.Horbachevsky Ternopil National Medical University; Department of Internal Medicine #2 with occupational diseases of the Ukrainian Medical Dental Academy, Department of Internal Medicine #3 and Endocrinology of the Kharkiv National Medical University.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, insulin resistance, hyperlipidemia, endotoxemia, oxidative stress, nitrosative stress, apoptosis, steatosis, fibrosis, antral, policosanol.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OY, Hryniuk OY, Kovalenko SV, Drozd VY, et al. Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with bronchial asthma on the background of obesity. *Wiad Lek.* 2018;71(2 pt 1):376-9. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, призначення лікування, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).*

2. Khukhlina OS, Hryniuk OY, Dudka IV, Kovalenko SV, Dudka TV, Mandryk OY. The role of hydrogen sulfide in the progression of chronic obstructive pulmonary disease in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Wiad Lek.* 2019;72(10):1878-82. doi: [10.36740/WLek201910104](https://doi.org/10.36740/WLek201910104) *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).*

3. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Мандрик ОЄ, Каушанська ОВ, Смандич ВС. Вплив дефіциту гідрогену сульфїду на патогенетичні механізми прогресування хронічного обструктивного захворювання легень та неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019;1:149-54. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10067> *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

4. Khukhlina OS, Hryniuk OYe, Voievidka OS, Haidychuk VS, Mandryk OYe, Kosar LYu. Clinical course features of non-alcoholic steatohepatitis on obesity background in comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. *Буковинський медичний вісник.* 2020;24(1):158-66 doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.21](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.21) *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).*

5. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Інтенсивність оксидативного стресу та стан окремих чинників антиоксидантного захисту в динаміці лікування антралем хворих на неалкогольний стетогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне

захворювання легень. Східноукраїнський медичний журнал. 2020;8(2):129-36. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8\(2\):129-136](https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8(2):129-136) (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, призначення лікування, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

6. Khukhlina OS, Hrinyuk OYe, Liakhovych OD. Intensity of systemic proteolysis and endotoxycosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis associated with obesity and comorbid chronic obstructive pulmonary disease in the dynamics of treatment with hepatoprotectors. Гастроентерологія. 2020;54(2):101-6. doi: [10.22141/2308-2097.54.2.2020.206228](https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.2.2020.206228) (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, призначення лікування, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).

7. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпідемії та інсулінорезистентності. Сучасна гастроентерологія. 2020;4:29-36. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-4-29> (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, призначення лікування, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

8. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА, Каушанська ОВ. Порушення вуглеводного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(6):489-95. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215388> (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, призначення лікування, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

9. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Клінічна ефективність гепатопротекторів в комплексній терапії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Сучасна гастроентерологія. 2021;1:17-24. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2021-1-17> (Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, призначення лікування, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

10. Гринюк ОЄ, Давиденко ІС, Хухліна ОС, Антонів АА, Гайдичук ВС. Патоморфологія фіброзувальних процесів у печінці та легенях у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):18-26. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.3> *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

11. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Рощук ОІ, Ляхович ОД. Патогенетичне обґрунтування застосування Антралю пацієнтам із коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень – вплив на компоненти сполучної тканини та вміст у крові гідрогену сульфиду. Вісник проблем біології і медицини. 2021;2:148-52. doi: [10.29254/2077-4214-2021-2-160-148-152](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-2-160-148-152) *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, призначення лікування, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

12. Hryniuk OE, Khukhlina OS, Mandryk OE, Viligorska KV. Peculiarities of changes of external breathing's function in patients with nonalcoholic steatohepatitis depending on the presence of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and obesity of I degree. Materials 40th International medical scientific congress; 2017 May 12-15; Scopje, Macedonia. Scopje; 2017, p. 99 *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

13. Гринюк ОЄ. Функція зовнішнього дихання у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі метаболічного синдрому. Матеріали Буковинського міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2018; 2018 Кві 4-6; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 326. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

14. Khukhlina OS, Hryniuk OY, Mandryk OE. Peculiarities of hydrogen sulfide homeostasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the

presence of non-alcoholic steatohepatitis. In: Akiseva A, Nejkov VE, Petkova N, editors. Materials XVI International medical conference for students and young doctors; 2018 Oct 8-13; Pleven, Bulgaria. Pleven; 2018, p. 119. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

15. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС, Воевідка ОС. Роль гідрогену сульфід у прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на неалкогольний стеатогепатит. В: Матеріали I Національного конгресу пульмонологів України; 2018 Жов 18-19; Київ. Київ; 2018, с. 40-1. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

16. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Коваленко СВ, Антофійчук МП, Гайдичук ВС. Характеристика показників функції зовнішнього дихання у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. В: Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Пульмонологія та коморбідність; 2019 Бер 28-29; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 59-61. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

17. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Коваленко СВ, Мандрик ОЄ, Воевідка ОС. Обґрунтування ролі гідрогену сульфід у як індикатора механізмів взаємообтяження поєданого перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. В: Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Пульмонологія та коморбідність; 2019 Бер 28-29; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 61-2. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

18. Hryniuk O, Ursuliak A, Khukhlina O. The state of proteolytic and collagenolytic activity of blood plasma in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic obstructive pulmonary disease. The Medical-Surgical Journal- Revista Medico-Chirurgicala. 2019;123(1):78. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

19. Гринюк ОЄ. Показники метаболізму сполучної тканини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та неалкогольний стеатогепатит. В:

Бойчук ТМ, редактор. Матеріали Буковинського міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 69. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

20. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Мандрик ОЄ. Дослідження гомеостазу гідрогену сульфідів за неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини; 2019 Кві 19; Київ. Київ; 2019, с. 37-38. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

21. Hryniuk OYe, Khukhlina OS, Mandryk OYe. Content of the indicators of the metabolism of connective tissue in the serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-alcoholic steatohepatitis. In: Materials 15th Warsaw International Medical Congress; 2019 May 9-12; Warsaw. Poland. Warsaw; 2019, p. 232. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

22. Hryniuk O, Khukhlina O, Mandryk O. Variability of external breathing's function in patients with non-alcoholic steatohepatitis and obesity for comorbid chronic obstructive pulmonary disease. In: Materials International Student Congress ISC 2019; May 30th-June 1st; Graz, Austria. Graz; 2019, p. 68. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

23. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Стан протеолітичної та колагенолітичної активності плазми крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. В: Пашковська НВ, редактор. Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань; 2019 Чер 20-25; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 85-6. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

24. Khukhlina OS, Hryniuk OYe. External breathing function in patients with chronic obstructive pulmonary disease, for comorbidity with nonalcoholic steatohepatitis

and obesity. В: Пашковська НВ, редактор. Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань; 2019 Чер 20-25; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 90-1. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

25. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС. Патогенетичні механізми розвитку інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Біловол ОМ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб; 2019 Жов 15-16; Харків. Харків; 2019, с. 49- 50. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

26. Hryniuk O.Ye. Exchange features of extracellular matrix components in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-alcoholic steatohepatitis. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 129-30. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

27. Hryniuk O, Khukhlina O, Liakhovych O, Hutsuliak V, Hnatkovych S. Metabolic and adipocytokine preconditions for progression of non-alcoholic steatohepatitis in obesity patients due to comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of CBU in Medicine and Pharmacy. 2020;1:28-35. doi: <https://doi.org/10.12955/pmp.v1.94> *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку, переклад статті на англійську мову).*

28. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Актуальні питання

розвитку медичних наук у ХХІ столітті; 2020 Тра 22-23; Львів. Львів; 2020, с. 83. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

29. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Метаболічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння залежно від коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти; 2020 Чер 25-26; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 92. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

30. Hryniuk OYe, Khukhlina OS. Peculiarities of metabolism of hydrocarbon-protein components of the extracellular matrix and their role in the progression of non-alcoholic steatohepatitis and chronic obstructive pulmonary disease in their comorbidity. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти; 2020 Чер 25-26; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 92. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

31. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Методи патогенетичної корекції у хворих на неалкогольний стеатогепатит та хронічне обструктивне захворювання легень на фоні ожиріння. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії; 2020 Жовт 23-24; Львів. Львів; 2020, с.26-28. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

32. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС. Рівень глікемії та його корекція у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення; 2020 Лист 6-7; Київ. Київ; 2020, с. 27-28. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

33. Hryniuk OYe. Correction of metabolic disorders in non-alcoholic steatohepatitis and chronic obstructive pulmonary disease, efficiency of antral. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с.132. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

34. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС, Гайдичук ВС. Ефективність медикаментозної корекції клінічних проявів та патогенетичних передумов коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. В: Матеріали наук.-практ. конф. Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 96. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

35. Hryniuk OYe, Khukhlina OS. Pathomorphological features of liver and lung fibrosis in patients with non-alcoholic steatohapatitis and obesity for comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. In: Materials 16th Warsaw International Medical Congress; 2021 May 29-30; Warsaw, Poland. Warsaw; 2021, p. 34. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

36. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС. Стан вуглеводного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння за умов коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Проблемні питання ендокринології; 2021 Чер 22-23; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 36. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

37. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС, Мандрик ОЄ. Особливості вуглеводного спектру у хворих на неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Лісовий ВМ,

М'ясоєдов ВВ, Журавльова ЛВ, редактори. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини; 2017 Вер 07; Харків. Харків; 2017, с. 28. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

38. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Мандрик ОЄ, Антонів АА, Дудка ТВ. Особливості ліпідного профілю крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та неалкогольний стеатогепатит залежно від коморбідних гіпертонічної хвороби та ожиріння. : Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини; 2017 Жов 5-6; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 146. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

39. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС, Мандрик ОЄ, Антонів АА, Смандич ВС. Інсулінорезистентність та стан вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу та неалкогольний стеатогепатит на фоні ожиріння. В: Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини; 2017 Жов 5-6; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 146.

40. Hryniuk OYe, Khukhlina OS, Mandryk OE. Features of lipid profile of blood in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-alcoholic steatohepatitis depending on comorbid hypertonic disease and obesity. *Przeglad Lekarski*. 2018;75(1):43. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

41. Mandryk OY, Khukhlina OS, Antoniv AA, Dudka TV, Hryniuk OY. The indicators of the liver's dynamic state in patients with nonalcoholic steatohepatitis, depending on the presence of comorbid bronchial asthma and obesity. In: Akiseva A, Nejkov VE, Petkova N, editors. *Materials XVI International medical conference for students and young doctors*; 2018 Oct 8-13; Pleven, Bulgaria. Pleven; 2018, p. 124. *(Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез).*

42. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Гринюк ОЄ. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування. Чернівці: БДМУ. 2018. 188 с (*Здобувачка проводила відбір та обстеження хворих, призначення лікування, аналіз, статистичну обробку даних та написання окремих розділів монографії*).

43. Хухліна ОС, Антонів АА, Гринюк ОЄ, Махрова ЄГ, Гарвасюк ОВ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Патент України № 144359. 2020 Вер 26. (*Здобувачка провела інформаційно-патентний пошук, відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, оформлення заявки*).

44. Хухліна ОС, Антонів АА, Гринюк ОЄ, Махрова ЄГ, Гарвасюк ОВ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Патент України № 144360. 2020 Вер 26. (*Здобувачка провела інформаційно-патентний пошук, відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, оформлення заявки*).

45. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Раціоналізаторська пропозиція № 41/20. Чернівці: БДМУ; 2020. (*Здобувачка провела обстеження хворих, статистичну обробку та узагальнення результатів, підготовку матеріалу та відправку заявки*).

46. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Спосіб корекції коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. Раціоналізаторська пропозиція № 42/20. Чернівці: БДМУ; 2020. (*Здобувачка провела обстеження хворих, статистичну обробку та узагальнення результатів, підготовку матеріалу та відправку заявки*).

47. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Спосіб корекції ліпідного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит та хронічне обструктивне захворювання легень. Раціоналізаторська пропозиція № 45/20. Чернівці: БДМУ; 2020. *(Здобувачка провела обстеження хворих, статистичну обробку та узагальнення результатів, підготовку матеріалу та відправку заявки).*

48. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Спосіб корекції неалкогольного стеатогепатиту на фоні ожиріння 2 ступеня. Раціоналізаторська пропозиція № 44/20. Чернівці: БДМУ; 2020. *(Здобувачка провела обстеження хворих, статистичну обробку та узагальнення результатів, підготовку матеріалу та відправку заявки).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	36
ВСТУП.....	38
РОЗДІЛ 1. Сучасні відомості про перебіг неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння за умов коморбідності з хронічним обструктивним захворювання легень (огляд літератури)	
1.1 Епідеміологічні та етіологічні аспекти неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень: стан проблеми на сьогодні.....	48
1.2. Клінічні особливості, діагностичні та класифікаційні критерії неалкогольної жирової хвороби печінки.....	53
1.3. Відомі патогенетичні ланки взаємообтяження та фактори ризику неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень.....	59
1.3.1. Метаболічні передумови коморбідності.....	59
1.3.2. Оксидативний стрес та його роль у розвитку запального процесу при даних поєднаних захворюваннях.....	68
1.3.3. Патофізіологічні механізми фіброзоутворення.....	72
1.4. Сучасні підходи до лікування неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень.....	75
1.4.1. Досвід застосування антралю та полікозанолу в клінічній практиці.....	79
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження	
2.1. Дизайн дослідження.....	83
2.2. Клінічна характеристика обстежених осіб.....	85
2.3. Методи дослідження.....	91
2.4. Методи статистичної обробки результатів досліджень.....	98
РОЗДІЛ 3. Особливості клінічного перебігу неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень,	

зміни лабораторних та інструментальних показників.

3.1. Клініко-біохімічні детермінанти, синдромна характеристика неалкогольного стеатогепатиту у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.....100

3.2. Оцінка даних інструментальних методів дослідження у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень.....104

РОЗДІЛ 4. Метаболічні та адипоцитокінові порушення, розлади обміну компонентів сполучної тканини, протеолізу та їх взаємозв'язок із маркерами оксидативного стресу, фіброзу печінки, як передумови прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння залежно від коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень.

4.1. Роль розладів вуглеводного обміну, значення інсулінорезистентності у патогенезі неалкогольного стеатогепатиту за умов поєданого перебігу з хронічним обструктивним захворюванням легень.....111

4.2. Зміни показників ліпідного спектру крові та їх вплив на розвиток та прогресування неалкогольного стеатогепатиту залежно від коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень.....112

4.3. Стан ендокринної (лептин, адипонектин, цитокератин) та паракринної (NO, СРБ, H2S) регуляції гомеостазу за поєданого перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень.....113

4.4. Особливості обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, інтенсивність фіброзувальних реакцій та гомеостаз колагену IV типу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за умов коморбідного перебігу з хронічним обструктивним захворюванням легень.....120

4.5. Роль оксидативного стресу, факторів антиоксидантного захисту, протеолізу та ендотоксикозу в патогенезі взаємообтяження неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень.....123

РОЗДІЛ 5. Патоморфологічні та гістохімічні особливості змін печінкової та легеневої тканин, їх запальна, дисметаболічна та фіброзна трансформації за умов коморбідності неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень.....129

РОЗДІЛ 6. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень: ефективність застосування антралю та комбінації антралю з полікозанолом.....140

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....157

ВИСНОВКИ.....189

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....193

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....194

ДОДАТКИ.....260

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

СРБ	–	С-реактивний білок
H ₂ S	–	гідрогену сульфід
HbA _{1c}	–	глікозильований гемоглобін
NO	–	монооксид нітрогену
OR	–	відношення шансів
АОЗ	–	антиоксидантний захист
АЛАТ	–	аланінамінотрансфераза
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза
БЗОП	–	білковозв'язувальний оксипролін
БОС	–	бронхообструктивний синдром
ВЖК	–	вільні жирні кислоти
ВОП	–	вільний оксипролін
ВРОЛ	–	вільнорадикальне окиснення ліпідів
ГА	–	гексозаміни
ГГТ	–	гама-глутамілтрансфераза
ГРІ	–	гепаторенальний індекс
ГЦК	–	гепатоцелюлярна карцинома
ДІ	–	довірчий інтервал
ДК	–	дієнові кон'югати
ЕІ	–	ендогенна інтоксикація
ЖЄЛ	–	життєва ємність легень
ЗХС	–	загальний холестерол
ІА	–	індекс атерогенності
ІЛАА	–	інтенсивність лізису азоальбуміну
ІЛАК	–	інтенсивність лізису азоказеїну
ІЛК	–	інтенсивність лізису азоколу
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІПЗ	–	ізолювані подвійні зв'язки
ІР	–	інсулінорезистентність

ЛФ	–	лужна фосфатаза
МА ер	–	малоновий альдегід еритроцитів
МС	–	метаболічний синдром
НАЖХП	–	неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	–	неалкогольний стеатогепатит
ОМБ	–	окиснювальна модифікація білків
ОС	–	оксидативний стрес
ОТ	–	обвід талії
ОФВ1	–	об'єм форсованого видиху за 1 секунду
ПКН	–	печінково-клітинна недостатність
ПОЛ	–	пероксидне окиснення ліпідів
ПОШ	–	пікова об'ємна швидкість видиху
ПТГ	–	порушення толерантності до глюкози
СТ	–	сполучна тканина
ТГ	–	триацилгліцероли
УСГ	–	ультрасонографія
ФЖЄЛ	–	форсована життєва ємність легень
ФП	–	фіброз печінки
ФЗД	–	функція зовнішнього дихання
ХОЗЛ	–	хронічне обструктивне захворювання легень
ХС ЛПНЩ	–	холестерол ліпопротеїнів низької щільності
ХС ЛПВЩ	–	холестерол ліпопротеїнів високої щільності
ЦК-18	–	цитокератин-18
ЦП	–	цироз печінки

ВСТУП

Актуальність теми

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) розповсюджена в економічно-розвинутих країнах світу та досягає глобалізації [1-5]. В Україні також зберігається тенденція до її зростання, хоча офіційних даних не зареєстровано [6-9]. Однак, беручи до уваги дані різноманітних джерел, НАЖХП розвивається у 20 – 35% населення земної кулі [10-14], що, без сумніву, негативно відображається на якості життя цих хворих, впливає на коморбідні захворювання, потенціює прогресування метаболічних порушень, що в кінцевому етапі може призвести до розвитку печінково-клітинної недостатності (ПКН) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [15-20].

Зважаючи на високу розповсюдженість, поряд з такими захворюваннями як ожиріння та цукровий діабет типу 2 (ЦД), прогнозується, що до 2025 року НАЖХП буде одним із основних етіологічних чинників розвитку кінцевої стадії захворювання печінки, котра потребуватиме трансплантації [21-25]. Беручи до уваги той факт, що захворюваність на патологію дихальної системи також зростає в геометричній прогресії, зокрема, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до 2030 року стане четвертою провідною причиною смерті в світі [26-30], не дивним є підвищена увага зі сторони науковців до захворювань печінки, які можуть розвиватись внаслідок тривалого курсу терапії в таких хворих. Також відомо, що у хворих на ХОЗЛ частіше реєструвалось ожиріння як супутнє захворювання [31-34], яке є однією з основних причин НАЖХП [35-40].

Доведено, що в основі розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), як запальної форми НАЖХП, лежить інсулінорезистентність (ІР), а також низка патогенетичних зв'язків між НАСГ та ожирінням, дисліпідемією та артеріальною гіпертензією, що дозволяє вважати НАЖХП печінковою маніфестацію метаболічного синдрому (МС) [40-45].

Отже, проблема коморбідності НАСГ на фоні ожиріння та ХОЗЛ полягає в їх високій розповсюдженості і зростанні частоти поєданого перебігу, за даними різних джерел, від 24% до 30% [46-50], що зумовлює потребу в пошуку спільних

патогенетичних ланок взаємообтяження і прогресування даної коморбідності, удосконалення діагностичних методик, підвищення ефективності лікування та профілактики. У контексті вищевикладеної інформації та враховуючи той факт, що «золотим стандартом» діагностики НАСГ залишається пункційна біопсія печінки [51-54], перспективним науковим напрямком є пошук нових неінвазивних технологій і маркерів, котрі були би незалежними прогностичними факторами розвитку НАСГ. Вірогідно, що комплексні дослідження гомеостазу гідрогену сульфідру (H_2S) можуть встановити нові патогенетичні ланки в прогресуванні ХОЗЛ та НАСГ [55-58].

На сьогоднішній день немає чітких рекомендацій та нормативних документів, котрі б встановлювали порядок ведення та терапевтичну корекцію даних поєднаних нозологій, що зумовлює можливість діагностичного пошуку відповідних методик лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи (НДР) кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету на тему: «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія» (2014 – 2018 рр.) (№ державної реєстрації: 0114U002475) та «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів» (2019 – 2023) (№ державної реєстрації: 0119U101344). Здобувачка є співвиконавцем фрагментів обох НДР.

Мета дослідження: визначити фактори ризику прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень на підставі клінічної оцінки їх компонентів та вивчення асоційованих механізмів патогенетичного взаємообтяження, удосконалити методи ранньої діагностики, підвищити ефективність терапії.

Завдання дослідження:

1. Встановити особливості клінічного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та ХОЗЛ за умов їх поєданого перебігу на тлі ожиріння.

2. Дослідити патоморфологічні зміни печінкової та легеневої тканини, особливості їх ліпідної трансформації та фіброзування у хворих за коморбідності НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ.

3. Вивчити зміни показників глікемії, ліпідного профілю крові, їх ендокринної (інсулін, лептин, адипонектин) регуляції за ізольованого та поєднаного перебігу НАСГ із ХОЗЛ на тлі ожиріння та у порівнянні з ізольованим ХОЗЛ.

4. Встановити інтенсивність оксидативного і нітрозитивного стресу, індукцію ними апоптозу (вміст в крові цитокератину-18), стан окремих чинників антиоксидантного захисту (вміст у крові відновленого глутатіону, активність каталази) у хворих із поєднаним та ізольованим перебігом неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та ХОЗЛ.

5. Дослідити інтенсивність плазмового протеолізу, стану протеїназо-інгібіторної системи, інтенсивність ендогенної інтоксикації та їх взаємозв'язок із маркерами пошкодження печінки, інтенсивністю оксидативного, нітрозитивного стресу, системної запальної відповіді, печінково-клітинної недостатності, тяжкістю бронхообструктивного синдрому у хворих із ізольованим та поєднаним перебігом стеатогепатиту, ХОЗЛ та ожирінням.

6. Вивчити особливості обміну білкових (вільний оксипролін, білково-зв'язаний оксипролін, колаген IV типу) і вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини (гексозаміни, сіалові кислоти, інтенсивність деградації фукоглікопротеїнів), особливості їх паракринної регуляції (вміст у крові H₂S) та їх взаємозв'язок із маркерами системної запальної відповіді, фіброзу печінки, печінково-клітинної недостатності, легеневої недостатності у хворих із ізольованим і поєднаним перебігом стеатогепатиту, ХОЗЛ та ожиріння.

7. Встановити клінічну ефективність застосування антралю і полікозанолу у хворих із коморбідним перебігом НАСГ і ХОЗЛ на тлі ожиріння, на підставі встановлених чинників ризику та ланок патогенезу взаємообтяження розробити ефективну програму лікування.

Об'єкт дослідження: неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше, на підставі результатів вивчення клінічних особливостей перебігу неалкогольного, метаболічно-асоційованого стеатогепатиту, морфо-функціональних змін печінки та легень, метаболічних розладів (ліпідний спектр крові, глікемія і їх регуляція), інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресу, ендотоксемії, апоптозу гепатоцитів, закономірностей фіброзування печінки та їх регуляції гідрогену сульфідом, встановлено патогенетичні механізми взаємообтяження і прогресування за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень, на основі чого удосконалено спосіб лікування пацієнтів за допомогою антралю та полікозанолу.

Вперше встановлено, що за коморбідності з ХОЗЛ у хворих на НАСГ переважала частота наступних клінічних синдромів стеатогепатиту: астено-вегетативного, абдомінального дискомфорту, холестазу, спленомагалії, ступінь стеатозу гепатоцитів ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом без ХОЗЛ, а також вища частота біохімічних синдромів: мезенхімального запалення, холестазу, ПКН.

Вперше досліджено, що для перебігу НАСГ із супровідними ХОЗЛ та ожирінням у порівнянні з НАСГ без ХОЗЛ характерний вищий рівень постпрандіальної глюкози, гіперінсулінемії, ступінь ІР, які корелюють зі ступенем стеатозу печінки, індексом фіброзу печінки, активністю цитолізу, холестазу та мезенхімального запалення і залежать від вмісту в крові лептину та адипонектину ($p < 0,05$). Вперше доведено, що ХОЗЛ у пацієнтів з НАСГ та ожирінням є додатковим, потужним індукуючим фактором ліпідного дистрес-синдрому із вірогідно вищим (у порівнянні з НАСГ без патології легень) вмістом у крові ТГ, загального ХС ($p < 0,05$), що супроводжуються вищим рівнем гіперлептинемії, дефіциту адипонектину, які корелюють зі ступенем стеатозу печінки, індексом фіброзу, активністю цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдромів, маркерами системної запальної відповіді та взаємопов'язані з гіперлептинемією, гіпоадипонектинемією.

Вперше у хворих на НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ встановлено глибший дисбаланс обміну компонентів сполучної тканини за рахунок зростання синтезу колагену IV типу, вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу печінки, підвищення деградації фукоглікопротеїнів та новоутвореного колагену внаслідок активації колагенолізу у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ, що призводить до стимуляції як

фіброзування печінки, так і розвитку пневмосклерозу. Індекс фіброзу печінки (Fibrotest) при НАСГ і ХОЗЛ у сильній зворотній взаємозалежності корелює з вмістом у крові H2S ($p < 0,05$).

Вперше, на підставі проведеного патогістологічного та гістохімічного дослідження тканини печінки за коморбідності з ХОЗЛ при НАСГ та ожирінні, встановлено вищий відсоток гепатоцитів у стані стеатозу, вищу частку гепатоцитів у стані жирового некрозу, онкозу, ліпофусцинозу, що свідчить про істотніші дисметаболичні розлади та активність запального процесу в гепатоцитах, а також вищий ступінь фіброзування печінки (зростання об'єму сполучної тканини, питомого об'єму колагенових волокон, оптичної густини забарвлення колагенових волокон) ($p < 0,05$). Доведено, що коморбідні НАСГ та ожиріння сприяли вищому ступеню активації фіброзу легень у хворих на ХОЗЛ (зростання питомого об'єму сполучної тканини в легенях), зростанню кількості й діаметру ліпоцитів у легенях у порівнянні ізольованим ХОЗЛ ($p < 0,05$). Вперше встановлено, що при НАСГ із ожирінням характерне вірогідне зростання оптичної густини колагенових волокон в тканині легень у порівнянні з показником у здорових осіб ($p < 0,05$).

Автором істотно доповнена патогенетична концепція взаємообтяження НАСГ із ХОЗЛ, яка полягає у підвищенні активності окремих клінічних, біохімічних синдромів стеатогепатиту, ступеня стеатозу гепатоцитів, інтенсивності апоптозу гепатоцитів та інтенсивності фіброзування печінки ($p < 0,05$), внаслідок достовірно вищої активації системного протеолізу, оксидативного та нітрозитивного стресу, системного ендотоксикозу, на тлі недостатності природніх компонентів системи антиоксидантного захисту та детоксикації (глутатіону), дефіциту гідрогену сульфіді, істотного поглиблення ліпідного дистрес-синдрому та синдрому інсулінорезистентності в порівнянні з перебігом НАСГ без патології бронхо-легеневого апарату.

Вперше в комплексній терапії НАСГ, ожиріння із ХОЗЛ (групи В, С, D) запропоновано та доведено ефективність застосування антралю і полікозанолу, яке сприяло суттєвому зниженню активності маркерів цитолізу, холестазу, вмісту у крові ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, нормалізації показників вмісту в крові глюкози, інсуліну, зниженню інтенсивності ендогенної інтоксикації, ОС і НС, системного протеолізу, а

також відновленню вмісту в крові ГВ та H2S ($p < 0,05$), зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів, інтенсивності фіброзування печінки з вірогідним зниженням анаболізму колагену IV, гексозамінів, деградації фукози позаклітинного матриксу (ПКМ), а також ступеня бронхообструктивного синдрому ($p < 0,05$).

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику.

Відповідно до вимог практичної охорони здоров'я в галузі внутрішньої медицини, на підставі результатів комплексного дослідження окремих ланок патогенезу НАСГ, ожиріння розширено уявлення про патогенетичні та клінічні особливості перебігу, механізми їх прогресування за коморбідності з ХОЗЛ.

На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики із обґрунтуванням включення до плану обстеження пацієнтів із НАСГ, ожиріння і ХОЗЛ дослідження розгорнутої ліпідограми, вмісту в крові глюкози, інсуліну натще із обчисленням НОМА IR, вмісту в крові гідрогену сульфідів, С-реактивного протеїну, глутатіону відновленого, середньомолекулярних пептидів, цитокератину-18, колагену IV типу та параметрів системного протеолізу.

На підставі отриманих результатів щодо вивчення ролі інсулінорезистентності, гіпер- і дисліпідемії, оксидативного та нітрозитивного стресу, ендотоксикозу, активації системного протеолізу, фіброзування печінки на тлі ХОЗЛ у пацієнтів з НАСГ та ожирінням автором розроблено комплексне лікування із додаванням до базисної терапії препаратів антраль та полікозанол. Автором вперше доведена ефективність лікування хворих на НАСГ із ХОЗЛ щодо усунення клінічних і біохімічних синдромів НАСГ, гіпер- та дисліпідемії, ступеня IP, зниження інтенсивності апоптозу гепатоцитів, ступеня стеатозу та індексу фіброзу печінки із додаванням до базисної терапії препаратів антраль і полікозанол.

Одержані результати впроваджені в практичну діяльність терапевтичних, гастроентерологічного відділень ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни», терапевтичного відділень КНП «Городенківська ЦРЛ», КНП «Вижницька районна лікарня», КНП «Тлумацька ЦРЛ», КНП «Косівська ЦРЛ», КНП «Новоселицька ЦРЛ», КНП «Тернопільська міська лікарня №2», КНП «Підволочиська ЦРЛ», КП «5 -а міська лікарня

Полтавської міської ради», Красилівський медичний центр «АГАПТ», КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», в науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини №2, кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики сімейної медицини, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами Української медичної стоматологічної академії, кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача.

Автором самостійно здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми і визначено її актуальність. Мету та завдання дослідження сформульовано спільно з науковим керівником. Автор особисто брала участь у відборі хворих, проведенні їх комплексного обстеження і спостереження в динаміці лікування, проводила науковий аналіз результатів досліджень, розробку й обґрунтування методів лікування, за необхідністю, корекцію терапії. Здобувач самостійно сформувала електронну базу даних хворих та брала участь у формуванні вибірок, самостійно провела статистичний аналіз отриманих результатів дослідження і, спільно з науковим керівником, сформулювала висновки і практичні рекомендації. Автором особисто написані всі розділи дисертаційної роботи, проведено її оформлення, підготовано публікації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, автору належить фактичний матеріал та основний творчий доробок. Дисертант не запозичила ідеї чи розробки співавторів публікацій. Автор забезпечила впровадження в клінічну практику результатів проведених досліджень, особисто представляла основні положення результатів на наукових конференціях.

Гістопатологічні та гістохімічні дослідження проведені спільно із завідувачем кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету - д. мед. н., проф. Давиденком І.С. за безпосередньої участі автора.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи було представлено на таких конференціях та конгресах:

1. 40th International medical scientific congress (2017 May 12-15, Scopje, Macedonia) *(доповідь, публікація)*.
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (2017 Вер 07; Харків) *(публікація)*.
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (2017 Жов 5-6; Чернівці) *(доповідь, публікація)*.
4. Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених ВІМСО (2018 Кві 4-6; Чернівці) *(доповідь, публікація)*.
5. 26th International Medical Students' Conference (2018 Apr 19-21; Cracow, Poland) *(доповідь, публікація)*.
6. XVI International medical conference for students and young doctors (2018 Oct 8-13; Pleven, Bulgaria) *(доповідь, публікація)*.
7. I Національний конгрес пульмонологів України (2018 Жов 18-19; Київ) *(публікація)*.
8. International Conference on Innovations in Science and education (2019, March 18–20, Prague, Czechia) *(доповідь, публікація)*.
9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» (2019 Бер 28-29; Чернівці) *(доповідь, публікація)*.
10. Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених ВІМСО (2019 Кві 2-5; Чернівці) *(доповідь, публікація)*.
11. International Congress for Medical Students and Young Doctors (2019 Apr 11-14; Iasi, Romania) *(публікація)*.

12. Науково-практична конференція молодих вчених «Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» (2019 Кві 19; Київ) *(публікація)*.
13. 15th Warsaw International Medical Congress (2019, May 9-12; Warsaw. Poland) *(доповідь, публікація)*;
14. International Student Congress ISC (2019, May 30th-June 1st; Graz, Austria) *(доповідь, публікація)*.
15. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (2019 Чер 20-25; Чернівці) *(публікація)*.
16. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб» (2019 Жов 15-16; Харків) *(публікація)*.
17. 101-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці 10, 12, 17 лютого 2020 року) *(доповідь, публікація)*.
18. Науково-практична конференція «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI столітті» (2020 Тра 22-23; Львів) *(публікація)*.
19. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти» (2020 Чер 25-26, Чернівці) *(публікація)*.
20. Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії» (2020 Жовт 23-24; Львів) *(публікація)*.
21. Науково-практична конференція «Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення» (2020 Лист 6-7; Київ) *(публікація)*.
22. 102-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці 8, 10, 15 лютого 2021 року) *(доповідь, публікація)*.
23. Науково-практична конференції «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 15-16 квітня 2021 року) *(доповідь, публікація)*.

24. IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації (Чернівці, 19-21 травня 2021 року) (*доповідь, публікація*).

25. 16th Warsaw International Medical Congress (2021 May 29-30; Warsaw, Poland. Warsaw) (*доповідь, публікація*).

26. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Проблемні питання ендокринології» (2021 Чер 22-23; Чернівці) (*публікація*).

Публікації. Опубліковано 48 наукових праць за темою дисертаційного дослідження, у тому числі 12 статей, з них: 2 статті опубліковані у виданнях, що індексуються у науково-метричній базі даних Scopus та 1 стаття у закордонному фаховому виданні держави–члена Європейського Союзу (Чехія), 9 статей – у періодичних наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, 1 монографія, 29 тез опублікованих у збірниках матеріалів всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій, 2 патенти України на корисну модель та 4 раціоналізаторських пропозиції.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, чотирьох додатків. Обсяг основного тексту – 153 сторінки. Робота ілюстрована 45 таблицями та 28 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 444 джерела (133 – кирилицею та 311 – латиницею).

РОЗДІЛ 1.

СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО ПЕРЕБІГ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологічні та етіологічні аспекти неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень: стан проблеми на сьогодні

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — це поліетіологічний дифузний дисметаболічний процес, що триває більше 6 місяців, який супроводжується розвитком жирової дистрофії гепатоцитів у поєднанні з гістіолімфоцитарною інфільтрацією печінкових часточок, гіперплазією перисинусоїдальних зірчастих клітин і фіброзом зі збереженням архітекtonіки печінки [59-60]. НАЖХП включає такі патології печінки як жирову дистрофію (неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) - накопичення нейтральних ліпідів в основному за рахунок триацилгліцеролів (ТГ) у печінці більше 5% її маси), жирову дистрофію із розвитком запального процесу та ушкодженням гепатоцитів — неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та фіброз (F1-F3 стадії) із можливістю переходу в цироз (фінальна стадія захворювання з наявністю вираженого фіброзу (F4), вузлів регенерації та змінами архітекtonіки печінки) і навіть в гепатоцелюлярну карциному [61-64]. Дана когорта захворювань печінки характеризується накопиченням нейтрального жиру більше ніж у 5% гепатоцитів, відсутністю регулярного споживання токсичних доз алкоголю (більше 40 г на день для чоловіків і більше 20 г на день для жінок) [65-66], ураження печінки вірусами гепатиту В, С, D або будь-яким іншим специфічним чинником, з формуванням запалення на тлі дифузного стеатозу гепатоцитів, розвитком фіброзу печінкової тканини із збереженням її анатомічної структури [60, 63, 67-69].

Поширеність НАЖХП, паралельно з діагнозом ожиріння та цукровим діабетом 2 типу (ЦД), охоплює величезні масштаби у всьому світі [70-73]. Прогнозується, що

НАЖХП стане провідною причиною кінцевої стадії захворювання печінки яка вимагатиме трансплантації до 2025 року [1,3-5]. Ці вражаючі дані, а також надлишок витрат пов'язаних із здоров'ям [10, 12], легко пояснюють, чому НАЖХП займає провідне місце серед проблем охорони здоров'я у всьому світі [11, 13, 15]. Нозологічне відокремлення НАЖХП стало наслідком істотного збільшення поширеності ожиріння, цукрового діабету та метаболічного синдрому (МС) [37-40].

Епідеміологічна характеристика НАСГ, як запальної форми НАЖХП, яскраво виражена серед населення економічно-розвинутих країн світу та володіє тенденцією до зростання і в Україні [6-8]. Поширеність НАСГ, згідно з даними різних літературних джерел, складає від 20% до 35%, що безумовно негативно впливає на якість життя хворих, сприяє прогресуванню розладів усіх видів обміну та розвитку печінково-клітинної недостатності [2, 15, 24-25, 45].

Статистично НАЖХП зустрічається у 60-95% пацієнтів з підвищеною масою тіла та переважно індексом маси тіла (ІМТ) $> 30 \text{ кг} / \text{м}^2$ [37, 39-43], але у пацієнтів з нормальною масою тіла також зафіксовані випадки НАСП [74-75]. На думку багатьох вчених, стеатоз формується під час процесу збільшення маси тіла незалежно від величини показника ІМТ [44, 61, 75, 76]. Перерозподіл вмісту ліпідів в тканинах та порушення метаболічних процесів може відбутися навіть при незначному збільшенні маси тіла, що, в свою чергу, призводить до підвищеного ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [77-78].

За даними дослідження NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey) поширеність НАСГ становить до 16 % випадків у пацієнтів із нормальною масою тіла та до 76 % — у хворих із ожирінням [79-80].

ВООЗ наголошує, що МС взагалі набув характеру пандемії: надлишкова маса тіла або ожиріння офіційно зареєстровані у 1,7 млрд. осіб, тобто приблизно у 30% жителів планети [81, 82]. У 2017 р. NCEP ATP (National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults – Adult Treatment Panel) визначила частоту МС серед чоловіків - 25,9%, серед жінок – 23,4%, а в 2018 р. – 32,2 та 28,5% відповідно [83]. На жаль, в Україні систематизованих даних про поширеність МС немає.

P. Almeda-Valdés (2009) [84], N. Rafiq (2009) [85] розглядають НАЖХП як печінковий прояв МС, тому що у 90% випадків НАЖХП виявляється один з компонентів МС, а у 33% – три або більше компонентів. Дослідження Н.М. Patton (2010) показало значення МС як прогностичного показника тяжкості НАЖХП, зокрема, центральний тип ожиріння та інсулінорезистентність (ІР) корелювали з гістологічною картиною при НАЖХП із найвищим ступенем щільності [86]. Незважаючи на вищезазначені дані, МС не завжди супроводжується НАЖХП, так само, як і НАЖХП не завжди супроводжується МС [87]. У рідкісних випадках у хворих спостерігається індекс маси тіла (ІМТ), який знаходиться в межах норми, а також нормальні показники активності ферментів печінки [43]. Однак, поширеність НАСГ і фіброзу печінки зростає зі збільшенням числа компонентів МС (ЦД, артеріальна гіпертензія (АГ), абдомінальний тип ожиріння, тощо) [44].

Прогресування ФП при НАЖХП відбувається досить повільно, але при цьому смертність від позапечінкової патології зростає в 50 разів порівняно зі смертністю пов'язаною з ураженням печінки [15]. Трансплантація печінки серед пацієнтів з НАЖХП в Північній Америці складає 1:420 [24-25]. Незважаючи на низький показник смертності від патології печінки, більше 1 мільярду хворих на НАЖХП мають 2 % ризик смертності пов'язаної із захворюванням печінки, що в кінцевому результаті призведе до 20000000 смертей [20-21].

Щодо поширеності НАСГ залежно від віку, статі та етнічної приналежності, відомо, що захворюваність на НАСГ спостерігається у всіх вікових групах, але в осіб старше 45 років, а також за наявності вісцерального ожиріння, частота даного виду патології зростає [14]. Є дані, що 60-75% хворих на НАСГ – жінки, що може бути зумовлено як гормональними змінами, так і ожирінням. Хоча В. Vascon et al. виявив переважання чоловіків хворих на НАСГ (58%) [89]. Базуючись на даних NHANES III, більшість досліджень показало, що НАЖХП частіше зустрічається все-таки у чоловіків [79]. Після того як пацієнтів розділили на групи залежно від маси тіла було встановлено, що хворі з нормальною масою тіла частіше жінки [90]. Також серед 668 пацієнтів з підтвердженим, шляхом проведення біопсії, НАСГ більшість були жінки у співвідношенні 2:1 [91]. На думку багатьох дослідників, у жінок ризик розвитку

НАЖХП низький в репродуктивний період завдяки естрогенній активності [92], але під час менопаузи захисний ефект втрачається і кількість жінок, які хворіють, прирівнюється до кількості чоловіків [93]. Також у чоловіків швидше розвивається фіброз порівняно з жінками в перименопаузальний період [90, 91]. Ці дані можна пояснити антифібротичною дією естрогенів [92]. Отримані результати підтвердили невизначеність впливу статі на перебіг НАСГ.

Дослідження в Італії та Японії встановили частоту жирової дистрофії печінки від 3 до 58 % [16,94]. В США поширеність НАСГ становить 3 - 4 % і невпинно прогресує [95]. Поширеність НАЖХП залежить від етнічних передумов, способу життя і різноманітних діагностичних критеріїв її оцінки. Розповсюдженість стеатозу печінки та НАСГ на Заході становить 10 – 24 % та 3 – 4 % відповідно, тоді як на Сході 9 – 32% [96]. Найменше зареєстрованих випадків в сільській місцевості, а найбільш уражені саме жителі великих міст, що, можливо, пов'язано зі зміною способу життя та зростанням МС серед міського населення [9]. Також в Індії виявлений так званий “азіатський парадокс”, коли НАЖХП / НАСГ спостерігалися в людей, які не страждали ожирінням. У 8 % населення діагностували НАЖХП, в більше 50 % хворих ІМТ був нижче 23 кг / м², низькі показники співвідношення обводу талії (ОТ) до обводу стегон (ОС) та рівень ІР [98].

Щодо етнічної приналежності, то НАСГ найбільш поширений на Близькому Сході та в Південній Америці, а найменше зареєстрованих випадків в Африці, що, на думку дослідників, пов'язано з генетичною детермінантою [99].

Дані більшості епідеміологічних досліджень свідчать, що 45% латиноамериканців хворіють на НАЖХП, яка прогресує до НАСГ, порівняно з 32 % європейців чи 20 % афроамериканців [95-99]. Також майже 30 % хворих на НАЖХП в США мали ознаки НАСГ і майже 20 % - вираженого фіброзу (F3-F4) [100], що підкреслює високий потенціал та необхідність пошуку високоефективних стратегій боротьби з даним захворюванням.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на даний час у світі поряд з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом утворює провідну групу хронічних захворювань, що охоплюють більше 30% серед

загального обсягу інших захворювань людини [26, 101]. ВООЗ характеризує ХОЗЛ як захворювання із високим рівнем соціального обтяження та прогнозує, що до 2030 року воно стане 4 провідною причиною смерті в світі [GOLD 2020] [28]. Дослідження PALATINO підтвердило, що розповсюдженість ХОЗЛ зростає з віком і є найбільшою у хворих старше 60 років [102]. Щодо гендерних розбіжностей, то частіше хворіють чоловіки ніж жінки, а також ризик зростає з тривалістю пачко-років [26]. Поширеність захворювання коливається в різних країнах від 7,8 до 19,7% [26-30]. Хоча програма BOLD показала, що відсоток хворих на ХОЗЛ, які ніколи не палили, складає 3-11 % [103].

Наявність супутніх захворювань, таких як ожиріння і / або ССЗ, МС, значною мірою сприяє рецидиву госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ, впливає на прогноз і частоту пізніх серцево-судинних ускладнень [104, 105]. Часте поєднання ХОЗЛ з супутніми захворюваннями є ключовим фактором прогнозування його наслідків [29, 32, 106]. В сучасній літературі, рекомендаціях Глобальної ініціативи з ХОЗЛ (GOLD) підкреслюється важливість комплексного підходу з ретельною оцінкою і лікуванням супутніх захворювань (GOLD 2020) [100].

Останнім часом на тлі зростання рівня захворюваності ХОЗЛ усе частіше увагу дослідників привертає патологія печінки. За літературними даними 2017 року, поширеність стеатозу, НАСГ і фіброзу печінки у хворих на ХОЗЛ становить 41%, 37% та 61%, що зумовлено зв'язком з супутніми метаболічними захворюваннями, такими як ожиріння, інсулінорезистентність, і системним запаленням [46-48, 106]. Деякі дослідження продемонстрували, що хворі на ХОЗЛ, або інші легеневі захворювання, більш схильні до розвитку НАЖХП [49-50]. Зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) на 15% незалежно пов'язано з підвищеним ризиком виникнення НАЖХП [46, 47, 107]. На противагу інші дослідники стверджують, що у хворих з НАЖХП спостерігається порушення легеневої функції та вища поширеність ХОЗЛ [108].

1.2. Клінічні особливості, діагностичні та класифікаційні критерії неалкогольної жирової хвороби печінки

Прийнято вважати, що НАЖХП поділяється на первинну (метаболічну) та вторинну форми (Moseley R.H., 2013) [6, 8, 10, 45, 96, 110]. Метаболічна форма пов'язана з ожирінням, ЦД типу 2 і гіперліпідемією - основними складовими МС [37, 39, 41, 44, 99]. Вторинна форма зумовлена різноманітністю етіологічних чинників, які включають хронічний вірусний гепатит С, медикаментозний гепатит, при вживанні глюкокортикостероїдних препаратів, естрогенвмісних, нестероїдних протизапальних, пероральних гіпоглікемізуючих препаратів, урикодепресантів, аміодарону, ніфедипіну, дилтіазему, вітаміну А та інших лікарських засобів [2, 26, 27, 111, 112]. НАЖХП також можуть спричиняти: швидке зниження маси тіла, синдром мальабсорбції, запальні захворювання кишечника, повне тривале парентеральне харчування, змішані порушення (синдром надлишкового бактеріального росту тонкої кишки, на тлі дивертикульозу тонкої кишки, ліподистрофія кінцівок, хвороба Вільяма – Крісчена, хвороба Коновалова - Вільсона), генетичні чинники [7, 9, 11, 25, 26, 27, 110, 111].

Як відомо, НАЖХП поділяється на неалкогольний стеатоз печінки, який є доброякісним процесом і виявляється у 90% пацієнтів, та неалкогольний стеатогепатит з важчим перебігом [110]. НАСГ – це постійно прогресуюча форма, що включає стеатоз, гепатоцелюлярну балонну дистрофію, лобулярне запалення і в більшості випадків фіброз, діагностується у 10-30% хворих на НАЖХП [17, 20, 24, 71, 112, 113]. Клітини Купфера продукують колаген 1-го типу і, як наслідок, заміщують гепатоцити рубцевою тканиною, що призводить до прогресування НАСГ в цироз приблизно у 20-30% хворих [21, 25, 89, 114]. Цироз вважається термінальною стадією, яка потребує трансплантації, і може перейти в гепатоцелюлярну карциному (2,6% хворих на рік) [16-21]. У 40 % хворих настає декомпенсація протягом перших 10 років після постановки діагнозу ЦП, зростає ризик смерті від серцево-судинних захворювань (15,5%) [22, 24-25, 59].

Існує кілька класифікацій НАЖХП за різноманітними показниками, що в свою чергу може давати різні результати і вносити неточність в наукові дослідження.

Класифікація за Matteoni (1999) базується на накопиченні ліпідів, запальному процесі, балонній дистрофії, наявності тілець Маллорі та фіброзі. НАЖХП поділялась на 4 типи: просту жирову дистрофію печінки, стеатогепатит, стеатонекроз і стеатонекроз з тільцями Маллорі чи фіброзом. Дана класифікація дозволяла оцінити високий ризик ЦП та смертності, але не брала до уваги розвиток НАЖХП у дітей [115].

Е.М. Brunt (2004) запропонувала класифікувати НАЖХП за морфологічними ознаками [116, 117, 118]. Залежно від вираженості стеатозу та стеатогепатиту виділяють ступені НАЖХП, від наявності фіброзу – стадії. НАСП оцінюється від 1 до 3 ступенів залежно від процентного співвідношення стеатозу гепатоцитів (1 - < 33%; 2 – 33-66%; 3 - > 66%). НАСГ аналогічно розділяється на 3 ступені гістологічної активності: легкий, помірно тяжкий та тяжкий. За поширеністю фіброзу виділяють 4 стадії НАСГ за Е.М. Brunt. Недоліком даної класифікації є те, що вона не охоплює всі аспекти НАЖХП та не оцінює розвиток жирової дистрофії печінки у дітей.

У 2005 році Комітет патології мережі клінічних досліджень НАСГ (NASH CRN) Національного інституту діабету, органів травлення та нирок (NIDDK) [119, 120] розробив систему гістологічної оцінки НАЖХП (NAS), яка містить 5 категорій зі шкалами. NAS враховує ступінь стеатозу (0-3 балів), лобулярне запалення (0-3 балів), гепатоцелюлярне пошкодження у вигляді балонної дистрофії (0-2 балів) та фіброз (0-4 балів). Встановлено, що $NAS \geq 5$ корелює з НАСГ, 0-2 бали – немає стеатогепатиту, 3-4 бали – НАСГ ймовірний. Також існує класифікація SAF - оцінка стеатозу, активності процесу та наявності фіброзу [121]. Активність визначається за наявністю часткового запалення і здуття живота та оцінюється 0-4 балів. При встановленні показів до проведення біопсії та прогнозуванні НАСГ використовують також клініко-біохімічні маркери: індекс маси тіла, вік, АсАТ / АлАТ, кількість альбумінів в сироватці крові, тромбоцитів, рівень глюкози, наявність ЦД, ступінь інсулінорезистентності, показники ліпідного профілю, гіпертонічна хвороба в анамнезі та інші [122-127]. Наприклад, шкала оцінки ВААТ від 0 до 4 балів [128] включає ІМТ, вік, рівень АлАТ та ТГ в сироватці крові. Хворі з показником 0-1 не мають септального фіброзу. Шкала NAIR, на противагу, використовує наявність гіпертонічної хвороби, АлАТ та ступінь ІР по шкалі від 0 до 3. На НАСГ вказує

показник ≥ 2 [129]. Зважаючи на вищевикладені дані, можна стверджувати, що існує багато різноманітних класифікацій та оціночних шкал НАЖХП та НАСГ, але лише окремі з них набули широкого використання в клінічній практиці.

НАЖХП у більшості хворих протікає безсимптомно, хоча деякі пацієнти можуть скаржитись на втомлюваність, диспепсію, тупий біль в правому підребер'ї, що не пов'язаний з прийомами їжі [45, 92, 96, 109, 130, 131]. Провідними є ознаки, що притаманні розвитку МС: вісцеральне ожиріння, інсулінорезистентність, порушення ліпідного обміну та підвищення артеріального тиску [40, 42, 44, 132]. У 55-78% фізикально виявляється гепатоспленомегалія [133, 134].

Близько у 20% хворих спостерігаються підвищені печінкові проби. Рівні аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) можуть бути в межах норми або підвищені в 1,5 – 2 рази, співвідношення АсАТ / АлАТ < 1 [113, 135-137]. В дослідженні Marchesini [138] обстежено 799 хворих з ожирінням, показники АлАТ та АсАТ підвищувались у прямій кореляційній залежності зі ступенем ожиріння і були вище норми у 21% пацієнтів, що свідчить про суттєву роль МС у розвитку НАЖХП. Рівні лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтрансферази (ГГТ) варіюють незалежно від ІМТ, можуть бути підвищеними не більше ніж у 2 рази десь у 30% хворих [139-144]. Stranges et al [145] також дійшли до висновку, що ІМТ не можна вважати надійним показником, а окружність живота краще корелює з рівнями АЛТ та ГГТ навіть при невстановленому діагнозі жирової інфільтрації печінки. У 1/5 хворих спостерігають підвищення прямого білірубіну приблизно в 1,5 - 2 рази [113, 136, 141, 146].

Майже у всіх пацієнтів з НАСГ відмічають зниження рівня адипонектину та підвищений рівень лептину [147]. У дослідженні Shimada et al [148] стверджують, що оцінка рівня адипонектину та колагену IV типу в сироватці крові, визначення ступеня інсулінорезистентності можуть передбачити початок розвитку НАСГ у 90% випадків. Також варто взяти до уваги інші метаболічні маркери: підвищення проатерогенної фракції ліпопротеїнів, гіперурикемія (у 20% хворих), мікроальбумінурія, підвищений рівень феритину в сироватці крові (в 1,5 раза вище норми), гіперглікемія, гіперінсулінемія, підвищений рівень С-пептиду натще [149-152].

Є дані, що С-реактивний білок, фібриноген та інгібітор-1 активатор плазміногену незначно підвищені у людей з надлишковою вагою без ознак жирової інфільтрації печінки та найвищі у хворих зі стеатозом, підтверженим шляхом проведення біопсії, порівняно з людьми з нормальною масою тіла [153-155].

При НАЖХП також спостерігаються зміни в кишковому мікробіомі [156-158]. В літературі є інформація щодо підвищення рівня *Clostridium coccoides* в фекаліях і зниження *Bacteroidetes* у хворих на НАСГ порівняно з пацієнтами з простим стеатозом і з практично здоровими людьми [159-161].

Можна підсумувати, що постановка діагнозу НАЖХП досить складна. Рутинні методи діагностики, що використовуються сьогодні (серологічні, візуалізаційні), не дають можливості точно віддиференціювати стеатоз від НАСГ. Хоча біопсія печінки і вважається «золотим стандартом» діагностики НАЖХП [51, 118, 162], тому що справді дозволяє відрізнити НАСП від НАСГ, все ж її не рекомендується застосовувати в щоденній практиці через великий ризик кровотеч та ускладнень. Саме тому малоінвазивні методики набули популярності.

Для діагностики стеатозу печінки використовують тест NLFS (NAFLD Liver Fat Score), який базується на наявності МС, ЦД 2 типу, рівні інсуліну в сироватці крові натще та співвідношенні АсАТ / АлАТ [70, 164]. У дослідженні, що включало 470 пацієнтів, специфічність та чутливість прогнозу НАЖХП становила 95 %. Доведеною діагностичною ефективністю володіє також індекс стеатозу печінки (Hepatic steatosis index – HSI), який включає співвідношення АсАТ / АлАТ, ІМТ, ЦД та стать. HSI > 36,0 свідчить про стеатоз, чутливість методу - 93,1%, специфічність - 92,4% (AUROC 0,812) [165, 166]. Ще однією інтегральною оцінкою стеатозу є Fatty liver index (FLI), для розрахунку якого потрібні показники ІМТ, окружності талії, рівень ГГТ та ТГ в сироватці крові. Тест показав досить високі результати виявлення НАЖХП незважаючи на підтвердження сонографічно, а не шляхом проведення гістологічного дослідження [167]. Для встановлення НАСП у хворих з вірусним гепатитом С користуються Visceral Adiposity index (VAI) та Triglycerole and Glucose index (TyG) [168, 169]. Незважаючи на те, що дані методики є досить малоінвазивними та володіють властивостями якісного виявлення стеатозу в печінці, що підтверджено

гістологічно, жодна з них не може кількісно підрахувати накопичення жиру в гепатоцитах, і не підходить для оцінки відповіді на запропоновану терапію.

Існують також більш специфічні, але на думку багатьох дослідників, надто комерційні панелі для прогнозування розвитку стеатозу. Наприклад, Steatotest базується на 7 показниках: загальний холестерол, триацилгліцероли, загальний білірубін, α -2-макроглобулін, гаптоглобін, аполіпопротеїн 1А та ГГТ, для розрахунку також має значення вік, зріст та стать [170-172]. Він дозволяє встановити не лише ступені стеатозу печінки, а й отримати точну кількісну його оцінку незалежно від локалізації. Також розроблено низку індексів спрямованих на визначення фіброзу печінкової тканини. Найбільш поширеними є FibroTest та FibroMax [170-174]. Перший визначає наявність фіброзу, його ступінь, наступний складається з 5 малоінвазивних тестів, які дозволяють встановити ступінь стеатозу, наявність стеатогепатиту неалкогольного чи алкогольного генезу та активність процесу. У пацієнтів з синдромом холестазу діагностична цінність даних біомаркерів знижується [174, 175].

Незважаючи на таке різноманіття малоінвазивних інтегральних методик, інструментальна діагностика НАЖХП залишається на першому місці. Провідними є ультразвукове дослідження (УЗД), еластографія, еходенситометрія, комп'ютерна (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Найменш економічно затратним і найдоступнішим методом діагностики НАЖХП залишається сонографічне дослідження. Чутливість становить 89%, специфічність 93% [176-178]. Існує наукова думка, що УЗД може діагностувати стеатоз у випадку $\geq 33\%$ накопичення жиру в гепатоцитах, щодо меншого відсотку ураження точність даного методу суттєво знижується [179, 180]. Недоліком є також низька ефективність дослідження в пацієнтів з ожирінням III ступеня через технічні характеристики [176, 181]. Більш сучасним методом є еходенситометрія, яка дає можливість кількісно оцінити зміни ехогенності печінки. Даний метод дозволяє проаналізувати структуру печінкової тканини завдяки обчисленню відповідних індексів. Найбільш інформативними є коефіцієнт затухання і гепаторенальний індекс (ГРІ) [182-188]. Чутливість та специфічність даного методу становить більше 90% і є

надзвичайно цінною для діагностики неалкогольного стеатогепатиту. Коефіцієнт затухання базується на основі згасання сонографічного сигналу внаслідок накопичення жиру в печінці. ГРІ – це показник підвищеної ехогенності печінки порівняно з кірковою речовиною правої нирки. Хіа М. Ф. та співавтори (2019) в своєму дослідженні показали тісний кореляційний зв'язок між ГРІ та фракцією ліпідів, накопичених в печінці, підтверджений шляхом проведення МРТ та біопсії печінки, навіть при мінімальному стеатозі до 99,2%; та 99,6%). Більш того, значення ГРІ не залежить від наявності ожиріння, запалення чи фіброзу [183, 185, 187]. Єдиними обмеженнями цього методу є хронічні захворювання нирок чи їх аномалії [182-188].

За даними різних авторів, чутливість КТ становить 33 - 93%, специфічність 94-99% [189, 190]. Інформативність дослідження підвищується із введенням контрасту [191]. Даний метод дозволяє оцінити не лише топографію органу, площу ураження, а й проаналізувати його структуру та щільність печінкової тканини [192-195]. Порівняно з КТ, МРТ при виявленні стеатозу помірного і важкого ступеня володіє чутливістю 80% та специфічністю 95 %, при легкому стеатозі ці показники зростають до 85 % і 100% [196-198]. Даний метод дозволяє визначити накопичення ліпідів в печінці до 3%. Незважаючи на такі вражаючі дані, МРТ не проводиться в рутинній практиці через високу вартість та довготривалість дослідження [199-200]. Раніше вважалося, ніби при наявності фіброзу F3-F4 точність методу знижується, що пов'язано з накопиченням великої кількості заліза [201]. На даний час існує багатопараметрична методика магнітного резонансу (LiverMultiScan, Perspectum Diagnostics, Оксфорд, Великобританія), яка може встановити фіброз і запальний процес, кількісно визначати рівень накопиченого заліза та ліпідів в печінці [202-204]. Найбільш перспективним методом візуалізації НАЖХП є МРТ з визначенням протонної щільності ліпідної фракції печінки (PTFF, proton density fat-fraction), який здатен кількісно відобразити співвідношення ліпідів і води в паренхімі печінки [205-207].

В клінічній практиці успішно застосовуються методи визначення жорсткості тканини печінки (еластографія). Дослідження є чудовою альтернативою біопсії печінки, дозволяє діагностувати та віддиференціювати неалкогольний стеатоз від

стеатогепатиту, фіброз від цирозу [208-209]. Транзиторна еластографія (ТЕ) виконується на апараті Fibroscan (EchoSens, Франція), який вимірює швидкість поперечних хвиль зсуву шляхом поширення сонографічних сигналів через паренхіму печінки. Жорсткість тканин пов'язана зі стадією фіброзу (шкала METAVIR), тобто, чим жорсткіша паренхіма печінки, тим швидше поширюється поперечна хвиля зсуву [210, 211]. Сумарне значення AUROC з використанням М та XL датчиків становить 0,88 та 0,85. Зсувнохвильова еластографія є більш удосконаленою методикою ТЕ, вона проводиться разом із звичайним УЗД В-методом в режимі реального часу, що дозволяє більш локально та кількісно оцінити кожний сегмент печінки, а також чіткіше встановити стадію фіброзу [212-214]. Перевагою зазначених інструментальних методів є економічна доступність, неінвазивність, короткотривалість. Але дані дослідження не можуть встановити причину захворювання, проаналізувати ступінь стеатозу та активність запального процесу [215]. Для верифікації НАСГ і ФП необхідно виконати біопсію печінки з гістологією, яка є інвазивним методом дослідження з можливістю розвитку багаточисельних ускладнень, таких як травмування сусіднього органу, кровотечі та ін. [51, 53, 118]. При нерівномірному ураженні печінки часто можливі похибки у взятті біоптатів та їх оцінці, низький кваліфікаційний рівень дослідника, що може призвести до неправильно встановленого діагнозу. Можна підсумувати, що низька доступність біопсії печінки зумовлює необхідність нових неінвазивних методів діагностики НАЖХП [52, 54, 163]. Науковий напрямок спрямований на пошук біомаркерів та генетичних детермінантів.

1.3. Відомі патогенетичні ланки взаємообтяження та фактори ризику неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень

1.3.1. Метаболічні передумови коморбідності

Проблема поєданого перебігу НАСГ на фоні ожиріння та ХОЗЛ полягає в їх значному поширенні та зростанні частоти даного виду коморбідності (24-30%) [46, 48, 50, 105, 106]. Під час проведення патогістологічного дослідження у хворих на ЦД

типу 2 і ожиріння, шляхом забору автопсійного матеріалу, НАСГ був виявлений у 38,5–56%, а ЦП у 9–10% випадків [37, 39, 74, 136, 216]. У розвитку НАСГ провідну роль займають складові метаболічного синдрому, ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), порушення ліпідного обміну, ініціація оксидативного (ОС) та нітрозитивного стресу (НС), як наслідок дисбаланс оксидантно-антиоксидантної системи, стеатоз гепатоцитів, асептичний запальний процес, активація апоптозу та некрозу клітин печінки з включенням системи фібробластів, індукцією фіброзувальних реакцій і наростанням фіброзу печінки [1, 2, 6, 8, 11, 45, 69, 85, 89, 131, 133, 146, 150].

Патогенетичні ланки взаємозв'язку порушення функції легень і розвитку НАСГ залишаються невідомими, існує кілька рандомізованих досліджень, метааналізів та обмаль наукових думок, що і привертає нашу увагу до цієї коморбідної патології [46, 48, 50, 105, 107].

Враховуючи зв'язок з широким спектром серцево-судинних, ниркових, ендокринних та інших проявів, НАЖХП, безумовно, являється системним розладом [38, 43, 50, 111, 136, 156, 159]. Неочікувано кілька досліджень повідомили про зв'язок НАЖХП та легеневої дисфункції включаючи ХОЗЛ [46, 47, 50, 105, 107]. Чи випадкова ця коморбідність? Висновок про те, що печінка та легені демонструють великий спектр схожості як у фізіологічному так і в патологічному станах підсилює вірогідність невідповідного зв'язку між НАЖХП та ХОЗЛ. Як легені, так і печінка є добре васкуляризованими органами з подвійним кровопостачанням, які беруть участь в обробці антигенів і є головними регуляторами енергетичного гомеостазу. Виходячи з їх високої поширеності та небезпечних наслідків, ХОЗЛ і НАЖХП вимагають високих медичних й економічних затрат. Вони все частіше визнаються як мультисистемні захворювання з високим рівнем коморбідності, переважно локалізовані в метаболічній, серцево-судинній та неопластичній областях. Обидва ХОЗЛ і НАЖХП - це складні неінфекційні хвороби, які визначаються факторами навколишнього середовища та генетичною схильністю. Принципи їх лікування включають зміни способу життя (припинення куріння, діету і фізичну активність) як перший крок до досягнення мети [50, 104, 106].

Останні дослідження функції зовнішнього дихання, а саме показники ФЖЄЛ та ОФВ1 виявилися патогенетично пов'язані з розвитком ЦД, серцево-судинних захворювань, різноманітними запальними процесами та МС [107, 108, 217-220]. Як відомо, НАЖХП вважається печінковим проявом метаболічного синдрому та асоціюється з розвитком метаболічних зрушень, включаючи гіперліпідемію, ожиріння і ЦД 2 типу [40, 41, 74, 109, 136, 138]. Таким чином, зниження функції зовнішнього дихання може бути пов'язано з підвищеним ризиком НАЖХП [221-222].

К. Маркіс зі співавторами в своєму дослідженні показали наявність одного й більше компонентів МС майже у 50% пацієнтів з ХОЗЛ порівняно з 21% в контрольній групі без ХОЗЛ, а поширеність ожиріння була приблизно в 2 рази вище [223].

Під час проведення дослідження в межах скринінгового обстеження серед корейських чоловіків було встановлено, що у суб'єктів з НАЖХП показники ФЖЄЛ та ОФВ1 виявилися значно нижчими ніж у хворих на ХОЗЛ без ураження печінки. Спостерігався взаємозв'язок між зниженням функції зовнішнього дихання і ступенем стетозу [49, 224]. Після правок щодо віку, індексу маси тіла, наявності артеріальної гіпертензії, рівня глікемії натще, загального холестеролу, триацилгліцеролів та холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, наявності ЦД і куріння, ФЖЄЛ та ОФВ1 були обернено пов'язані з наявністю НАЖХП. Встановлено, що НАЖХП незалежно пов'язана зі зниженою функцією легень, а її важкість зворотною корелює з функціональною здатністю легень [225]. Viglino D. та співавтори (2017) у виданні Європейського Респіраторного Журналу опублікували результати проспективного когортного дослідження, яке включало 111 хворих з легкою та важкою стадіями ХОЗЛ (Гренобль, Франція). У 41,4% пацієнтів виявили помірний стеатоз (за оцінкою SteatoTest $\geq 0,57$), в 36,9% - НАСГ (NashTest $> 0,25$) та 61,3% пацієнтів мали фіброз печінки $\geq F0-F1$ (FibroTest $\geq 0,22$). Отримані результати свідчать про поширення прогресуючих форм НАЖХП серед хворих на ХОЗЛ та можуть сприяти супутнім кардіометаболічним захворюванням [50. 104. 106]. Однак великомасштабних рандомізованих досліджень про зв'язок між зниженням функції легень та НАСГ обмаль. Залишається невідомою патогенетична ланка даного коморбідного

взаємозв'язку. Хоча можна стверджувати, що вагомий внесок відіграє синдром інсулінорезистентності, як при НАЖХП [39, 42, 61, 87, 226, 227] так і при ХОЗЛ [34, 36, 105, 228].

Стеатоз гепатоцитів має відношення до інсулінорезистентності також і в скелетній мускулатурі [17, 24, 71, 89, 229], що призводить до зниження використання глюкози, спричинює патологічний ліпідний обмін, внаслідок чого порушується продукція мітохондріальної АТФ та знижується сила скорочень посмугованих м'язів [230, 231].

Широко розповсюдженою є теорія про те, що стеатоз пов'язаний з підвищеною продукцією інсуліну β -клітинами підшлункової залози (ПЗ) як компенсаторна реакція на ІР. Деякі дослідження показали протилежні результати у людей похилого віку з НАЖХП спостерігалась гіпоінсулінемія, яка пояснювалась ліпотоксичним впливом на ПЗ, що зменшувало компенсаторну секрецію інсуліну та знижувало індекс функціональної активності клітин підшлункової залози (НОМА β) [232, 233]. До цього часу залишається суперечливим питання чи накопичення жиру в печінці є наслідком чи причиною ІР [6, 8, 70, 89, 115, 234-236].

Вже доведений той факт, що ХОЗЛ на тлі МС зумовлює підвищення кардіоваскулярного ризику [33, 34, 50, 237]. В основі цієї коморбідності лежить дисліпідемія і синдром ІР, які спричинюють ендотеліальну дисфункцію [239, 240], порушення реологічних властивостей крові, що підсилює хронічну гіпоксію, синдром дихальної недостатності та підвищує тиск в малому колі кровообігу, і, як наслідок, призводить до ішемічних ускладнень серця та мозку [241, 242]. Щодо ролі НАСГ у хворих на ХОЗЛ існує низка новітніх і не менш вражаючих досліджень.

Elliot J.G. та співавтори вперше кількісно оцінили накопичення ліпідів в дихальних шляхах у пацієнтів з бронхообструктивним синдромом. Вони встановили позитивний кореляційний зв'язок між площею вісцеральної жирової тканини, ІМТ з товщиною стінки бронхіального дерева та запаленням. Отже, накопичення ліпідів в легенях у хворих на ожиріння сприяє ремоделюванню бронхів і виникненню обмеження повітряного потоку [243]. Ще одна група дослідників виявила, що

загальна жирова маса пов'язана з більш високим ОФВ1, ФЖЄЛ та нижчим коефіцієнтом ОФВ1 / ФЖЄЛ [49, 244, 245].

Відомо, що абдомінальне ожиріння є сильним предиктором зниженої функції легень [31, 33, 246]. Нові дані свідчать про те, що надлишкова маса тіла пов'язана з поширеністю і серйозністю COVID-19. Фактично недавнє дослідження за участю 4103 пацієнтів із діагнозом COVID-19 в академічній лікарні в США довело, що ІМТ > 40 кг / м² був одним з найсильніших прогностичних факторів для госпіталізації [247]. Існують також наукові гіпотези про взаємозв'язок ожиріння, забруднення повітря і запального процесу в легенях [32, 248-250]. Деякі дослідження підкреслили, що збільшення вісцерального жиру тісно пов'язане з дисфункцією легень викликану забрудненням повітря [251, 252], що цілком зрозуміло, спираючись на дані, що надлишок ліпідів і пошкодження легеневої тканини, котрі спричинені важкою екологічною ситуацією, були пов'язані зі збільшенням місцевого та системного запалення [106, 228, 253]. Отже, згубні наслідки збільшення вісцерального жиру для легень можуть бути опосередковані не тільки анатомічним обтяженням надлишкової жирової тканини, але також системним запаленням низького ступеня, зазвичай пов'язаного з ожирінням [33, 107, 254].

Легені не лише можуть служити аномальним місцем накопичення адипоцитів, а й брати участь в патологічному обміні ліпідів. Окремі дослідження вказують на зв'язок ТГ, ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), співвідношення ХС ЛПНЩ / ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та загального холестеролу (ЗХС) / ХС ЛПВЩ з підвищеним опором дихальних шляхів при ХОЗЛ [255-258]. Однак достеменно не відомо, за рахунок яких факторів відбувається дана взаємодія.

Вивільнення неемульгованих жирних кислот (ЖК) в кров при ХОЗЛ дозволяє припустити зростання ризику розвитку метаболічних порушень і, ймовірно, НАЖХП у цих хворих [48, 50, 105, 258]. Можливо існують спільні патогенетичні механізми між циркулюючими ліпідними сполуками та структурними компонентами легень, а на ремоделювання бронхів впливає також внутрішньоклітинне накопичення емульгованих чи окислених ліпідних метаболітів. Підтвердженнь цієї гіпотези поки не існує.

Зважаючи на те, що виявлені науковцями структурні зміни легень переважають на периферії бронхіального дерева, ОФВ1 не може слугувати маркером оцінки дихальних порушень, адже він недостатньо чутливий в даному випадку [243]. Ліпідний дистрес-синдром змінює структуру периферичних дихальних шляхів, що призводить до порушення легеневої функції інтенсивніше в периферичних та дрібних бронхах і не може бути підтверджено шляхом проведення комп'ютерної спірометрії [259-261], тому необхідні нові методи діагностики даного синергізму.

Популярності набуває нова галузь досліджень “ліпідоміка”- це аналітичний метод, який багатопараметрично вимірює ліпідні компоненти в клітинах та тканинах. Liu S та співавтори (2020) провели глобальний ліпідомний аналіз хворих на ХОЗЛ залежно від стадії захворювання та звички палити. Фракційне дослідження ліпідів показало підвищений рівень сфінгомієліну в легенях в обох групах, але значно інтенсивніше у курців, що, ймовірно, свідчить про вплив тютюну на апоптоз клітин легень та судин за рахунок продукції керамідів альвеолярними макрофагами. Також вони виявили високий рівень ЗХС та ХС ЛПВЩ у хворих на ХОЗЛ, що також може бути пов'язано з негативними наслідками впливу паління на регуляцію ліпідного гомеостазу. Висока гідрофобність ефіру холестеролу призводить до того, що етерифікований холестерол переміщається з поверхні в центр дискоїдного ліпопротеїну високої щільності та надає йому сферичної форми. Це перетворення призводить до підвищення здатності крові переносити ХС ЛПВЩ. Рівень ХС ЛПВЩ корелював зі ступенем важкості ХОЗЛ [262-265].

Кореляція між концентрацією ХС ЛПВЩ та ХОЗЛ не надто переконлива. Клінічні дослідження за участю чоловіків з більш ніж 10-річним стажом куріння показали, що у курців були нижчі фракції ХС ЛПВЩ 2 і 3 в плазмі крові [266-268]. Ще 1 метааналіз отримав результати підвищеного рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ та нижчі концентрації ХС ЛПВЩ в сироватці крові [269]. Для порівняння, Reed M.D. і співавтори отримали високий рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів з ХОЗЛ [270]. Результати досить суперечливі, що відкриває нові можливості досліджень в даному напрямку.

На думку Liu D. та невеликої когорти дослідників, ХОЗЛ пов'язаний з підвищенням концентрації ХС ЛПВЩ через активацію

лецитинхолестеринацилтрансферази (ЛХАТ) (ключовий фермент для виробництва складних ефірів холестеролу в плазмі, який впливає на утворення і дозрівання ХС-ЛПВЩ) [262]. Отже, зниження співвідношення фосфатидилхолін / ефіри холестеролу у пацієнтів з ХОЗЛ, можливо, пов'язано з посиленням функції ЛХАТ, що призводить до підвищення рівня ХС-ЛПВЩ.

Також існує думка, що кореляційна залежність підвищеного рівня ХС ЛПВЩ та ступеня важкості ХОЗЛ зумовлена прийомом глюкокортикостероїдних препаратів [270]. Burkart К.М. та колеги досліджували взаємозв'язок гену аполіпопротеїну М (складова ХС ЛПВЩ) та розвиток емфіземи у хворих на ХОЗЛ. Вони заявляють, що підвищені рівні ХС ЛПВЩ пов'язані з більш низьким співвідношенням ОФВ1 / ФЖЕЛ і більш високим відсотком емфіземи [273]. Ці дані, ймовірно, відкривають нову патогенетичну ланку розвитку емфізематозних змін у хворих на ХОЗЛ. ХС ЛПВЩ пригнічують стимульовану фактором некрозу пухлин α (ФНП α) активність сфінгозинкінази в ендотеліоцитах [274], тим самим збільшуючи рівень кераміду і знижуючи клітинні рівні сфінгозин-1-фосфату (S1P) [275]. Церамід, молекула другого месенджера, модулює апоптоз ендотеліальних клітин і бере участь в патогенезі емфіземи [276]. Також ХС ЛПВЩ-асоційований аполіпопротеїн М є плазмовим переносником для сфінгозин-1-фосфату до S1P 1 рецептора клітин ендотелію [277], що володіють ендотелій-захисною активністю [278]. S1P відіграє ґрунтовну роль в підтримці цілісності ендотеліального бар'єру легень [279]. ХС ЛПВЩ може зв'язуватись з α 1-антитрипсином та пригнічувати деструкцію позаклітинного матриксу та апоптоз в гладких м'язах судин [280].

У когортному дослідженні ECLIPSE проаналізували щільність паренхіми печінки 1554 хворим на ХОЗЛ та 387 ПЗО методом КТ грудної клітки на рівні T12-L1. Низька щільність печінки виявилася предиктором серцево-судинних подій, особливо гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), у пацієнтів з ХОЗЛ [106]. Незважаючи на те, що заключного висновку про наслідки НАСГ у хворих на ХОЗЛ немає, дана коморбідність безумовно актуальна, враховуючи дисбаланс метаболічного гомеостазу, інсулінорезистентність, накопичення ектопічного жиру та аномалії ліпідних молекул.

Вісцеральне ожиріння – ключовий фактор ризику НАСГ [281-283]. Аномальне відкладання адипоцитів може відбуватись не лише в печінці, легенях, а й в серці, кишечнику та підшлунковій залозі [284-286]. Накопичення ектопічного жиру, включаючи вісцеральне ожиріння та стеатоз гепатоцитів, призводить до дисфункції жирової тканини з порушенням вироблення адипокінів [287, 288]. З часу визнання жирової тканини активним ендокринним органом сформувалась адипокінова теорія, згідно з якою саме синтез сигнальних сполук ліпоцитами відіграє основну роль у формуванні метаболічного синдрому [289, 290]. Відомо, що такі біологічно активні молекули як лептин, адипонектин, васпін, фактор некрозу пухлин- α , резистин, вісфатин, інгібітор активатора плазміногену-1 (ІАП-1), ретинол-зв'язуючий протеїн-4 (РЗП-4), апелін, оментин, інтерлейкін-6 (ІЛ-6) продукуються адипоцитами [291, 292]. Також жирова тканина бере участь у синтезі статевих гормонів (естрогени синтезуються з наднирникових андрогенів під впливом ароматази адипоцитів) [293, 294]. Адипокіни, володіючи паракринними, аутокринними та ендокринними властивостями, впливають на ліпідний та вуглеводний обмін, запальний процес (що відіграє ключову роль при ХОЗЛ), гемореологічний гомеостаз, імунну відповідь, ангіогенез, систему фібробластів та неопластичні процеси [295-298]. Синтезуючи прозапальні цитокіни: ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-1Е, ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-15, ІЛ-7 та певною мірою пригнічуючи синтез протизапальних - ІЛ-4, ІЛ-10, трансформуючого фактору росту-Е1 та антагоніста рецептора ІЛ-1, адипокіни не лише беруть участь в системній запальній відповіді, а й поглиблюють синдром ІР [296]. Як наслідок, в кров'яному руслі циркулює велика кількість ВЖК, які накопичуються в печінці, де індукується ліпогенез *de novo*, що призводить до перевантаження паренхіми триацилгліцеролами та дисфункції мітохондрій, активації активних форм кисню (АФК), ініціації перетворення стеатозу в стеатогепатит і фіброз [299-300].

Адипонектин – це гормон, що виробляється адипоцитами та володіє плейотропними метаболічними ефектами. У печінці він підвищує чутливість рецепторів до інсуліну, що відбувається в результаті активації аденозинмонофосфаткінази (АМФК), яка індукує окислення ВЖК, пригнічення глюконеогенезу в печінці шляхом блокування глікозо-6-фосфатази та

фосфоенолпіруваткокарбоксилази [301]. Адипонектин володіє також кардіопротекторними властивостями завдяки антиатерогенній дії, збільшує вироблення оксиду азоту ендотеліоцитами та стимулює ангиогенез, є недостатньо вивчені дані про антисклеротичні властивості [302]. Гіпоадипонектинемія потенціює зростання вмісту ФНП- α , ІАП-1, ІЛ-6, що ініціює окремі ланки розвитку МС і вважається додатковим маркером ІР. Також адипонектин є потужним протизапальним фактором за рахунок впливу на γ -рецептори-активаторів проліферації пероксисом (PPAR- γ), які вважаються одними з основних модуляторів запалення та імунного захисту [303]. Є дані про від'ємний кореляційний зв'язок адипонектину з маркерами оксидативного стресу та запалення, що підтверджують захисний ефект гормону щодо порушень пов'язаних з МС [304]. У високих концентраціях адипонектин пригнічує активацію прозапальних цитокінів, насамперед ФНП- α . Показник співвідношення адипонектин / лептин краще корелює з ІР, зменшується зі збільшенням метаболічних факторів ризику та вважається прогностичним маркером розвитку МС та НАЖХП [305, 306]. Існує дуже мало даних про зв'язок адипонектину та ХОЗЛ, але в окремих дослідженнях у хворих на ХОЗЛ з емфіземою він був підвищеним, а у тих, що палять, зниженим [307]. Патогенетичні механізми, які б пояснювали, чому експресія цього адипокіну знижується під впливом тютюнового диму і підвищується у хворих на ХОЗЛ, які не палять, невідома.

Лептин є антиподом адипонектину, він продукується адипоцитами пропорційно жировим відкладенням, бере участь в регуляції ефекту насичення, нейроендокринних процесах, репродукції, ангиогенезі та регуляції симпатoadреналової системи [295-297]. У людей з ожирінням його кількість зростає, що з часом призводить до лептинорезистентності [298]. Лептин знижує рівень PPAR- γ , потенціює запалення впливаючи на клітини Купфера, ініціює фіброгенез. Він не лише може запускати фібротичні процеси в печінці, а й відомі дані про підвищення його рівня в бронхоальвеолярному лаважі у хворих з ідіопатичним фіброзом легень і гострим респіраторним дистрес-синдромом [304]. Також доведено, що зростання лептину у хворих на ХОЗЛ залежить від ступеня білково-енергетичної недостатності [308]. Найвища концентрація адипокіну спостерігалась у хворих на ХОЗЛ та

ожиріння [309], на 55,5% перевищуючи показники у хворих з ожирінням без порушення функції зовнішнього дихання, та у 9,3 раза вище у порівнянні з практично здоровими особами (ПЗО) з нормальною масою тіла. Лептин корелює не лише з ІМТ у хворих на ХОЗЛ, а й з відсотком жирових відкладень [311].

Надлишок жирової маси призводить до підвищення прозапального цитокіну ФНП- α , який потенціює розвиток синдрому ІР, корелює з його важкістю. При ожирінні адипоцит інфільтрується імунними клітинами та ремодельується. Вивільнення прозапальних цитокінів активує ліполіз та індукує ІР, що призводить до розвитку МС. ФНП- α знижує активність тирозинкінази рецепторів інсуліну та потенціює реакції фосфорилування їх субстрату – серину (IRS1), інгібує вивільнення внутрішньоклітинних переносників глюкози (GLUT4) в жировій та м'язовій тканинах [312]. Існує багато досліджень впливу гормонів жирової тканини змодельованих на тваринах [295-298], але зовсім мало інформації щодо ефектів лептину та адипонектину на людях [304, 305, 307], особливо цікава їхня роль у коморбідному перебігу НАСГ і ХОЗЛ.

1.3.2. Оксидативний стрес та його роль у розвитку запального процесу при даних поєднаних захворюваннях

За сучасними гіпотезами, щодо патогенетичних ланок перетворення стеатозу печінки в неалкогольний стеатогепатит необхідне не тільки ожиріння печінки («перший поштовх»), а й конкретні екзогенні передумови, які ініціюють запуск реакцій пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Як наслідок, на фоні виникнення оксидативного стресу вивільняються прозапальні цитокіни, зокрема ФНП- α , ІЛ-2, ІЛ-6 та ін. («наступні поштовхи»). Отже, СП трансформується в НАСГ лише за умов участі додаткового осередку ОС, що потенціює ліпопероксидацію біологічних мембран гепатоцитів, інактивує клітинний захист, провокує розвиток фібротичних змін та вторинного запального процесу в паренхімі печінки [7, 8, 39, 45, 54, 65, 71, 292].

Оксидативний стрес внаслідок накопичення в крові й тканинах продуктів ПОЛ, пригнічення функціональної активності системи антиоксидантного захисту та імунодефіцитні стани, що супроводжують хронічні запалення дихальної системи як

неспецифічного [46-48, 221, 223], так і туберкульозного генезу [107, 220], можливо, відіграють роль «другого поштовху» під час трансформації СП у НАСГ та зумовлюють його невинне прогресування. Системне запалення може також опосередковано впливати на зниження функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ та виникнення НАСГ [20, 49, 222, 224, 237]. Такі чинники як куріння, а також забруднення навколишнього середовища, різноманітні хімічні речовини, урбанізація поглиблюють зниження легеневої функції [248, 250], активуючи викид прозапальних цитокінів. Біологічно активні речовини проникають в кров і потенціюють системне запалення. Підвищений рівень С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові (стимулюється ІЛ-6) у когорті досліджень був кореляційно зв'язаний із гіпофункцією легеневої тканини незалежно від фактору куріння [154, 155]. Отже, пацієнти з підвищеним ризиком розвитку легеневої дисфункції можуть піддаватися негативному впливу факторів зовнішнього середовища, що індукує субклінічний запальний процес, який разом гіпоадипонектинемією, ймовірно, відіграють роль в виникненні НАЖХП [301, 302, 307]. Отримані результати підтверджують гіпотезу, що запальний процес в легенях може бути маркером підвищення ризику розвитку НАСГ.

З'явилися нові дані, які підтверджують теорію багатофакторності розвитку та прогресування НАЖХП і НАСГ. ІР та ліпотоксичність в органах-мішенях: печінка, кардіоміоцити та скелетна мускулатура розвиваються внаслідок пригнічення компенсаторних механізмів, які спрямовані проти негативних ефектів ВЖК [76, 78, 82, 148]. Запускаються каскадні реакції ПОЛ, вивільнення активних форм кисню (АФК), що ініціює оксидативний стрес, спричинює аутофагію і мітохондріальну дисфункцію [131, 152, 156, 313]. У печінці індукуються процеси некрозу та апоптозу гепатоцитів, імуноопосередковані гепатоцелюлярні пошкодження, активуються зірчасті клітини та фіброгенез, що в кінцевому етапі призводить до надлишкових відкладень компонентів позаклітинного матриксу та фіброзу гепатоцитів [23, 91, 176]. Одним із патогенетичних механізмів, що зумовлює прогресування СП до НАСГ, ймовірно є мітохондріальна дисфункція [314]. Відмічено, що мітохондрії у хворих на СП зберігають свою морфологічну структуру, в той час як при НАСГ вони набряклі

та округлі, втрачають кристи, з'являється багатошаровість мембран. Ці зміни зумовлюють направлення циклу Кребса в напрямок потенціювання гліюконеогенезу. Цікаво, що хоч і механізми окиснення трикарбонних кислот (ТКК) в мітохондріальному циклі порушувались, продукція кетонних кислот не збільшувалась у хворих на НАЖХП, що свідчить про те, що надлишок ацетилкоензиму А селективно розподілявся на окиснення в циклі Кребса, а не на процеси кетогенезу [85, 96, 315]. В експерименті на мишах, яких годували їжею з високим вмістом жирів, за рахунок виснаження 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-синтази – фермента, який обмежує швидкість синтезу кетонних сполук, виявлені масивні пошкодження та запальний процес в гепатоцитах, порушення концентрації проміжних продуктів циклу трикарбонних кислот і печінкового гліюконеогенезу [47, 54, 72, 144, 177]. Гіперінсулінемія додатково інгібує кетогенез, стимулює гліюконеогенез та ліпогенез в печінці [76, 78, 148, 316]. Таким чином, дезадаптація печінки до кетогенної недостатності може бути одним з провідних механізмів патогенезу НАЖХП.

Мітохондріальна дисфункція знижує вивільнення адипоцитами адипонектину, який запускає β -окислення ВЖК [313, 314]. Зниження секреції цього адипокіну сприяє порушенню утилізації ВЖК, підвищенню ліпотоксикозу, поглибленню ІР та ініціації ОС [147, 302, 303]. Порушення регуляції циклу ТКК призводить до активації цитохром Р450 2Е1, який бере участь в запуску ПОЛ, як наслідок вивільняються АФК і створюється осередок оксидативного стресу [153]. Модифікуючі фактори, такі як рівень заліза в печінці, а також додаткове джерело ОС внаслідок захворювань бронхолегеневої системи, поглиблюють патологічні зміни в гепатоцитах. ОС призводить до окислення біологічно активних речовин, створюючи вадне коло, що ще інтенсивніше поглиблює мітохондріальну дисфункцію, сприяє пошкодженню гепатоцелюлярних клітин та потенціює ІР і локальне запалення [317, 318]. Дані механізми знижують ефективність дихального ланцюга, інгібують аденозинтрифосфат та сприяють накопиченню продуктів окисної модифікації білків. У комбінації з надлишком проатерогенних ліпопротеїнів вищеописані патологічні процеси підтримують стрес ендоплазматичного ретикулуму в гепатоцитах та,

ймовірно, можуть впливати на потенціювання ОС в інших органах [140, 142, 230, 261].

Патофізіологічні механізми коморбідності ХОЗЛ та НАЖХП, як печінкового прояву МС, ймовірно, є багатофакторними, беручи до уваги спільні фактори ризику: куріння, генетика, ожиріння, гіподинамія та обмеження повітряного потоку. ХОЗЛ провокує викид в кров великої кількості прозапальних цитокінів: ФНП- α , СРБ, ІЛ- β , ліпополісахаридзв'язуючий білок, маркерів клітинного імунітету (матриксна металопротеїназа-9 (ММ-9), еластаза, кальпротектин, ММ9 / тканинний інгібітор металопротеїнази-1, ІЛ-6, нейтрофіли бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ)), що свідчить про розвиток так званого системного запального процесу, який ймовірно може бути спільною патогенетичною ланкою розвитку ХОЗЛ та НАСГ [35, 36, 101, 102, 104]. Окрім того, тютюнопаління також сприяє розвитку запалення та активації оксидативного стресу – вираженого дисбалансу оксидантно-протиоксидантної систем, в результаті чого продукується патогенна концентрація активних метаболітів кисню [248, 250, 271]. АФК запускають фактори транскрипції NF- κ B, AP-1, MAP-кінази, котрі індукують прозапальні цитокіни та посилюють надходження нейтрофілів і макрофагів у вогнище запалення із подальшим потенціюванням вивільнення вільних радикалів, що, в свою чергу, спричинює так званий «цитокіновий вибух» (COVID-19) [238, 247]. Ці механізми також сприяють розвитку бронхо- та вазоспазму. Окрім того, оксиданти беруть участь в деградації ДНК, зниженні поверхневої активності сурфактанта, підвищенні проникності епітеліальних клітин. Продукти ПОЛ, ініціюючи активність протеїнкінази С, вивільняють іони кальцію, що порушує реплікацію ендотеліоцитів та ангиогенез в цілому та сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції [109, 150, 151, 320].

Можна підсумувати, що при розвитку ХОЗЛ та НАСГ відбувається однотипний зсув біохімічних процесів, зокрема, активація вільнорадикального окислення внаслідок порушення рівноваги в системі «оксиданти-протиоксиданти», але досі нез'ясовані всі патогенетичні механізми даної коморбідності. Виникає питання, що все таки первинне: ХОЗЛ чи ураження печінки? Ця асоціація є інтерферуючою синтропією, коли одне захворювання виникає на фоні іншого й обтяжує його перебіг,

чи це два паралельних взаємообтяжуючих коморбідних процеси? Питання залишаються відкритими.

1.3.3. Патолофізіологічні механізми фіброзоутворення

Фіброз – це процес прогресивного накопичення компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ) (колагену, еластину, неколагенових глікопротеїнів, глікозаміногліканів, протеогліканів), який охоплює широкий спектр уражених органів та становить щороку зростаюче навантаження на захворюваність і смертність в усьому світі [15, 16, 21, 25]. Незважаючи на багатогранний клінічний вплив, досі не встановлені механізми формування фіброзу та не запропоновані методи боротьби з ним. У залежності від тривалості провокуючого чинника, фіброгенез може носити як захисний, так і руйнівний характер [23, 114, 126].

Фіброз печінки – це активний процес, що виникає у відповідь на різні пошкоджуючі фактори, який здатен руйнувати архітектоніку печінки, з подальшим відкладанням вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, наступною патологічною регенерацією, що може призводити до цирозу [16, 18, 19, 22]. Ключову роль в патогенезі розвитку фіброзу печінки відіграють зірчасті клітини печінки (ЗКП), відомі як клітини Іто або перисинусоїдні клітини печінки. Їхня роль в здоровій печінці – накопичення вітаміну А. Під впливом патологічних чинників ЗКП перетворюються в міофібробласти, втрачають вітамін А, відбувається потовщення ER, з'являються волокна гладком'язового α -актину, накопичуються матричні РНК колагену I, III та IV типу, збільшується число рецепторів до різноманітних факторів росту [91, 92, 127, 128, 129].

Формування фіброзу в паренхімі печінки відбувається ступінчасто. Насамперед активуються зірчасті клітини, які потенціюють ОС, в процес включаються протеїнази, які стимулюють печінкові макрофаги та ендотеліоцити синусоїдних капілярів, що призводить до вироблення ними прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6), оксиду нітрогену (NO), тромбоцитарного фактору росту (ТФР), який активізує колагенез, активатора плазміногену, ендотеліну-1, тромбіну, фактору росту фібробластів та трансформуючого фактора росту β 1 (TGF β 1). Внаслідок цілого каскаду реакцій клітини Іто трансформуються в міофібробласти. У просторі Діссе з'являються

відкладення фібрину з переважанням колагену III типу, фібронектину, ламініну, протеогліканів, глікопротеїнів та еластину, активується вироблення колагену I типу. Внаслідок апоптозу гепатоцитів та впливу ОС збільшується розростання сполучної тканини з боку портальних трактів [20, 130, 159, 197].

Важливу роль у формуванні фіброзуючих процесів відіграє ендоплазматичний ретикулум (ER), який є ключовим пунктом контролю запалення в гепатоцитах, апоптозу та метаболізму ліпідів [321, 322]. Надлишковий холестерол, що потрапляє з їжею та синтез холестеролу в печінці можуть провокувати стрес ER не лише в гепатоцитах, а й в макрофагах та адипоцитах. Наслідками хронічного стресу ER є порушення синтезу ліпідів та холестеролу в печінці, що призводить до поглиблення мітохондріальної дисфункції, ініціює IP, яка внаслідок ліпотоксичності сприяє руйнуванню гепатоцитів, вивільненню медіаторів запалення [76, 78, 82]. Сумарно ці процеси призводять до гепатоцелюлярної недостатності та загибелі клітин, сприяючи фіброгенезу, проліферації клітин попередників гепатоцитів компенсаторно, що є ознакою прогресування НАЖХП в НАСГ та може призводити до розвитку цирозу і гепатоцелюлярної карциноми [17, 20, 22, 23, 25].

Деякі дослідження виявили зв'язок між фіброгенезом в печінці та легенях [50, 323, 324]. Дисфункціональні зміни в легенях провокуються не лише впливом тютюнового диму, а й метаболічними захворюваннями, такими як ожиріння, НАЖХП, цукровий діабет 2 типу, що ініціюють фоновий оксидативний та нітрозитивний стрес, виснажують систему антиоксидантного захисту, потенціюють локальне та системне запалення, ініціюють фіброгенез з подальшим ремоделюванням бронхів та розвитком пневмосклеротичних процесів. ХОЗЛ провокує розвиток фіброзних змін в легенях під впливом різноманітних шкідливих факторів. Заключним етапом є формування легені за типом «медових сот» (стільникова легеня) - внаслідок заміщення нормальної легеневої тканини сполучною спостерігається груба деформація легеневого малюнку [325, 326].

Нещодавно увагу привернули дослідження щодо ролі гідрогену сульфідру (H₂S) в фіброгенезі. З'явилися дані про сильний кореляційний зв'язок між фіброзом та зниженням активності цистатіонін β-синтази (CBS) та цистатіонін γ-ліази (CSE) в

крові та тканинах, ферментів, що індукують ендogenous синтез H₂S [55, 56]. Трансмітер генерується методом транссульфування з L-цистеїну та гомоцистеїну за допомогою CBS та CSE. Також 3-меркаптопіруват сульфуртрансфераза (MCT) та цистеїнамінотрансфераза беруть участь в прискоренні продукції H₂S. Вчені встановили взаємозв'язок між концентрацією H₂S та фіброзуючими процесами в печінці та легенях. Досліджено, що у пацієнтів з цирозом печінки рівень гідрогену сульфід у плазмі знижується [57, 58]. Також є дані щодо зниження ендogenous H₂S у хворих з фіброзом легень. Під час дослідження на моделях мишей було ініційовано легеневий фіброз блеоміцином. Встановлено, що рівень H₂S в плазмі крові знижувався прямо пропорційно зменшенню його вироблення в легенях на 44% та 27% відповідно. Концентрація гідроксипроліну підвищувалась на 43% на 7-й день та на 100% на 28-й день, виявлено розвиток запалення, накопичення фіброblastів та компонентів ПКМ [55]. Ведення екзogenous H₂S – гідросульфід натрію в мінімальних дозах знизил рівень гідроксипроліну та сповільнила фіброгенез в легенях. Все ж є дані, що гідроген сульфід у високих концентраціях може призвести до набряку легень та інгібувати процеси тканинного дихання за рахунок пригнічення цитохром-С-оксидази. Нейромодулятор володіє також антиоксидантним, антиапоптичним та протизапальним ефектами, що вірогідно визначає його внесок у супресії розвитку легеневого та печінкового фіброзу. Зважаючи на провідне значення аутофагії в розвитку фіброзу, деякі дослідники запропонували гіпотезу щодо регулюючої ролі H₂S шляхом впливу на процеси аутофагії та асоційовані з нею сигнальні шляхи [56, 327]. Захисна функція ендogenous та екзogenous гідрогену сульфід у патогенезі фіброзу встановлена шляхом експериментальних досліджень на моделях тварин, але ще досі невідомим залишається його вплив на розвиток фіброзуючих процесів в людини [57, 58, 328]. Для практичної реалізації потенціалу даного нейротрансмітера необхідні подальші клінічні дослідження.

Ще одним інформативним маркером фіброзу є цитокератин-18. Даний пептид є компонентом проміжних філаментів цитоскелету в клітинах печінки та вивільняється при їх апоптозі. Окремо досліджувались фрагменти ЦК-18 М30 та М65, але вчені так і не дійшли висновку, який з них є більш точним в діагностиці НАСГ та фіброзу [304].

Попередні дослідження показали, що зростання ЦК18 в сироватці крові на кожні 50 Од / л збільшували ймовірність НАСГ на 30% [70, 306, 328]. Також ряд досліджень показав, що рівень ЦК-18 був вищим у хворих на НАСГ з фіброзом ніж у тих, у кого він був відсутній. Juan Pablo Arab (2018) та співавтори виявили підвищення ЦК-18 у хворих на НАСГ порівняно з пацієнтами без запальної форми НАЖХП (183,6 Од / л проти 117,2 Од / л) AUC 0,732 [330]. Рівень ЦК-18 130,5 Од / л був чутливим на 92,9% та специфічним на 63%. Є низка досліджень про роль ЦК 18 в фіброзуванні легеневої тканини при ідіопатичному фіброзі легень та раку. Також існує кілька досліджень щодо значення цього маркера при ХОЗЛ [331, 332]. Спостерігалось підвищення рівня М30 ЦК-18 у хворих на ХОЗЛ, який зростає відповідно до ступеня тяжкості захворювання та був вищим порівняно з курцями без ХОЗЛ, що відкриває нові спільні діагностичні шляхи для НАСГ та ХОЗЛ [333].

Комбінація прямих і непрямих серологічних маркерів ФП у пацієнтів з НАСГ та ХОЗЛ дозволяє не тільки оцінити ступінь вираженості фіброзувальних реакцій, але й прогнозувати темпи їх розвитку, моніторити показники фіброзу печінки та легень у динаміці лікування. Проте, деякі питання потребують подальшого вивчення. Комплексні дослідження гомеостазу маркерів позаклітинного матриксу можуть відкрити нові механізми взаємообтяження ХОЗЛ та НАСГ. На підставі встановлених даних стане можливим обґрунтування шляхів корекції встановлених розладів.

1.4. Сучасні підходи до лікування неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень

Спільної терапевтичної тактики щодо ведення хворих з НАЖХП в Україні та світі немає. Залишаються загальноприйняті рекомендації модифікації способу життя, усунення факторів ризику. Боротьба ведеться з ймовірними компонентами МС: ожирінням, ЦД типу 2, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією. Також лікування охоплює вплив на патогенетичні ланки розвитку НАЖХП: синдром інсулінорезистентності, нітрозитивний та оксидативний стрес, запалення, апоптоз, дисбактеріоз. В основному фармакотерапія спрямована на профілактику та усунення наслідків НАСГ [6, 8, 44, 60, 62].

Можливо найбільш важливим етапом терапії НАСГ є модифікація способу життя, яка включає в себе рекомендації стосовно дієтотерапії та адекватну фізичну активність. Доведено, що втрата маси тіла у хворих з НАСГ покращує його патогістологічні особливості. Метааналіз 8 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) показав, що пацієнти, котрі змогли зменшити свою вагу на 5 % - 7%, стабілізували перебіг і знизили ступінь фіброзу у 94 % випадків. Дотримання низькокалорійної дієти протягом тривалого часу пов'язано з мобілізацією жиру в печінці та зниженням ризику серцево-судинних подій. Результати МРТ показали, що пацієнти, які харчувались за середземноморською дієтою протягом 6 місяців досягли зменшення ступеня стеатозу печінки [64, 67, 69, 70, 75, 86].

Регулярні фізичні вправи середньої інтенсивності попереджують розвиток стеатозу, зменшують ступінь накопичення жиру в печінці, але чи можуть вони впливати на гістологічні аспекти НАСГ - залишається невідомим. Найбільше дослідження, де пацієнти дотримувались дієти з обмеженням калоражу (750 ккал / д) та рекомендацій 200 хвилинної ходьби на тиждень, довело, що існує дозозалежний ефект втрати маси тіла і зменшення запалення, балонної дистрофії та фіброзу в гепатоцитах [109, 112, 124, 125].

Медикаментозне лікування застосовується у випадку прогресуючого перебігу НАСГ з розвитком фіброзу печінки та циротичних змін, а також коли наявні чинники ризику чи метаболічні порушення. Специфічної терапії НАСГ не існує, але в клінічній практиці використовують препарати бетаїну, β -каротину, есенціальних фосфоліпідів, вітаміну Е, адеметіоніну, урсодезоксихолієвої кислоти та ін. [64, 67, 134, 146, 150, 176, 227, 228, 229]

Оскільки НАЖХП вважають печінковим проявом МС, в терапії НАСГ використовують інсуліносенситайзери – препарати, що позитивно впливають на чутливість тканин до інсуліну [289, 291, 292, 334]. Одним з них є метформін, хоча кілька досліджень і показало зменшення рівня амінотрансфераз в сироватці крові, однак не виявлено даних щодо позитивного впливу на гістологічні зміни в печінці [335-337]. Зважаючи на відсутність ефекту, метформін видалений з рекомендацій лікування НАЖХП.

Існують дані щодо ефективності тіазолідиндіонів – агоністів γ -рецепторів, котрі активуються проліфераторами пероксисом (PPAR- γ), в терапії НАСГ. У дослідженні PIVENS піоглітазон покращив гістологічні показники (за виключенням фіброзу), знизив рівень АЛАТ та зменшив ступінь ІР, порівняно з плацебо частіше призводив до регресу НАСГ [338]. Схожі результати отримали і кілька інших РКД [339, 340]. Зважаючи на побічні дії глітазонів, такі як збільшення маси тіла, переломи кісток у жінок і хронічну серцеву недостатність, рекомендовано застосовувати дані препарати лише у пацієнтів з супутнім ЦД та підтвердженим шляхом проведення біопсії НАСГ [340].

Також цікавість наукової спільноти викликають агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) [341, 342]. У нещодавньому РКД щоденні ін'єкції ліраглутиду протягом 48 тижнів дозволили досягнути гістологічної ремісії НАСГ, сповільнення прогресування фіброзу, але відмічалась значна втрата ваги. Проводяться подальші дослідження у цьому напрямку [342, 343].

Широко рекомендоване використання вітаміну Е в лікуванні НАСГ. Доведено, що прийом в дозі 800 МО / добу покращує гістологічну картину печінки у пацієнтів з підтвердженим біопсією НАСГ. Вітамін Е володіє антиоксидантними властивостями та здатен знижувати рівень печінкових трансаміназ. Все ж не рекомендується використовувати даний препарат у хворих з ЦД, НАЖХП без НАСГ, ЦП [8, 41, 60, 63, 64].

У кількох РКД вивчали вплив уродезоксихолевої кислоти на перебіг НАСГ в різних дозах тривалістю до 2 років, але відмічалось покращення всього лише деяких біохімічних показників та ніяк не впливало на гістологію [344, 345]. Нещодавно почали застосовувати обетахолієву кислоту (ОК) у лікуванні НАСГ – селективний агоніст фарнезоїдного X-рецептора, яка володіє антихолестатичним і гепатопротекторним ефектами [346, 347]. Доведено, що ОК зменшує ступінь інсулінорезистентності, нормалізує рівень печінкових трансаміназ, має антифібротичну дію, що дозволяє застосовувати її у хворих на НАЖХП та ЦД типу 2. В ІІв фазі дослідження FLINT протягом 72 – тижневого прийому ОК у хворих на НАСГ було відмічено зменшення активності процесу і ступеня фіброзу [348]. Та все

ж залишаються питання щодо безпечності та переносимості препарату, зафіксовані випадки підвищення ХС ЛПНЩ та свербіж [346, 349].

Проведено кілька неконтрольованих досліджень щодо омега-3 поліненасичених жирних кислот. Встановлено, що вони можуть зменшувати стеатоз, але не впливають на гістологічні характеристики [350]. Дані щодо використання пентоксифіліну та орлістату є обмеженими і потребують подальших досліджень. Окрім того, інформації про гіполіпідемічну терапію недостатньо, а нещодавні результати дослідження щодо використання езетемібу у лікуванні НАСГ були негативними [351, 352]. Застосування статинів відкриває багато питань та мало фактів. Існують дані, що статини у лікуванні НАЖХП є безпечними, не викликають гепатотоксичних ефектів і навіть незначно знижують рівень печінкових трансаміназ, але не вся наукова спільнота підтримує дану гіпотезу [353].

Перспективу в лікуванні НАСГ відкривають нові гепатопротектори з протизапальною, антифібротичною й інсуліносенситизуючою дією, а саме: ASBT-інгібітори і кон'югати жирних кислот / жовчних кислот, подвійні агоністи PPAR- α / γ , подвійні антагоністи хемокінових рецепторів [CCR]2 / CCR5, інгібітори ASK-1, селективні агоністи THR- β), протифіброзні засоби: антилізилоксидазоподібні [анти-LOXL2] моноклональні антитіла, котрі проходять на даний час пізні фази РКД [354, 355].

Рекомендації щодо терапії ХОЗЛ також включають відмову від куріння, дієту, адекватну фізичну активність [29, 48, 228]. Існують дані щодо ролі куріння у розвитку НАЖХП, спостерігалось, що в курців частіше виявляли підвищену масу тіла та НАСГ [31, 32, 105, 107]. Ймовірно, кількість жиру в організмі курців може змінюватись за рахунок антиестрогенних ефектів тютюнового диму, що потенційно може пояснити незалежну роль ІМТ у взаємозв'язку між активним курінням і розвитком НАЖХП [248, 250, 271, 272].

Базисна терапія ХОЗЛ в Україні включає широкий спектр медикаментів: β -агоністи, холінолітики, метилксантини, інгаляційні глюкокортикостероїди (ГКС), комбіновані препарати, інгібітори фосфодіестерази 4-го типу, антибактеріальні засоби, нестероїдні протизапальні препарати, муколітики та антиоксиданти, які за

сукупністю ефектів можуть справляти розвиток дисметаболических розладів і навіть гепатотоксичні впливи [26-28, 101, 228]. Також є дані, що застосування ГКС може сприяти збільшенню маси тіла, а прийом рофлуміласту, навпаки, її втрату. Системні ГКС у хворих на ХОЗЛ підвищують ризик розвитку гіперглікемії [219, 223]. У кількох РКД не знайдено значних клінічних ефектів інгаляційних холінолітиків на ліпідний обмін, хоча в деяких дослідженнях відмічено, що метилксантини та високі дози інгаляційних ГКС підвищують рівень ЗХС і ХС ЛПНЩ [260, 262, 264-266]. Вищезазначені дані зумовлюють пошук нових методів діагностики та ефективної корекції даної коморбідної патології.

З'явилась інтригуєча наукова гіпотеза щодо можливості контролювати фіброз в тканинах печінки та легень. Вчені з клініки Майо (США) розробили новий підхід, що дозволить сповільнити та досягти зворотності неконтрольованого фіброзу легень і печінки [356]. Нещодавно стало відомо, що Yes-зв'язаний білок (YAP) та коактиватор транскрипції з PDZ-зв'язуючим мотивом (TAZ) відіграють важливу роль в активації фіброblastів [357]. Andrew J. Naak та співавтори (2019) розробили новий терапевтичний підхід до інгібування YAP / TAZ в фіброblastах [356]. Використовуючи моделі гризунів, автори виявили, що дофаміновий рецептор D1 (DRD1) вибірково експресується на фіброblastах і модулює активацію YAP / TAZ. Агоністи DRD1 інгібували YAP / TAZ, що призвело до терапевтичного ефекту на змодельованому фіброзі печінки та легень. Препарат знаходиться на етапі початкових досліджень. Такий науковий підхід може стати значним кроком у пошуку нових методів лікування пацієнтів з фіброзними захворюваннями.

1.4.1 Досвід застосування антралю та полікозанолу в клінічній практиці

Досвід лікування НАСГ поки що невеликий, тому дотепер терапія детально не розроблена. Дослідники наголошують на зменшенні лабораторних і морфологічних ознак активності НАСГ [17, 20, 21, 24, 71, 89, 358], однак результати фармакотерапії неоднозначні. Зважаючи на зростання коморбідності НАСГ та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), виникає потреба в проведенні досліджень спільних механізмів розвитку та взаємообтяження даних нозологій з розробкою нових методів корекції.

В Україні також проводиться низка досліджень щодо впливу вітчизняних препаратів на патогенетичні ланки взаємодії НАСГ і ХОЗЛ. Нашу увагу привернули антраль та фітостатин, їх терапевтичні ефекти на дані супутні захворювання.

Антраль («Фармак») – вітчизняний синтетичний гепатопротектор, який синтезований на основі координаційних сполук, а саме комбінації алюмінію та N-(2,3-диметил)-фенілантранілової (мефенамінової) кислоти, на базі Інституту фармакології і токсикології НАМН України (Київ) і Національного фармацевтичного університету (Харків) в Україні [358-360]. Завдяки широким терапевтичним ефектам: протизапальному, дезінтоксикаційному, антиоксидантному, мембраностабілізуючому, атитоксичному, аналгетичному, імуномодулюючому, препарат застосовується в лікувальних схемах терапевтичної і гастроентерологічної практики: лікування захворювань жовчо-видільної системи, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету, коагулопатіях, ревматоїдному артриті, нефропатіях ускладнених інфекційно-запальним процесом як на тлі порушення печінки, так і без [359, 360-363]. Механізм дії антралю зумовлений пригніченням процесів ПОЛ, посиленням інактивації вільних радикалів, потенціюванням природної системи антиоксидантного захисту з активацією системи цитохромів та стимуляцією процесів тканинного дихання. Препарат володіє властивістю відновлювати чутливість інсулінових рецепторів, тим самим зменшувати ступінь ІР, сприяти глікогенезу, синтезу білків в печінці [364-366]. За рахунок стимуляції β -окиснення жирних кислот антраль відновлює ліпотропну функцію печінки, підсилює синтез фосфоліпідів, що покращує процеси енергозабезпечення і нормальне функціонування монооксигеназ. Як наслідок, знижується накопичення ліпідів в гепатоцитах, зменшується ступінь їх пошкодження, що стимулює процеси репарації в печінці та зумовлює антитоксичні властивості препарату. Протизапальна дія проявляється через гальмування циклооксигенази, що впливає на синтез простагландинів і пригнічує медіатори запалення. За рахунок мефенамінової кислоти антраль володіє імуномодулюючим ефектом. Існують дані про збільшення Т-хелперів під час застосування препарату та зниження циркулюючих імунних комплексів, сприяючи зменшенню вирженості «метаболічного токсикозу» [364, 367-369].

Результати деяких вітчизняних досліджень виявили, що у хворих з НАЖХП антраль знижує рівні печінкових трансаміназ, холестеролу, γ -глобулінів, а також протромбіновий індекс [358, 359, 366, 367, 368, 370, 371]. Під час застосування засобу у хворих з гепатобіліарною патологією, виявлено відсутність жовчогінного ефекту, що дозволяє використовувати його при постхолецистектомічному синдромі, внутрішньопечінковому холестазі, при оперативних втручаннях на печінці. Нещодавно отримані інтригуючі дані про вплив препарату на перебіг хронічного панкреатиту, регенеративні властивості щодо загоєння дуоденальних виразок. Є результати покращення трофіки тканин при ЦД [369, 370]. Українські науковці широко застосовували Антраль як гепатопротектор при вірусних гепатитах. Згідно даних клінічних досліджень під час прийому препарату не було відмічено серйозних побічних ефектів, ульцерогенної чи тератогенної дії [359, 360].

Зважаючи на порушення ліпідного обміну у досліджуваній коморбідності ми звернули увагу на відносно новий в Україні фітопрепарат – полікозанол («Фітостатин»). Препарат складається з природних вищих первинних алифатичних спиртів, які є витяжкою з цукрової тростини (*Saccharum officinarum*, L.): 1-октакозанол, 1-дитриаконтанол, 1-триаконтанол, 1-тетракозанол, 1-тетратриаконтанол, 1-гексакозанол, 1-гептакозанол та 1-нонакозанол. Полікозанол впливає на обмін холестеролу, тим самим знижуючи рівень ЗХС та ХС ЛПНЩ [372, 373]. Препарат володіє кардіопротекторними, антиоксидантними та антиагрегантними властивостями [372, 374, 375, 376].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні серед корейських чоловіків з підвищеними показниками ліпідного профілю та предгіпертонією (САТ 130-139 мм.рт.ст., ДАТ 80-89 мм.рт.ст.) 12-тижневий прийом полікозанолу призвів до значного зниження САТ і ДАТ, аортального САТ і ДАТ, зниження ЗХС, ХС ЛПНЩ в сироватці крові з підвищенням ХС ЛПВЩ [377]. Сучасний метааналіз 22 досліджень також показав, що препарат нормалізує ліпідний профіль, безпечно підвищує протиатерогенну фракцію ліпопротеїнів [376]. Є дані, що зниження ХС ЛПНЩ полікозанолом, ймовірно, сприяє зменшенню продукції альдостерону за рахунок інгібування передачі сигналів опосередкованих рецептором

скавенджер. Отже, фітостатин нормалізує артеріальний тиск, ліпідний профіль і функціональність ХС ЛПВЩ шляхом гальмування білка-переносника складного ефіру холестеролу (СЕХС) як *in vitro*, так і *in vivo* на моделях тварин та людини [375].

Введення полікозанолу щурам з цукровим діабетом та гіперхолестеролемією продемонструвало гіполіпідемічний, гіпоглікемічний, антиоксидантний та протизапальний ефекти у комбінації з помітним інгібуванням кальцифікації судин. Гістопатологічне дослідження аорти виявило покращення ураженої інтими порівняно з омега-3 кислотами та аторвастатином [377]. Гіпоглікемічна дія в основному пояснюється активацією АМФ-кінази, аналогічно метформіновому механізму, що призводить до утилізації глюкози скелетними м'язами, гальмуванням глюконеогенезу в печінці та зниженню циркулюючих ліпідних комплексів [378].

Нещодавно з'явилися дані, що полікозанол активує сигнальні шляхи, котрі регулюють термогенез та збільшують розхід енергії в бурій жировій тканині (БЖТ). РКД показало, що в осіб, котрі знаходилися на раціоні з великим вмістом жирів, прийом препарату повністю пригнічував збільшення маси тіла, викликане такою дією [375]. Також є інформація, що високі концентрації препарату здатні інгібувати мітогенактивовану протеїнкіназу / ядерний фактор каппа В / активаторний білок – 1 сигнальний шлях, який бере участь в регуляції запалення в макрофагах. Цей процес ймовірно зумовлює протизапальний ефект фітостатину [373, 374]. Опубліковані результати, що пригнічення ліпогенних генів полікозанолом сприяє зниженню накопичення ТГ в печінці. Після введення препарату мишам вміст ТГ у печінці знизився на 18%. Ефекти полікозанолу відкривають плацдарм для подальших досліджень. Це метаболічно активна молекула, яка здатна впливати на ступінь ожиріння, потенціюючи термогенну активність БЖТ, тим самим збільшуючи енергію, розхід і зменшуючи кількість жирових відкладень, що безперечно викликає цікавість щодо знаходження нових терапевтичних підходів у лікуванні НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ [373, 375, 376, 378]. Щоб зрозуміти вплив полікозанолу на різноманітні системи та органи необхідні наступні дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Для досягнення запланованої мети та вирішення поставлених завдань в основу дослідження лягли матеріали клінічного спостереження за 160 хворими, які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному та гастроентерологічному відділеннях ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», пульмонологічному відділенні ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», а також пацієнти, що обстежувались та отримували лікування амбулаторно. Включення пацієнтів у дослідження відбувалось упродовж 2017-2022 рр. з верифікованими діагнозами НАСГ, ОЖ, ХОЗЛ та за їх коморбідності.

Пацієнти були обстежені в період загострення захворювання до початку, на 14 день та в кінці лікування, що тривало упродовж 60 днів.

Дизайн дослідження – відкрите проспективне когортне дослідження, відповідно до рекомендацій Належної клінічної практики, яке складалося з 3 етапів. I етап – скринінговий (участь пацієнтів в дослідженні відповідно до критеріїв включення та виключення), розподіл на групи, отримання результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження. II етап – патогістологічне, гістохімічне дослідження біоптатів тканини печінки та легень при аналізі автопсії 27 випадків ізольованого та коморбідного перебігу НАСГ та ХОЗЛ із ожирінням. III етап – терапевтичний (період отримання пацієнтами лікування протягом 60 днів) з повторним проведенням необхідних діагностичних процедур на 14 та 60 день (рис. 2.1).



Рис. 2.1 – Дизайн дослідження

2.2. Клінічна характеристика обстежених осіб

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Належної клінічної практики – ICH GCP (1996 р.) [379], Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) [380], Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.) [381], Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS) [382]; Наказом МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. [383].

Кожен пацієнт, що брав участь у дослідженні, був ознайомлений з ним та підписав інформовану згоду. Протокол дослідження та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 1 від 20.09.2018).

Верифікація патологічних станів та соматичної патології здійснювалась відповідно до МКХ-11. Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. [67], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) [64], за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також результатів ультрасонографії (УСГ) печінки із зсувнохвильовою еластографією.

Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов (Наказ МОЗ України №555 від 27.06.2013 [29] із урахуванням рекомендацій GOLD, 2020 [28] та Європейського респіраторного товариства (ERS)) [30]. Діагноз ХОЗЛ підтверджений за допомогою спірометрії – післябронходиляційне зменшення співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ < 0,7 (70%) свідчить про бронхообструктивний синдром характерний для ХОЗЛ. Критеріями для постановки діагнозу є клінічна симптоматика: постійна прогресуюча задишка експіраторна або змішана, хронічний кашель, який може бути сухим або з виділенням незначної кількості слизового чи слизово-гнійного харкотиння, що супроводжується

хронічним його відкашлюванням. Ступінь важкості ХОЗЛ оцінювали за показником ОФВ1 після проби з 400 мкг сальбутамолу, у проспективне дослідження включені хворі з 2 та 3 ступенем важкості, тобто при 2 ст. ОФВ1 становив 50 – 79%, при 3 ст. – 30 – 49%. За кількістю симптомів та ризиком загострень ХОЗЛ класифікують на 4 групи: А, В, С, D. Хворі групи А – мають низький ризик загострень, мало симптомів: ≤ 1 загострення (без госпіталізації) за рік та модифікована шкала задишки (мМДР) < 2 або тест оцінки ХОЗЛ (ТОХ) < 10 . До групи В належать хворі на ХОЗЛ з низьким ризиком загострень, що мають багато симптомів: ≤ 1 загострення (без госпіталізації) за рік та мМДР ≥ 2 або ТОХ ≥ 10 . Хворі групи С – високий ризик загострень, мало симптомів: ≥ 2 загострень за рік або 1 загострення із госпіталізацією та мМДР < 2 або ТОХ < 10 . У групі D – високий ризик загострень та багато симптомів: ≥ 2 загострень за рік або 1 загострення із госпіталізацією та мМДР ≥ 2 або ТОХ ≥ 10 . У дослідженні взяли участь хворі на ХОЗЛ 2-3 В, С, D. Глибину рестрикції оцінювали за показником ЖЄЛ: 60 – 80% діагностували легкий ступінь рестриктивного синдрому, 50 – 60% – помірний, 30 – 50% – важкий, менше 30% – вкрай важкий.

Діагноз ожиріння встановлювали керуючись Наказом МОЗ України № 16 від 14.01.2013 року «Методичні рекомендації для лікарів загальної практики - сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування» [54]; відповідно до класифікації міжнародної робочої групи з ожиріння ВООЗ (1997 р.), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) [60, 63].

Було враховано відповідність набраних пацієнтів критеріям включення та виключення у дослідження. **Критеріями включення в дослідження** були пацієнти, що знаходились на амбулаторному та стаціонарному лікуванні, віком від 40 до 70 років, з встановленим діагнозом НАСГ поєданого з ожирінням I ступеня та ХОЗЛ 2-3 стадії група В, С, D з ізольованим перебігом та за умов коморбідності; наявність абдомінального типу ожиріння із астено-вегетативним, диспепсичним синдромами, гепатомегалією, біохімічними синдромами: цитолізу, холестазу, мезенхімального запалення, гіперліпідемії; УСГ – гіперехогенність паренхіми печінки, дорзальне

згасання УСГ сигналу; підписана пацієнтом інформована згода щодо участі в дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: дані під час опитування про щоденне вживання токсичних доз алкоголю (більше 30 г етанолу / добу для чоловіків, та більше 20 г / добу для жінок), перебування на диспансерному обліку у наркологічному диспансері; позитивні маркери вірусів гепатиту В, С, D у сироватці крові; медикаментозно-індуковані та аутоімунні гепатити, гемохроматоз, хвороба Вільсона-Коновалова, целіакія, гіпопітуїтаризм, вроджені метаболічні порушення, цироз печінки та гепато-целюлярна карцинома, ЦД типу 1, 2, супутні хронічні захворювання у стадії декомпенсації або у фазі загострення, онкологічні, ревматологічні, неврологічні, психічні захворювання, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарду в анамнезі, СН II-III стадії (III-IV ФК із фракцією викиду лівого шлуночка нижче 45%), гостре порушення мозкового кровообігу, бронхіальна астма, дефіцит α 1-антитрипсину, активний туберкульоз, рак легень, інтерстиційні захворювання легень, вагітність і період лактації.

Обстежено 160 хворих, з яких 35 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. (1 група), 90 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 ст. В, С, D (2 група) та 35 хворих на ХОЗЛ 2-3 ст. В, С, D (3 група).

Групу контролю склали 30 практично здорових осіб (ПЗО), які були рандомізовані за віком і статтю, на момент обстеження не перебували у фазі загострення хронічних захворювань, не виявляли скарг під час опитування, у них не було патологічних змін при фізикальному обстеженні та під час проведення лабораторно-інструментальних методів діагностики. У цю групу було включено 20 чоловіків та 10 жінок віком від 40 до 70 років.

Групи порівняння були розподілені за віком та статтю (див. додаток В 1). В 1 групі хворих на НАСГ та ОЖ було 16 чоловіків (45,7%) та 19 жінок (54,3%). В 2 групі де спостерігався коморбідний перебіг ХОЗЛ було 48 чоловіків (53,4%) та 42 жінки (46,6%). В 3 групі порівняння також спостерігалось переважання осіб чоловічої статі - 21 (60%), 14 жінок (40%), що досить закономірно зважаючи на статистичні дані в популяції, де серед осіб, що палять, більше чоловіків [333]. Найбільший відсоток

склали хворі віком 50-59 років незалежно від нозології, що зумовлено пізнім виявленням асимптомного перебігу НАСГ та розвитком ХОЗЛ в осіб старше 45 років, що зумовлено значною тривалістю куріння. Середній вік пацієнтів склав $(55,7 \pm 3,22)$ років.

Аналізуючи розподіл обстежених за тривалістю захворювання, встановлено, що НАСГ спостерігався у пацієнтів від 2 до 15 років (див. додаток В 2). У більшості хворих 1-ї групи – 17 (48,6%) тривалість захворювання становила до 5 років, у 15 пацієнтів (42,8%) – від 6 до 10 років та лише у 3 – більше 10 років. В 2-й групі більшість хворих на НАСГ – 46 (51,1%) мали тривалість захворювання 6 – 10 років, 31 пацієнт (34,5%) – хворів менше 5 років та всього лиш 13 (14,4%) хворих мали стаж захворювання більше 10 років.

У дослідження включали пацієнтів з ожирінням I ступеня (див додаток В 3). Пацієнтів з встановленим II та III ступенями ожиріння виключали з дослідження. Аналізуючи розподіл пацієнтів за тривалістю ожиріння, котра становила 3 - 15 років, у більшості хворих на НАСГ - у 17 осіб (48,6%) стаж ожиріння був менше 5 років, у 13 пацієнтів (37,1%) – менше 10 років та у 5 хворих (14,3%) спостерігалось ожиріння тривалістю більше 5 років. Серед хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ у 48 пацієнтів (53,3%) тривалість ожиріння становила від 6 до 10 років, лише у 17 (18,9%) – до 5 років та у 25 (27,8%) - більше 10 років (див. додаток В 3).

Серед хворих на ХОЗЛ спостерігалась значно більша тривалість захворювання: від 5 до 25 років (див. додаток В 4). Так більшість хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ – 18 (51,4%) хворіли від 11 до 20 років, в 11 пацієнтів (31,4) захворювання тривало до 10 років та в 6 (17,2%) хворих - понад 21 рік. У групі хворих з коморбідним перебігом НАСГ та ХОЗЛ, в більшій когорті хворих 37 (61,7%) захворювання тривало не більше 10 років, в 15 (25%) від 11 до 21 року та у 8 пацієнтів (13,3) – більше 21 року.

У дослідження включені хворі на ХОЗЛ 2 ст. група В та 3 ст. групи С, D. Аналізуючи розвиток ЛН у хворих за ізольованого перебігу ХОЗЛ та за коморбідності з НАСГ, встановлено, що у хворих на ХОЗЛ 2В ЛН I визначалась у 17 (48,6%) пацієнтів, ЛН II лише в 1 хворого (2,8%). На противагу у хворих з поєднаним

перебігом ХОЗЛ 2 В та НАСГ ЛН I ступеня спостерігалась у 26 хворих (28,9%), а ЛН II у 21 хворого (23,3%), що у 8,3 раза більше (див. додаток В 5). У хворих на ХОЗЛ 3 С ЛН I не було, однак у 4 пацієнтів (11,43%) встановлено ЛН II та у 2 (5,7%) – ЛН III. За коморбідності з НАСГ ЛН II була у 7 хворих (7,8%) та ЛН III у 6 (6,7%). У 5 хворих (14,3%) на ХОЗЛ 3 D розвивалась ЛН II, а у 6 (17,1%) ЛН III порівняно з хворими на НАСГ та ХОЗЛ 3 D, де ЛН III була у 21 хворого (23,3%), а ЛН II у 10 хворих (11,12%) (див. додаток В 5).

З метою оцінки важкості бронхообструктивного синдрому, а також вираженості симптомів і ризику загострень та їх роль в коморбідності НАСГ та ХОЗЛ, 2 та 3 групи хворих були розподілені на підгрупи: 2А підгрупу – 47 хворих на НАСГ та ХОЗЛ 2В, 2В підгрупу – 43 хворих на НАСГ та ХОЗЛ 3С, D, 3А підгрупу – 18 хворих на ХОЗЛ 2В, 3В підгрупу – 17 хворих на ХОЗЛ 3С, D.

За даними анкетування, хворі заперечували спадкову схильність щодо розвитку НАСГ. Найбільш частим супутнім захворюванням була гіпертонічна хвороба I-II ступеня, I стадії: у 11 хворих 1-ї групи (31,4%), 10 хворих 3-ї групи (28,57%) та 31 пацієнт 2-ї групи (34,4%), однак, будь-якої іншої клінічно значимої супутньої патології не було встановлено.

Збираючи анамнез, увага приділялась курінню та вживанню алкоголю. Нами не встановлено випадків вживання гепатотоксичних доз алкоголю в когорті досліджуваних. Щодо куріння, то 62% хворих на ХОЗЛ курять або мали епізоди куріння в минулому.

Клінічно перебіг НАСГ за коморбідності з ожирінням характеризується проявами астено-вегетативного, абдомінально-больового, диспепсичного, холестазу, гепато- та спленомегалією, ожирінням I ст, розладами харчової поведінки. Встановлено біохімічні синдроми: мезенхімального запалення, ПКН, холестазу. Розгорнута інформація про клініко-біохімічні детермінанти, синдромну характеристику НАСГ у поєднанні з ХОЗЛ розміщена в наступному розділі. Окрім того у хворих на ізольований ХОЗЛ та за коморбідності з НАСГ в період загострення ХОЗЛ спостерігалися скарги на задишку у 86 хворих (95,5%) проти 32 (90,2%) хворих на ХОЗЛ, хронічний кашель з виділенням слизистого або слизово-гнійного

мокротиння у 77 (85,1%) пацієнтів проти 28 (78,6%), сухий кашель у 14 (15,2%) проти 26 (29,4%) (рис. 2.2). Підвищення температури зустрічалося у 31 (34,4%) пацієнта 2-ї групи та 16 (45,2%) хворих 1-ї групи, безсоння вночі у 39 (43,5%) та 9 (25,3%) відповідно. Загальна слабкість властива 44 (48,7%) хворим з поєднаним перебігом НАСГ та ХОЗЛ проти 16 (45,2%) за ізольованого перебігу ХОЗЛ.

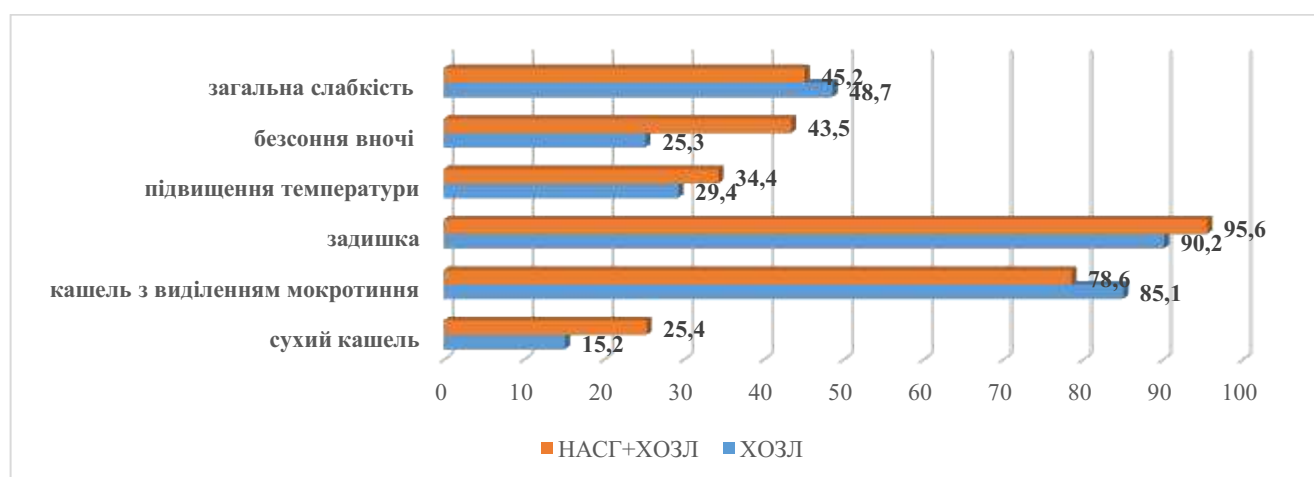


Рис. 2.2 Основні скарги (у %) у хворих на ХОЗЛ та за коморбідності з НАСГ.

Для встановлення патоморфологічних особливостей печінкової та легеневої тканини за умов ізольованого та коморбідного перебігу НАСГ та ХОЗЛ на тлі ожиріння використано матеріал автопсії 27 випадків НАСГ, ожиріння I ступеня із коморбідним ХОЗЛ II-III стадії (14 випадків), без ХОЗЛ (13 випадків) та з ізольованим ХОЗЛ (12 випадків), а саме: ранні розтини померлих – до 1 години після встановлення факту біологічної смерті. Причини смерті: черепномозкові травми, гострі інсульти, раптова коронарна смерть, зі встановленими за життя НАСГ, ожиріння, ХОЗЛ II-III ст. Групи були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння.

Для того, щоб встановити ефективність запропонованої терапії хворих на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ було рандомізовано за віком та гендерним показником. Сформовано 3 групи порівняння по 30 пацієнтів в кожній групі. Перша група (I група) отримувала базисну терапію НАСГ (“Ессенціале форте Н” в дозі 300 мг по 2 капс. 3 рази на день протягом 60 днів) та базисну терапію ХОЗЛ (“Симбікорт Турбухалер” (будесонід 160 мкг/д + формотеролу фумарат 4,5 мкг/д) інгаляційно 2 рази на день -

60 днів; “Беродуал” (іпратропіум / фенотерол (250/500 мкг/мл) небулайзерні інгаляції 2 рази в день, азитроміцин 500 мг 1 раз на день - 10 днів у випадку інфекційного загострення). Друга група (II група - 30 хворих), крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, в якості гепатопротектора отримували антраль 200 мг 3 рази на день протягом 60 днів. Третя група (III група - 30 хворих), крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ, в якості гепатопротектора отримували антраль 200 мг 3 рази на день та, додатково, «Фітостатин» (полікозанол) 20 мг після вечері упродовж 60 днів. За наявності мокротиння хворим призначалися муколітичні препарати (лазолван, АЦЦ лонг, флуацил бронхо та інші). Щодня оцінювали скарги пацієнтів і проводили об’єктивне обстеження, отримані результати діагностичних методів оцінювали до лікування, на 14-й та 60-й день (рис 2.1). Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не встановлено.

Пацієнтам рекомендовано модифікувати спосіб життя: дієтичне харчування з помірно зниженою калорійністю (середземноморська дієта 500 – 1000 ккал/добу), збільшити епізоди фізичної активності до 5 разів на тиждень або 150 хвилин на тиждень, наприклад, прогулянки у швидкому темпі.

Корекція харчування включала 4 - 5 разове харчування, зменшення продуктів з високим вмістом холестеролу, виключенням субпродуктів, вживання продуктів, що містять велику кількість поліненасичених жирних кислот, виключались смажені, приготовані у фритюрі страви, алкогольні та газовані напої, рекомендувалося вживати вітаміни та натуральні пробіотики (цибуля, топінамбур, артишок). Пацієнтам з ожирінням I ст. рекомендували знизити масу тіла на 7 - 10%, але не більше ніж 400-500 грам щотижня.

2.3 Методи дослідження

Усім пацієнтам проводилося клініко-анамнестичне обстеження, використані лабораторні та інструментальні методи дослідження, результати якого бралися як вихідні дані.

Дослідження проводилися на базах лабораторії кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ, навчально-наукової

лабораторії БДМУ, лабораторії кафедри патологічної анатомії БДМУ, ОКМУ “Патологоанатомічне бюро”, медичного центру “Базисмед” та медичної лабораторії “Сінево Україна”. Під час обстеження пацієнта керувались наказом № 271 МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» [35] та уніфікованим клінічним протоколом «Хронічне обструктивне захворювання легень» Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 [29].

Збираючи анамнез, звертали увагу на фізичну активність та спосіб життя пацієнта, харчові та шкідливі звички, епізоди вживання алкоголю оцінювали за допомогою опитувальника SAGE [384]. Усім пацієнтам проводили антропометричне дослідження з метою визначення можливого ожиріння, типу відкладання жирової клітковини та ступінь ожиріння.

Вимірювали обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС) та співвідношення ОТ / ОС. ОТ. ОТ вимірювали в положенні стоячи стрічкою по середньопухвовій лінії по середині між підреберними дугами та гребенем клубової кістки. ОС вимірювали на рівні найбільш виступаючих точок сідниць. Вимірювали ОТ / ОС для визначення типу розподілу жирової тканини. Установлювали абдомінальний тип ожиріння, якщо ОТ / ОС було більше 0,9 для чоловіків та більше ніж 0,85 для жінок, а ОТ 94 см і більше у чоловіків та більше 80 см у жінок.

Пацієнтам проводили вимірювання маси тіла стандартизованими медичними вагами натще, без взуття та у близьні, зріст вимірювали медичним ростоміром. Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за формулою Кетле (2.1):

$$\text{ІМТ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 \text{ (м)} \quad (2.1)$$

Показник ІМТ 18,5 – 24,9 кг/м² свідчив, що у пацієнтів була нормальна маса тіла, ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² - про надлишкову масу тіла. Діагноз ожиріння встановлювали при значенні ІМТ більше 30 кг/м². Ожиріння I ступеня встановлювали за ІМТ 30,0 – 34,9 кг/м², ожиріння II ступеня – 35,0 – 39,9 кг/м², ожиріння III ступеня – 40,0 кг/м² та більше.

Обов’язковий обсяг лабораторних досліджень включав: загальний клінічний аналіз крові та сечі, прискорена реакція на сифіліс (ПРС), глікемічний профіль крові,

ліпідограму, копрологічне дослідження, біохімічне дослідження крові (вміст загального білірубіну та його фракцій, визначення тимолової проби, активність ферментів: вмісту аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), гама-глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), обчислення коефіцієнту де Рітиса, протеїнограму, коагулограмау, іонограму, маркерів пігментного та азотистого обміну, вміст у крові сечовини та креатиніну, які визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України.

Забір крові виконувався в день поступлення в стаціонар або наступного ранку до початку лікування. Для біохімічного дослідження кров брала з ліктьової вени вранці натще у кількості 12 мл та поміщали в силіконову пробірку з стабілізатором 3,8% розчин натрію цитрату в співвідношенні 1:9.

Усім пацієнтам було виконано ультразвукографічне (УСГ) дослідження печінки та селезінки за загальноприйнятою методикою (в положенні лежачи, натще) на апараті Mindray DC-8 (Mindray, Китай) із застосуванням конвексного датчика (частота 2,3-5,7 МГц). Оцінювали розташування органу, форму, контури, розміри та ехоструктуру, печінковий кровообіг та відтік жовчі по внутрішньопечінковим жовчним протокам. УСГ стеатоз печінки підтверджували за наявності гіперехогенності печінкової тканини, збільшення розмірів печінки, дорзального згасання ультразвукового (УЗ) сигналу, неможливості добре візуалізувати порталну та печінкову вени.

Для можливості кількісно оцінити зміни ехогенності печінкової тканини всім хворим виконували еходенситометрію з обчисленням гепато-ренального індексу (ГРІ) (Webb M. et al., 2009), основою якого є характерна для стеатозу гіперехогенність паренхіми печінки у порівнянні з кірковим шаром правої нирки [182-184]. Щоб обчислити ГРІ, на екран апарату виводили праву частку печінки, скануючи її уздовж та розміщуючи датчик сагітально по середньоключичній лінії з візуалізацією в зріз правої нирки. На лінії паралельній довгій осі правої нирки вибирали дві зони з максимально можливою гомогенністю та без включення судин і жовчних проток. Перша ділянка розміром 3,5×4 см (зона А) знаходилась біля передньої поверхні печінки. Другу - розміром 2×2 см (зона В) розміщували в кірковій речовині правої

нирки між пірамідами. У кожній зоні фіксували цифровий гістографічний показник середнього рівня інтенсивності ехосигналу – MN. ГРІ розраховували за формулою (Webb M. et al., 2009) (2.2):

$$\text{ГРІ} = \text{MNA/MNB} \quad (2.2)$$

Жорсткість паренхіми печінки діагностували за швидкістю зсувної хвилі (м/с) за допомогою методу зсувнохвильової еластографії (VTQ-ARFI) на апараті Siemens S 2000 (Німеччина). Завдяки конвексному датчику частотою 2 – 5 МГц на глибині 10 – 50 мм від капсули печінки робили не менше 10 успішних визначень, після чого вираховували медіану, яка і характеризувала жорсткість паренхіми печінки (м/с). Показники еластографії 1,23 - 1,37 м/с відповідали стадії фіброзу F1, в діапазоні 1,38 - 2,0 м/с – стадії F2, 2,01-2,64 м/с – F3, більше 2,64 м/с – F4 по шкалі Metavir [213].

Ступінь стеатозу печінки та його природу визначали за допомогою ратифікованого набору «SteatoTest», «ASH» та «NASH-Test» (BioPredictive, Франція). Стадію фіброзу печінки визначали шляхом використання ратифікованого набору маркерів для кількісної біохімічної оцінки фіброзу «FibroTest» (BioPredictive, Франція), методика (Т.Poinard) [170], виконаною лабораторією SINEVO (м. Чернівці). Пацієнтам проводили забір крові з визначенням наступних показників: АлАТ, АсАТ, ГГТ, загального білірубіну, триацилгліцеролів, загального холестеролу, глюкози, аполіпопротеїну А1 гаптоглобіну та альфа-2-макроглобуліну враховуючи ІМТ, віковий та гендерний показники. Оцінювали тест за 5 графічними шкалами: FibroTest, що використовується для оцінки стадії фіброзу печінки, SteatoTest - для встановлення ступеня стеатозу гепатоцитів, ActiTest, що свідчить про вираженість запального процесу в гепатоцитах, шкали NashTest і AshTest про неалкогольний чи алкогольний стеатогепатит. Стадію фіброзу інтерпретували за шкалою Metavir: F0 - немає фіброзу, F1 – портальний фіброз без септ, F2 – портальний фіброз з поодинокими септами, F3 – множинні порто-центральні септи, F4 – цироз. ActiTest: A0 – немає активності, A1 – мінімальна, A2 – помірна та A3 – висока активність. SteatoTest: S0 – немає стеатозу (<1% жирової дистрофії гепатоцитів), S1 - мінімальний стеатоз (1-5%), S2 - помірний стеатоз (6-32%), S3 - виражений стеатоз (>32%). NashTest: N0 - відсутній НАСГ, N1 ймовірний НАСГ, N2 – достовірний НАСГ [171].

Функцію зовнішнього дихання оцінювали шляхом проведення комп'ютерної спірометрії з вимірюванням петлі «потік/об'єм» на апараті MIR3Spirolab II (Німеччина). Дослідження проводили вранці, натще, після відпочинку не менше 30 хв, приміщення перед процедурою добре провітрили. За 6 годин до початку відміняли бронхолітики короткої дії та за 24 години скасовували інгаляцію бронхолітиків тривалої дії. Під час оцінки показників брали до уваги температуру та відносну вологість повітря, атмосферний тиск. Отримані дані вираховувались у відсотках від належних значень. Дослідження проводилось при спокійному та форсованому диханні. ФЗД оцінювали до та через 15 хв після проби з β 2-агоністом короткої дії сальбутамолом у дозі 400 мкг для визначення зворотності бронхообструкції. Визначали життєву ємність легень (ЖЄЛ), форсовану ЖЄЛ (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ1), співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ та пікову об'ємну швидкість (ПОШ). Про незворотність бронхіальної обструкції свідчила відсутність післябронходилятаційного приросту ОФВ1 більше 12% (0,II). Післябронходилятаційне зниження співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ < 70 % є основним об'єднуючим чинником ступенів важкості ХОЗЛ, що вказує на обмеження експіраторного потоку. [79].

Стан вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через 2 год після навантаження глюкозою (глюкозотолерантний тест) глюкозооксидазним методом, вмістом у крові інсуліну натще (DRG System) методом імуноферментного аналізу (ІФА), вмістом в крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою стандартних наборів реактивів „Simko Ltd” (м.Львів) за методом В.А. Королева [385]. Ступінь ІР встановлювали за величиною індексу маси тіла (ІМТ), ОТ/ОС; індексом НОМА-ІР (D.R. Matthews et al.) [386], який обчислювали із використанням програми НОМА Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія).

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), високої щільності (ЛПВЩ) за допомогою діагностичних стандартних наборів фірми „Simko Ltd” (м.Львів). Для обчислення вмісту в крові ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) користувались формулою W.T. Friedewald [387](2.3):

$$\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{Х} - [\text{ХС ЛПВЩ} + (\text{ТГ}/2,2)] (\text{ммоль/л}). \quad (2.3)$$

Обчислювали індекс атерогенності (ІА) (2.4):

$$\text{ІА (у.о.)} = (3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ} \quad (2.4)$$

Гормональну регуляцію ліпідного обміну оцінювали за вмістом у крові лептину та адипонектину методом ІФА: Adiponectin ELISA (Mediagnost GvбH, Німеччина), Leptin ELISA KIT (Diagnostics Biochem Canada Inc, Онтаріо). Вміст у крові ЦК-18 визначали використовуючи ІФА набір TPS ELISA (IDL Biotech AB, Швеція) на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS (AWARENESS TECHNOLOGY, INC., США). Вміст у крові монооксиду нітрогену (NO) вивчали за L.C. Green (1982) [388]. Вміст у крові С-реактивного білку (СРБ) визначали згідно з інструкцією (Humateх CRP «HUMAN», Німеччина).

Зміни вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного (ВОП) за С.С.Тетянець (1985) [389] та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) за М.С.Осадчуком (1979) [389], гексозамінів (ГА) за О.Г.Архіповою (1988) [389], серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК) за допомогою наборів фірми „Даниш Ltd” (м.Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом М.Р. Ревіна (1976) [389]. Стан колагенолітичної активності (КЛА) плазми крові вивчали за інтенсивністю лізису колагену (лізис азоколу) за допомогою реактивів фірми „Даниш Ltd” (Львів). Вміст у крові колагену IV типу визначали шляхом ІФА за допомогою реактивів (ELISA).

Вміст H₂S у плазмі крові визначали спектрофотометричним методом, що базується на реакції сульфід-аніону та кислого розчину N,N-диметил-п-фенілендіаміну у присутності хлориду заліза III [57]. Протеїназо-інгібіторну систему досліджували шляхом визначення вмісту α₂-макроглобуліну (α₂-МГ) у сироватці крові [389].

Концентрацію в крові метаболітів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ): ізольовані подвійні зв'язки (ІПЗ), дієнові кон'югати (ДК) визначали за І.А. Волчегорським (1989) [390], малоновий альдегід (МА) - за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим (1972) [391]. Активність системи антиоксидантного захисту (АОЗ) визначали за вмістом у крові відновленого глутатіону (ГВ) (за І.Ф. Мещишеним, І.В.

Петровою (1983)) [392], каталази (за М.А. Королюк (1988)) [393], активність ферментів розраховували на 1г Нв.

Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом Н.І. Габріелян при довжині хвилі 254 та 280 нм [389]. Протеолітичну активність плазми крові вивчали використовуючи азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис високомолекулярних білків), азокол (лізис колагену) із застосування стандартних наборів реактивів („Simko Ltd”, Львів).

Для встановлення патоморфологічної особливості печінкової та легеневої тканини за умов ізольованого та коморбідного перебігу НАСГ та ХОЗЛ на тлі ожиріння використано матеріал автопсії 27 випадків НАСГ, ожиріння I ступеня із коморбідним ХОЗЛ II-III стадії (14 випадків), без ХОЗЛ (13 випадків) та з ізольованим ХОЗЛ (12 випадків), а саме: ранні розтини померлих – до 1 години після встановлення факту біологічної смерті. Причини смерті: черепномозкові травми, гострі інсульти, раптова коронарна смерть, зі встановленими за життя НАСГ, ожиріння, ХОЗЛ 2-3 ст. Групи були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння.

Свіжий матеріал фіксували протягом 22 годин у нейтральному забуференому 10% водному розчині формаліну за Р. Ліллі [394], після чого здійснювали зневоднювання у висхідній батареї етанолу і заливку в парафін. З парафінових блоків на санному мікротомі виготовляли зрізи товщиною 5 мкм. Парафінові зрізи монтували на неімуногенні предметні скельця SuperFrost®Plus (Germany). З оглядовою метою зрізи зафарбовували гематоксилином і еозином. Для виявлення компонентів позаклітинного матриксу нами використана методика Н.З. Слінченко [395] («хромотроп 2В»–«водний блакитний» після протравки фосфорно-вольфрамовою кислотою); для виявлення нейтральних жирів у тканині печінки виконували заморожені зрізи із забарвленням шарлахом за А. С. Горделадзе. При постановці гістохімічних реакцій дотримувалися стандартизації протоколу методики для всіх зрізів. Виконували негативні та позитивні контролю. При виконанні гістологічних досліджень використовували мікроскоп біологічний Delta Optical Evolution 300 Trino Plan LED; збільшення x40, x100, x400, x600, x1000 (окуляр x10; об’єктиви x4, x10, x40, x60, x100).

2.4. Статистична обробка результатів

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових результатів, які були отримані. Розподіл даних перевіряли на нормальність використовуючи тести Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. За умов нормального розподілу, кількісні показники відображали у вигляді середнє (M) \pm стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього ($Q75$) і нижнього квантилів ($Q25$) у якості міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених).

За умов нормального розподілу дані порівнювали застосовуючи параметричні методи з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. Якщо ж розподіл був відмінним від нормального користувалися медіанним тестом, обчислювали ранговий U-критерій Манна-Уїтні, а для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (якщо досліджувався взаємозв'язок між залежними групами). Порівнюючи групи за якісними ознаками користувалися методом визначення ступеня відношення шансів (ВШ – OR, odds ratio) та відносного ризику (RR, relative risk) за довірчого інтервалу 95% (CI, confidence interval). Відношення шансів вважали достовірним при $p < 0,05$. Для його підрахунку користувалися програмою Past3. Порівнюючи якісні ознаки в динаміці лікування, застосовували точний критерій Фішера (критерій Фішер 2×2), котрий обчислювали за допомогою онлайн-калькулятора <https://www.socscistatistics.com/tests/fisher/default2.aspx>. Порівнюючи кількісні ознаки впродовж лікування та міжгрупову різницю після запропонованої терапії, користувалися t-критерієм Стьюдента для пов'язаних вибірок.

Для оцінки міри залежності між змінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Для встановлення взаємозв'язку між змінними користувалися ROC аналізом (Receiver Operating Characteristic curve analysis) з обчисленням площі під ROC кривою [396].

Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 10.0 (Stat Soft inc., США),

Microsoft Excel 2016 (Microsoft, CILIA).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, ЗМІНИ ЛАБОРАТОРНИХ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ

3.1. Клініко-біохімічні детермінанти, синдромна характеристика неалкогольного стеатогепатиту у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

У обстежених хворих НАСГ клінічно проявлявся такими синдромами: астено-вегетативним (42,6%), диспепсичним (нудота, здуття живота, розлади стільця) (40,5%), абдомінально-больовим (важкістю чи відчуттям дискомфорту у правій підреберній ділянці) (22,6%), холестатичним (гіркота в роті, свербіж шкіри, ксантоми, ксантелазми на повіках) (28,6%), гепатомегалією (94,8%), спленомегалією (13,4%) та ендокринними розладами: ожиріння I ступеня діагностовано у 100,0% хворих, у 44,2% було встановлено порушення толерантності до глюкози (ПТГ) (див. додаток В 6).

При аналізі клінічних проявів НАСГ у хворих 2-ї групи слід зазначити вірогідно вищу їх частоту та інтенсивність. Зокрема, ознаки астено-вегетативного синдрому: психоемоційна лабільність, безсоння, дратівливість, біль голови, загальна слабкість, зниження фізичної та розумової активності, турбували хворих обох груп. Однак, у пацієнтів за коморбідності з ХОЗЛ такі скарги спостерігалися у 8,7 раза частіше ($p < 0,05$) ($OR = 8,67$; 95% ДІ [3,51-21,41]) у порівнянні з хворими 1-ї групи, що, ймовірно, зумовлено синдромом ендотоксикозу, як наслідок зростання нагромаджених токсичних не знешкоджених печінкою метаболітів в крові за умов ХОЗЛ у фазі загострення.

Поширеними скаргами у хворих на НАСГ були прояви диспепсичного синдрому, а саме: важкість та дискомфорт в правій підреберній ділянці, відрижка повітрям, нудота, метеоризм, зниження апетиту, котрі у хворих 2-ї групи також виникали частіше порівняно з пацієнтами 1-ї групи (у 1,7 раза ($p < 0,05$) ($OR = 3,50$; 95% ДІ [1,55-7,89])). У значної кількості хворих відзначено клінічні прояви синдрому холестазу. Спостерігались скарги на гіркоту в роті, свербіж шкіри, ксантоми та ксантелазми повік у 28,6% хворих 1-ї групи та 62,5%

хворих на НАСГ та ХОЗЛ ($p < 0,05$) ($OR = 4,12$; 95% ДІ [1,76-9,62]). Прояви абдомінально-больового синдрому: біль або дискомфорт у правому підребер'ї чи епігастрії реєстрували у хворих 2-ї групи із частотою, що перевищувала таку у пацієнтів 1-ї групи у 3,9 рази ($p < 0,05$) ($OR = 3,86$; 95% ДІ [1,58-9,40]).

У хворих на НАСГ гепатомегалія зустрічалась у 33 хворих 1-ї групи (94,8%) та у 89 хворих 2-ї групи (98%), тобто майже у всіх пацієнтів спостерігалось збільшення розмірів печінки ($OR = 5,39$; 95% ДІ [0,47-61,48]). Порівнюючи дані перкуторного визначення меж печінки за методикою М.Г. Курлова, було встановлено, що у хворих на НАСГ за коморбідного перебігу з ХОЗЛ параметри були вірогідно більшими. Так у хворих 2-ї групи нижній край печінки виступав з-під реберної дуги на $(3,01 \pm 0,05)$ см, а у хворих 1-ї групи на $(2,57 \pm 0,05)$ см. Щодо середніх розмірів печінки, то у хворих на НАСГ та ХОЗЛ 1-й розмір $(17,72 \pm 1,23)$, 2-й розмір – $(15,54 \pm 1,18)$ см, 3-ій розмір – $(12,37 \pm 1,15)$ см; у пацієнтів з НАСГ: 1-й розмір – $(16,04 \pm 1,21)$ см, 2-й розмір – $(14,11 \pm 1,10)$ см, 3-ій розмір – $(11,02 \pm 1,17)$ см відповідно. Ліва межа печінкової тупості виходила за ліву пригруднинну лінію. Пальпаторно визначали гострий край печінки, гладку поверхню, щільноеластичну консистенцію. Гепатомегалія зумовлена жировим переродженням печінки, розвитком запального процесу з інфільтративними змінами тканин та запуском фіброзуючих реакцій. У 13,4% хворих 1-ї групи та у 36,1 % пацієнтів 2-ї групи було виявлено спленомегалію ($p < 0,05$) ($OR = 3,31$; 95% ДІ [1,17-9,37]).

У всіх хворих на НАСГ встановлено синдром ендокринних розладів, що проявлявся ожирінням I ступеня та ПТГ. Однак, якщо ожиріння I ступеня спостерігалось у 100% пацієнтів обох груп, то ПТГ відмічено у 84 (93,4%) хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ та у 15-ти (44,2%) хворих на НАСГ без ХОЗЛ ($OR = 14,0$; 95% ДІ [4,68-41,83]). (див. додаток В 6).

Аналізуючи результати біохімічного дослідження крові, у хворих на НАСГ встановлено переважання синдромів цитолізу, холестази, мезенхімально-запального, ПКН. Цитолітичний синдром виявлено у 100% обстежуваних ($OR = 1,0$, 95% ДІ [0,58-62,5]), холестатичний – у 73,5% хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ, що у 5,2 раза перевищував за частотою показник у 1-й групі ($p < 0,05$) ($OR = 5,27$; 95% ДІ [2,27-12,21]). Мезенхімально-запальний синдром в 2-й групі хворих виникав з вищою частотою, ніж у 1-й

групі - у 10,9 рази ($p < 0,05$) (OR = 10,85; 95% ДІ [4,06-29,0]) та синдром ПКН (51,2 %), який виникав з вищою частотою, ніж у 1-й групі - у 4,2 рази ($p < 0,05$) (OR = 4,18; 95% ДІ [1,66-10,55]). (див. додаток В 6).

При аналізі цитолітичного синдрому встановлено, що у хворих на НАСГ спостерігалось зростання середніх показників активності АлАТ та АсАТ в сироватці крові, які у хворих 1-ї групи в 3,1 та 2,4 рази перевищували показники у ПЗО ($p < 0,05$) та зниження коефіцієнта де Рітиса (АсАТ/АлАТ) в 1,3 рази ($p < 0,05$). (див. додаток В 7). У хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ встановлено більш інтенсивний цитолітичний синдром, оскільки активність АлАТ у 3,8 рази ($p < 0,05$) перевищила показник в групі ПЗО, а активність АсАТ – у 3,3 рази ($p < 0,05$), що характеризувалося зниженням коефіцієнта де Рітиса у 1,2 рази ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО.

Концентрація загального білірубіну в сироватці крові у хворих за ізольованого перебігу НАСГ перевищувала нормативні показники у 1,5 рази ($p < 0,05$) порівняно з його зростанням за коморбідності з ХОЗЛ – у 1,9 рази ($p < 0,05$). Також підвищувались обидві його фракції: кон'югована – відповідно у 2,3 рази ($p < 0,05$) проти 1,5 рази ($p < 0,05$) у хворих 1-ї групи, та некон'югована, котра у хворих 2-ї групи зростала у 1,8 рази ($p < 0,05$) проти 1,3 рази ($p < 0,05$) при ізольованому НАСГ.

Аналізуючи інтенсивність холестатичного синдрому встановлено, що активність ЛФ у хворих 1 групи зростала у 1,2 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою ПЗО, однак, у хворих 2-ї групи спостерігалось максимальне її підвищення – у 1,4 рази ($p < 0,05$). Активність ГГТ також інтенсивніше зростала у групі НАСГ та ХОЗЛ – у 1,3 рази ($p < 0,05$) проти 1,2 рази ($p < 0,05$) у хворих 1-ї групи (див. додаток В 7).

У хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ встановлено порушення білковосинтезуючої функції печінки у вигляді зниження середнього вмісту загального білка у 51,2% пацієнтів, що у 1,3 рази ($p < 0,05$) нижче у порівнянні з групою ПЗО та вмісту альбумінів в крові, котрі були в 1,4 рази ($p < 0,05$) нижчими за нормативні показники. Щодо пацієнтів 1-ї групи, то зниження даних показників було невірогідним, відображаючи лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$), м'які прояви синдрому ПКН спостерігались лише в 19,7% хворих.

Активність мезенхімально-запального синдрому оцінювали за наявності

гіперглобулінемії, зростанням показника тимолової проби та зниженням альбуміно-глобулінового коефіцієнта. Про вираженість цього синдрому у хворих на НАСГ та ХОЗЛ свідчить зростання у 1,5 рази ($p < 0,05$) вмісту в крові глобулінів проти 1,2 рази ($p < 0,05$) у хворих 1-ї групи, збільшення тимолової проби у 1,6 рази ($p < 0,05$) проти 1,3 рази ($p < 0,05$) у пацієнтів з НАСГ, зниження альбуміно/глобулінового співвідношення у 2,1 рази ($p < 0,05$) проти 1,3 рази ($p < 0,05$), що в свою чергу, зумовлено також і загостренням ХОЗЛ (див. додаток В 7).

Аналізуючи отримані дані біохімічних скринінгових тестів: Steato-test, NASH-test, ASH-test, встановлено, що у хворих на НАСГ вірогідно підвищений індекс стеатозу (ІС) гепатоцитів: у 3,4 рази ($p < 0,05$), у той час, коли у хворих із коморбідними НАСГ та ХОЗЛ перевищення склало 4,2 рази ($p < 0,05$) (див. додаток В 8). Слід зазначити, що показники стеатотесту у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла статистично не відрізнялися від показника у ПЗО, однак знаходилися на верхній межі норми ($p > 0,05$). Також, у хворих 1-ї та 2-ї груп встановлено вірогідність НАСГ, але у хворих на НАСГ на тлі ожиріння показник Nash-тесту перевищував нормативні показники у 3,2 рази ($p < 0,05$), а за умов поєднаного перебігу з ХОЗЛ у 3,4 рази ($p < 0,05$), в 3-й групі зміни були не вірогідними ($p > 0,05$). Аналізуючи Ash-тест, встановлено, що у хворих усіх груп не спостерігається зростання даного показника ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність вживання алкоголю та дає можливість виключити алкогольну етіологію стеатогепатиту (див. додаток В 8).

У хворих на НАСГ не встановлено S0 ступеня стеатозу (див. додаток В 9). Однак, у 57,1% хворих 1-ї групи визначено ступінь стеатозу S1, що у 3,5 рази вище ($p < 0,05$) порівняно з хворими 2-ї групи, у яких ступінь S1 зустрічався лише у 16,3 %. Стосовно S2 ступеня, то у групі НАСГ та ХОЗЛ він встановлений у 57,9% хворих, що у 1,8 рази ($p < 0,05$) перевищує такий у хворих на НАСГ та ожиріння, де лише 31,4 % пацієнтів мали S2 ступінь стеатозу. Ступінь стеатозу S3 також спостерігали частіше у 2-й групі, а саме у 25,8% хворих проти 11,5% пацієнтів 1-ї групи (частіше у 2,2 рази ($p < 0,05$)).

Аналізуючи антропометричні показники встановлено, що хворі усіх груп не мали статистичної відмінності щодо зросту, але хворі на НАСГ мали достовірну відмінність щодо ІМТ (див. додаток В 10). Так у хворих на НАСГ на тлі ожиріння ІМТ перевищував показник у групі ПЗО в 1,3 рази ($p < 0,05$), а за коморбідності з ХОЗЛ - в 1,4 рази ($p < 0,05$) за відсутності

статистичної різниці між групами ($p > 0,05$), щодо хворих 3-ї групи зміни були не вірогідними ($p > 0,05$).

У 1-й та 2-й групах було встановлено ожиріння I ступеня за абдомінальним типом, який оцінювали за ОТ та за співвідношенням ОТ / ОС . У хворих 1-ї групи ОТ в 1,4 раза ($p < 0,05$) перевищував такий в групі ПЗО, а у хворих 2-ї групи в 1,5 раза ($p < 0,05$) за відсутності достовірної різниці між групами 1 та 2, між чоловіками та жінками в кожній групі ($p > 0,05$). ОС у хворих 1-ї групи був вищим від показника у ПЗО на 15,4% ($p < 0,05$), у хворих 2-ї групи – на 19,3% ($p < 0,05$) за відсутності вірогідної статистичної різниці між групами. Однак, в 1-й та 2-й групах встановлена статистична значущість між показником ОС у чоловіків та жінок ($p < 0,05$). Щодо співвідношення ОТ / ОС, то у хворих на НАСГ показник був вірогідно вищим порівняно з таким в ПЗО: у 1,2 рази ($p < 0,05$), за відсутності вірогідності між 1-ю та 2-ю групами ($p > 0,05$) (див. додаток В 10).

3.2. Оцінка даних інструментальних методів дослідження у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень

УСГ дослідження печінки обстежених хворих виявило високу частоту і вірогідний ступінь гепатомегалії, середньозернисту трансформацію структури та мозаїчне ущільнення (гіперехогенність, „строкатість”) паренхіми печінки внаслідок її запалення, істотний ступінь стеатозу печінки (значний відсоток дорзального згасання УСГ-сигналу).

Аналізуючи дані, отримані шляхом проведення УСГ дослідження печінки та селезінки, встановлено збільшення УСГ розмірів печінки та селезінки у хворих 1 та 2 груп ($p < 0,05$) (див. додаток В 11). Так у хворих на НАСГ на тлі ожиріння встановлено перевищення нормальних показників правої частки печінки в 1,2 раза ($p < 0,05$), у той час, як у хворих на НАСГ та ХОЗЛ в 1,4 раза ($p < 0,05$) за наявності вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Збільшення лівої частки у хворих 2-ї групи в 1,8 раза перевищувало дані в групі ПЗО проти 1,6 раза ($p < 0,05$) у 1-й групі, за відсутності вірогідності між 1-ю та 2-ю групами ($p > 0,05$).

У хворих на НАСГ встановлено спленомегалію: у хворих 1-ї групи ширина селезінки у 1,2 раза ($p < 0,05$) перевищувала нормативні значення, а у хворих 2-ї групи – у 1,3 раза

($p < 0,05$) без статистичної значущості між даними групами ($p > 0,05$). Довжина селезінки хворих 1-ї групи зросла на 12,0% ($p < 0,05$) проти 18,4% в 2-й групі ($p < 0,05$) у порівнянні з групою ПЗО та відсутністю вірогідної різниці між 1-ю та 2-ю групами ($p > 0,05$). У хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ не встановлено ознак спленомегалії ($p > 0,05$).

Аналіз показника жорсткості печінки шляхом хвилезсувної еластографії (див. додаток В 11) вказує на те, що при НАСГ жорсткість печінки вірогідно перевищує показник у ПЗО у 1,3 раза ($p < 0,05$), водночас, у хворих на НАСГ із ХОЗЛ – у 1,4 раза ($p < 0,05$), що свідчить про вищу стадію фіброзу печінки.

Досліджуючи акустичну картину печінки, встановлено високу частоту прояву таких ознак як дистальне згасання ультразвукового сигналу (OR=1,0 95% ДІ [0,58-62,5]) та підвищена ехогенність печінки (OR=2,67; 95% ДІ [0,36-19,17]) серед хворих на НАСГ, що вказує на наявність стеатозу (див. додаток В 12). Такі ознаки, як нерівний контур печінки, заокругленість нижнього краю печінки, середньозерниста структура печінки спостерігалися частіше у хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ, що вірогідно пов'язано з запальними та фіброзними змінами в печінці. Так нерівний контур печінки спостерігався лише у 1 (2,8%) особи 1-ї групи та 3 (3,1%) осіб 2-ї групи (OR=1,17; 95% ДІ [0,12-11,67]). Заокруглений нижній край печінки визначався у 74 (82,2%) хворих на НАСГ та ХОЗЛ проти 27 (77,1%) хворих з НАСГ (OR=1,37; 95% ДІ [0,53-3,57]). Середньозерниста структура печінки визначалась у 34 (37,8%) хворих 2-ї групи на противагу 4 (14,3%) хворим у 1-й групі (OR=4,7; 95% ДІ [1,57-14,49]). Щодо дрібнозернистої структури печінки, то її виявляли у 30 (85,7%) осіб з НАСГ та лише у 54 (60,0%) хворих на поєднану патологію (OR=0,25; 95% ДІ [0,09-0,70]), що вказує на посилення неоднорідності структури печінкової тканини саме у хворих на НАСГ та ХОЗЛ. Також у хворих визначили збіднення судинного малюнку, котрий був менш виразним у 2-й групі хворих у 78 (86,7%) осіб проти 24 (68,6%) хворих 1-ї групи (OR=2,68; 95% ДІ [1,16-7,0]) (див. додаток В 12).

В обстежених хворих спостерігали статистично достовірне зростання ГРІ ($p < 0,001$). Так, медіана та 25-й і 75-й квартильні значення для ГРІ у ПЗО становили 1,12 (1,0–1,26), у 1-й групі - 1,93 (1,75–2,18), у 2-й групі - 2,46 (2,27–2,65). Аналіз показника OR за фактом підвищення ГРІ у групах порівняння (2 із 1) вказує на достовірні відмінності: OR=2,04 [ДІ 95% 1,11-3,76]. Підвищення ГРІ асоційований з кількістю нагромаджених ліпідів у

паренхімі печінки, про що свідчить наявність прямого статистично достовірного сильного кореляційного взаємозв'язку між ступенем стеатозу (за даними Steato-test) та ГРІ ($r=0,81$; $p<0,001$).

Однак, у пацієнтів із НАСГ на тлі ожиріння зміни ехогенності печінки, зумовлені наявністю неалкогольного стеатозу, різною мірою були асоційовані з антропометричними та лабораторними показниками. Прямий статистично достовірний різної сили зв'язок у хворих на НАСГ та ожиріння встановлений між ГРІ та ІМТ ($r=0,64$; $p<0,001$), ОТ/ОС ($r=0,57$; $p<0,001$), АлАТ ($r=0,38$; $p<0,05$), ЛФ ($r=0,33$; $p<0,05$), ГГТ ($r=0,28$; $p<0,05$). Водночас, у хворих на НАСГ із ХОЗЛ матриця кореляційних зв'язків дещо змінила свою силу: прямий статистично достовірний вищої сили взаємозв'язок встановлений між ГРІ та ІМТ ($r=0,71$; $p<0,001$), ОТ/ОС ($r=0,64$; $p<0,001$), АлАТ ($r=0,43$; $p<0,05$), ЛФ ($r=0,42$; $p<0,05$), ГГТ ($r=0,45$; $p<0,05$) (див. додаток В.13).

Для визначення діагностичної значущості ГРІ нами використано ROC-аналіз, згідно з яким зростання цього показника є ефективним маркером діагностики НАСГ, при якому AUROC для ГРІ становив 0,97 (95% ДІ 1,06–2,98; $p<0,001$). Порогове значення для ГРІ, при підвищенні якого діагностувався НАСГ, розраховано на рівні $> 1,48$, а чутливість, специфічність, PPV та NPV відповідно становили 93,8%; 100%; 100% та 73,9%. Аналіз результатів діагностичного тесту для хворих із коморбідним перебігом НАСГ та ХОЗЛ вказує на те, що AUROC для ГРІ становила 0,99 (95% ДІ 1,18–3,24; $p<0,001$), також зросли чутливість та NPV відповідно до 96,8% і 87,8% при розрахованому оптимальному пороговому значенні ГРІ $>1,52$. Для ГРІ відзначено помірне підвищення порогового значення разом зі зростанням діагностичної цінності.

Аналізуючи показники функції зовнішнього дихання встановлено, що у всіх групах хворих ОФВ1 / ФЖЄЛ після інгаляції сальбутамолом було менше 70% ($p<0,05$), ОФВ1 30-79% від належного, а приріст після інгаляції β -адреноміметиком становив менше 12% (< 200 мл), що свідчить про незворотні обструктивні зміни, стійкий генералізований БОС у хворих 2 та 3 ступенів важкості ХОЗЛ (див. додаток В 14).

При аналізі показників ОФВ1 у хворих з ХОЗЛ 2В (3А підгрупа) та за коморбідності ХОЗЛ 2В із НАСГ (2А підгрупа) встановлено, що показник ОФВ1 до інгаляції сальбутамолом у хворих із коморбідністю на 9,4% нижчий від показника у хворих з

ізолюваним ХОЗЛ ($p < 0,05$). Водночас, показник після інгаляції сальбутамолом у 2А підгрупі був нижчий від показника у 3А підгрупі на 13,4% ($p < 0,05$), що свідчить про вищий ступінь БОС в групах з коморбідним НАСГ ($p < 0,05$).

Подібні вірогідні зміни встановлені при порівнянні показника ФЖЄЛ у хворих 2А та 3А підгруп – зниження склало 5,1 % ($p < 0,05$), при порівнянні 2В із 3В підгрупою – 5,5 % ($p < 0,05$). Результатом вищевказаних змін було істотне зниження показника індексу Тіффно після інгаляції сальбутамолом у 2А підгрупі на 6,2 % у порівнянні з показником у 3А підгрупі ($p < 0,05$) та на 13,1 % - при порівнянні показників між 3В та 2В підгрупами ($p < 0,05$).

При аналізі показників ПОШВ у хворих з ХОЗЛ 2В (3А підгрупа) та за коморбідності ХОЗЛ 2В із НАСГ (2А підгрупа) встановлено, що показник до інгаляції сальбутамолом у хворих із коморбідністю на 13,7% нижчий від показника у хворих з ізолюваним ХОЗЛ ($p < 0,05$). Водночас, показник після інгаляції сальбутамолом у 2В підгрупі був нижчий від показника у 3В підгрупі на 14,9% ($p < 0,05$), що свідчить про вищий ступінь БОС в групах хворих на ХОЗЛ із коморбідним НАСГ ($p < 0,05$).

У хворих з ізолюваним ХОЗЛ 2 В та 3 С, D приріст ОФВ1 був вірогідним порівняно з вихідними показниками і складав 11,1% ($p < 0,05$) та 9,8% ($p > 0,05$), проти невірогідного приросту у хворих за коморбідності з НАСГ, де він становив 6,2% та 5,6% ($p > 0,05$), що свідчить про роль НАСГ та ожиріння у зростанні важкості перебігу ХОЗЛ. Щодо приросту ФЖЄЛ після інгаляції – він був вірогідний лише в групах хворих на ХОЗЛ 2 В та 3 С, D і становив 5,5% та 4,6% ($p < 0,05$), при поєднаного перебігу НАСГ та ХОЗЛ спостерігалась лише тенденція до зростання показників – на 3,8% та 2,7% ($p > 0,05$) відповідно у 2А та 2В підгрупах. Співвідношення ОФВ1 / ФЖЄЛ після інгаляції зростало у хворих 3А підгрупи на 5,5% ($p < 0,05$) проти 4,8% ($p > 0,05$) в 2А підгрупі, у хворих 3В підгрупи на 4,8% ($p > 0,05$) проти 2,6% ($p > 0,05$) в 2В підгрупі, що вказує на участь НАСГ в розвитку БОС.

Показник ЖЄЛ до інгаляції в 2А підгрупі був нижчий на 25,2 % за показник у хворих 3А підгрупи, а також на 25,2 % нижче від показника у ПЗО, що свідчить про приєднання рестриктивного компоненту ЛН у хворих із коморбідністю з НАСГ (див. додаток В 14). Водночас, у хворих 2В підгрупи показник ЖЄЛ був вірогідно нижчим від показника у хворих 3В підгрупи на 27,5% до інгаляції та на 27,9 % - після інгаляції сальбутамолом ($p < 0,05$), а також у 1,6 та 1,9 рази нижчим відповідно від показника у ПЗО, що вказує на

роль саме НАСГ та ожиріння в приєднанні рестриктивного типу дихальної недостатності у даних хворих.

Щодо ПОШВ, то у хворих на ХОЗЛ (3А та 3В підгрупи) приріст становив 11,8% та 10,1% ($p < 0,05$) проти 9,4% та 5,4% у 2А та 2В підгрупах відповідно ($p > 0,05$). Отже, післябронходилятаційний приріст показників у хворих на ХОЗЛ за коморбідності з НАСГ був вірогідно нижчим порівняно з ізольованим ХОЗЛ, що зумовлено практичною відсутністю чутливості адренергічних рецепторів до впливу β -адреноміметика, що вказує на істотний адренергічний дисбаланс у цих хворих.

Аналізуючи ступінь БОС після проби в групах порівняння встановлено, що у хворих на ХОЗЛ за коморбідності з НАСГ ступінь зниження ОФВ1 нижчий, ніж за ізольованого перебігу (див. додаток В 15): відповідно зниження у групі хворих на ХОЗЛ 2 В склало 1,5 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), на НАСГ та ХОЗЛ 2В (2А підгрупа) – у 1,7 рази ($p < 0,05$). У хворих на ХОЗЛ 3 С, D та за поєданого перебігу НАСГ та ХОЗЛ 3 С, D – відповідно у 2,4 та 2,8 рази ($p < 0,05$). Також варто зауважити, що показник ФЖЄЛ знижувався незначно в усіх групах хворих, і знаходився на рівні 88 - 97%, але встановлена залежність його більшого зниження у хворих з коморбідною патологією: у осіб з НАСГ та ХОЗЛ 2 В на 8,4% ($p < 0,05$), а з ХОЗЛ 3 С, D на 13,4% ($p < 0,05$) порівняно з нормативними показниками, за наявності статистично вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

У всіх хворих співвідношення ОФВ1 / ФЖЄЛ було нижче 70%, що вказувало на наявність порушень ФЗД за обструктивним типом. Так, у хворих на ХОЗЛ 2 В ОФВ1 / ФЖЄЛ знижувався у 1,3 рази ($p < 0,05$), а за умов коморбідності з НАСГ в 1,5 рази ($p < 0,05$). Аналогічно, у хворих з ХОЗЛ 3 С, D показник знижувався в 2,0 рази ($p < 0,05$) порівняно з контролем, а за поєданого перебігу з НАСГ – у 2,3 рази ($p < 0,05$). ПОШВ за ізольованого перебігу ХОЗЛ була зниженою у 1,9 та 2,0 рази відповідно ($p < 0,05$), а за коморбідності з НАСГ у 2,0 та 2,3 рази ($p < 0,05$), що також свідчить про внесок НАСГ та ожиріння у формування бронхообструктивного синдрому. Показник ЖЄЛ у пацієнтів із НАСГ, ожирінням та ХОЗЛ був вірогідно нижчим у порівнянні з ПЗО у 1,6 та 1,8 рази у 2А та 2В підгрупах відповідно ($p < 0,05$), водночас у хворих на ХОЗЛ 2 В він знижувався на 13,8%, а в хворих на ХОЗЛ 3 С, D на 31,2% ($p < 0,05$) з наявною вірогідною статистичною міжгруповою різницею ($p < 0,05$), що свідчить про приєднання рестриктивного типу

дихальної недостатності, інтенсивність якої посилюється за коморбідності з НАСГ та ожирінням. Таким чином, коморбідність з НАСГ у хворих на ХОЗЛ сприяє посиленню обструкції бронхів та розвитку рестриктивних змін (див. додаток В 15).

Проведений кореляційний аналіз між ЖЄЛ та ІМТ у хворих показав наявність зворотного слабкого зв'язку ($r = -0,37$ ($p < 0,001$)). Кореляційна залежність між ОФВ1 та ІМТ в обстежених хворих була слабка ($r = -0,29$; $p < 0,05$).

Резюме. Клінічний перебіг НАСГ за коморбідності з ожирінням характеризується вищою частотою та інтенсивністю клінічних синдромів, маніфестація яких вірогідно зростає за умов приєднання ХОЗЛ: астено-вегетативного (OR=8,67, 95% ДІ 3,51-21,41), абдомінально-больового (OR=3,86, 95% ДІ 1,58-9,40), портальної гіпертензії (спленомагалія, OR=3,31, 95% ДІ 1,17-9,37), холестазу (OR=4,12, 95% ДІ 1,76-9,62); а також частота та інтенсивність біохімічних синдромів: мезенхімального запалення (OR=10,85; 95% ДІ [4,06-29,0]), холестазу (OR=5,27; 95% ДІ [2,27-12,21]), ПКН (зниження вмісту альбумінів, OR=4,18; 95% ДІ [1,66-10,55]).

Коморбідний перебіг НАСГ із ХОЗЛ характеризується вищим ступенем стеатозу печінки (ГРІ, OR=2,04 [ДІ 95% 1,11-3,76]) у порівнянні з групою хворих на НАСГ без ХОЗЛ ($p < 0,05$), та вищим діагностичним порогом значень ГРІ, який корелює зі ступенем стеатозу печінки, визначеним за Steato-test ($r = 0,81$; $p < 0,001$).

Під час проведення УСГ дослідження встановлено, що найчастіше у хворих на НАСГ спостерігалась гепатомегалія, неоднорідність структури печінки, а саме її середньо- та крупнозернистість, заокруглений нижній край печінки, підвищення ехогенності паренхіми, корті частіше спостерігались у хворих з коморбідною патологією, що в свою чергу пов'язано з інтенсивністю запальних змін та появою фіброзних елементів. Поєднаний перебіг НАСГ з ХОЗЛ характеризується підвищенням жорсткості паренхіми печінки.

Отримані дані після бронходилататорного тесту в усіх групах хворих встановили, що приріст після інгаляції β -адреноміметиком становив менше 12% (< 200 мл), що свідчить про незворотні обструктивні зміни, стійкий генералізований БОС у хворих 2-ї та 3-ї стадії ХОЗЛ. Однак мінімальний невірогідний приріст ($p > 0,05$) показників ФЗД спостерігався в групах з поєднаною патологією, що вказує на роль НАСГ та ожиріння в інтенсифікації

бронхообструктивного синдрому у хворих на ХОЗЛ. У хворих з коморбідним перебігом ХОЗЛ, НАСГ та ожирінням спостерігається вірогідне зниження індексу ОФВ1/ФЖЄЛ у порівнянні з показниками ($p < 0,05$) при ізольованому ХОЗЛ. Водночас, відбувається обтяження клінічного перебігу захворювання і поглиблення змін функції зовнішнього дихання за обструктивним типом (вірогідне зниження ОФВ1 та ПОШВ, $p < 0,05$), а також розвивається дихальна недостатність за рестриктивним типом у вигляді вірогідного зниження ЖЄЛ ($p < 0,05$), інтенсивніше у хворих на НАСГ та ожиріння з ХОЗЛ, що негативно впливає на важкість захворювання.

Розділ викладений у публікаціях: [397-405].

РОЗДІЛ 4. МЕТАБОЛІЧНІ ТА АДИПОЦИТОКІНОВІ ПОРУШЕННЯ, РОЗЛАДИ ОБМІНУ КОМПОНЕНТІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ, ПРОТЕОЛІЗУ, ФІБРИНОЛІЗУ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ МАРКЕРАМИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ, ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ЯК ПЕРЕДУМОВИ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

4.1. Роль розладів вуглеводного обміну, значення інсулінорезистентності у патогенезі неалкогольного стеатогепатиту за умов поєднаного перебігу з хронічним обструктивним захворюванням легень

Проаналізувавши отримані дані вуглеводного профілю у хворих на НАСГ та ожиріння у порівнянні з поєднаним та ізольованим перебігом ХОЗЛ встановлено, що у хворих 1-ї та 2-ї груп незначно вірогідно підвищувався показник глікемії натщесерце на 10,9% та 14,3% ($p_{1-2} < 0,05$) із статистично вірогідною міжгруповою різницею, порівняно з контрольною групою. В 3-й групі хворих показники були невірогідними (див. додаток В 16). Аналіз постпрандіальної глікемічної кривої у хворих 1-ї та 2-ї груп показав істотне зростання рівня глюкози відповідно на 18,6% та 34,4% ($p_{1-2} < 0,05$) у порівнянні з даними ПЗО, невірогідні зміни спостерігались у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ ($p_3 > 0,05$).

Результати дослідження вмісту в крові глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), який є маркером тривалості епізодів персистування гіперглікемії, показали його вірогідне підвищення у хворих на НАСГ та ожиріння на 9,5%, а в хворих з коморбідним перебігом ХОЗЛ на 12,3 % ($p_{1-2} < 0,05$) порівняно з показниками у групі ПЗО, що підтверджує нашу гіпотезу про наявність інтервалів латентної гіперглікемії у даної когорти пацієнтів.

Дослідження вмісту інсуліну в сироватці крові натщесерце виявило вірогідну гіперінсулінемію, яка була у хворих 1-ї групи вищою за показник у групі ПЗО у 2,4 раза, у той час як у хворих 2-ї групи інтенсивніше – в 2,9 раза ($p_{1-2} < 0,05$). Про наявність синдрому інсулінорезистентності у хворих на НАСГ та ожиріння свідчить вірогідне підвищення індексу НОМА IR натще у хворих 1-ї та 2-ї груп у 2,4 та 2,9 раза відповідно ($p_{1-2} < 0,05$). У хворих 3-ї групи рівень інсуліну в крові мав тенденцію до підвищення і перевищував

показник у ПЗО у 1,6 раза ($p > 0,05$), що зумовило вірогідне підвищення НОМА-IR у 1,6 раза ($p < 0,05$) (див. додаток В 16).

Проведено кореляційний аналіз та побудовано матрицю кореляційних зв'язків показників глікемії та вмісту в крові інсуліну із маркерами біохімічних синдромів НАСГ, Steato-test, Fibro-test (див. додаток В 17), який встановив, що найінтенсивніше на розвиток НАСГ із супровідними ХОЗЛ та ожирінням впливають рівень постпрандіальної глюкози та ІР. Встановлено сильний ступінь кореляційних взаємозв'язків між НОМА IR та маркерами мезенхімального запалення ($r = 0,61$, $p < 0,05$), ступенем стеатозу півки ($r = 0,73$, $p < 0,05$) та фіброзу ($r = 0,65$, $p < 0,05$) ($p < 0,05$). Усі досліджувані параметри є вірогідними факторами ризику та безпосередніми ланками патогенезу прогресування НАСГ на тлі ожиріння та ХОЗЛ.

4.2. Зміни показників ліпідного спектру крові та їх вплив на розвиток та прогресування неалкогольного стеатогепатиту залежно від коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень

Аналіз проведених досліджень ліпідного профілю крові у хворих з НАСГ показав низку аналогічних ознак (див. додаток В 18), котрі мали відмінності ступенів вірогідності за умов коморбідного перебігу ХОЗЛ.

Показники концентрації у крові загальних ліпідів у пацієнтів з НАСГ та ожирінням були вищими на 29,5% відповідно, а за коморбідності з ХОЗЛ на 39,8% у порівнянні з даними в групі ПЗО, із наявністю вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). Щодо 3-ї групи, у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ дані порушення були мінімальними – на 14,9% ($p < 0,05$) перевищували нормативні значення.

Вміст у крові загального ХС також вірогідно зростав у хворих 1-ї та 2-ї груп на 36,3% та 45,7% ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, спостерігалось його вірогідне підвищення і в 3-й групі порівняння (на 14,9%, $p < 0,05$) з наявною достовірною міжгруповою різницею показника ($p < 0,05$). Вірогідне зростання концентрації в крові ТГ (відповідно у 1,9 та 2,2 раза, $p < 0,05$) зареєстровані нами у 1-й та 2-й групах хворих, у той час, як у пацієнтів 3-ї групи теж зміни були досить значимі (підвищення в 1,6 раза, $p < 0,05$) (див. додаток В 18).

Схожі за вірогідністю зміни спостерігались і при дослідженні концентрації в крові

проатерогенних фракцій ліпопротеїнів. У хворих 1-ї групи вміст ХС ЛПНЩ був вірогідно вищим від показника у контролі в 1,5 раза ($p < 0,05$), у пацієнтів 2-ї групи – у 1,2 раза ($p < 0,05$), а у хворих 3-ї групи показник відповідав нормі ($p > 0,05$) із статистично достовірною міжгруповою різницею з 1-ю та 2-ю групами порівняння ($p < 0,05$). Аналіз концентрації у крові антиатерогенних ліпопротеїнів виявив вірогідні розбіжності. Так у хворих 1-ї групи спостереження рівень ХС ЛПВЩ був вірогідно нижчим у 1,4 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з показником в групі ПЗО. Водночас, у хворих 2-ї та 3-ї груп – показник неочікувано зростав, відповідно у 1,6 та 1,2 раза у порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Як наслідок вказаних вище змін, встановлено істотне зростання індексу атерогенності (ІА) у хворих 1-ї групи – у 2,3 раза, але у 2-й групі показник був нижчим, ніж у ПЗО – у 1,2 раза ($p < 0,05$), у хворих 3-ї групи – зміни були не вірогідні ($p > 0,05$) (див. додаток В 18).

Проведений бінарний кореляційний аналіз між показниками ліпідного спектру крові із маркерами біохімічних синдромів НАСГ вказує, що найбільший вплив на розвиток НАСГ із супровідними ХОЗЛ та ожирінням справляють вміст у крові ТГ та ХС ЛПНЩ (див. додаток В 19). У хворих на НАСГ, ожиріння із ХОЗЛ вміст у крові ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ІА у прямій взаємозалежності корелював із маркерами синдромів цитолізу ($r = 0,23-0,55$, $p < 0,05$), холестазу ($r = 0,38-0,63$, $p < 0,05$), мезенхімального запалення ($r = 0,30-0,54$, $p < 0,05$), ступенем стеатозу ($r = 0,55-0,79$, $p < 0,05$) та фіброзу печінки ($r = 0,39-0,57$, $p < 0,05$) ($p < 0,05$).

4.3. Стан ендокринної (лептин, адипонектин), паракринної (NO, H2S) регуляції гомеостазу, інтенсивність апоптозу гепатоцитів (цитокератин-18) за ізольованого та поєднаного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень

Аналіз показників вмісту у крові адипоцитокінів: лептину та адипонектину залежав від кількості коморбідних станів. Так вміст лептину у крові у хворих 1-ї групи перевищував показник у ПЗО у 4,7 раза, а у хворих 2-ї групи – у 5,4 раза із наявністю міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Вміст у крові адипонектину у хворих 1-ї групи був нижчим від показника у ПЗО у 1,7 раза, а у хворих 2-ї групи – у 2,4 раза із наявністю міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (див. додаток В 20). У хворих 3-ї групи вірогідних змін показників встановлено не було.

Показник співвідношення лептин / адипонектин підвищується зі збільшенням

метаболических факторів ризику та вважається прогностичним маркером розвитку МС та НАЖХП. Вивчення вмісту співвідношенн лептину / адипонектину у хворих на НАСГ показало статистично достовірне підвищення цього показника в обстежених групах: у 1-й групі співвідношення перевищувало показник у групі ПЗО у 7,8 раза, у 2-й групі в 12,9 раза із статистично вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$). Щодо показника в 3-й групі, він був підвищений незначно і перевищував нормативні значення всього лише у 1,4 раза ($p < 0,05$) (див. додаток В 20).

Також ми дослідили залежність між рівнем лептину у хворих обох статей та спостерігали інтенсивніше підвищення показника в осіб жіночої статі в усіх досліджуваних групах. В 1-й групі - на 12,5 % (у жінок – $(35,18 \pm 1,02)$ ($n=19$), у чоловіків – $(31,26 \pm 0,12)$ ($p < 0,05$) ($n=16$)), у 2-й групі – на 9,5 % (у жінок – $(40,78 \pm 0,12)$ ($n=42$), у чоловіків – $(36,96 \pm 1,02)$ ($p < 0,05$) ($n=48$), у 3-й групі на 12,7 % (у жінок – $(10,11 \pm 0,11)$ ($n=14$), у чоловіків – $(8,97 \pm 1,01)$ ($n=21$)) (рис. 4.1).

Спостерігалась закономірність щодо зниження рівня адипонектину у хворих на ХОЗЛ залежно від звички палити. У курців вміст даного адипокіну був нижчим ніж у хворих, котрі ніколи не палили. Відповідно у хворих 2-ї групи у курців показник був зниженим на 11,6 % (курять – $(3,05 \pm 0,09)$ ($n=53$), не курять – $(3,45 \pm 0,08)$ ($p < 0,05$) ($n=37$), а у хворих 3-ї групи на 12,2 % (курять – $(6,84 \pm 1,02)$ ($n=21$), не курять – $(7,26 \pm 1,04)$ ($p < 0,05$) ($n=14$)) (рис.4.2).

З метою встановлення можливого впливу гіперлептинемії та гіпоадипонектинемії на взаємообтяження перебігу НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ нами було проведено кореляційний аналіз між вмістом лептину та адипонектину, а також співвідношення лептин / адипонектин та показниками ліпідного профілю крові (див. додаток В21), глікемічного профілю, ІМТ, співвідношенням ОТ / ОС, ГРІ (див. додаток В22). Прямі кореляційні зв'язки в основному середньої сили нами було встановлено між показниками лептину та ІА ($r=0,57$, $p < 0,05$), ОТ / ОС ($r=0,54$, $p < 0,05$), ІМТ ($r=0,58$, $p < 0,05$), що вказує на проатерогенну роль лептину у хворих на НАСГ, ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ, адипонектину та ЛПВЩ ($r=0,59$, $p < 0,05$), зворотний зв'язок – між показниками вмісту адипонектину та ЗХС ($r=-0,53$, $p < 0,05$),

ТГ ($r=-0,57, p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=-0,55, p<0,05$), НОМА IR ($r=-0,69, p<0,05$), що може свідчити про виснаження його антиатерогенних властивостей.

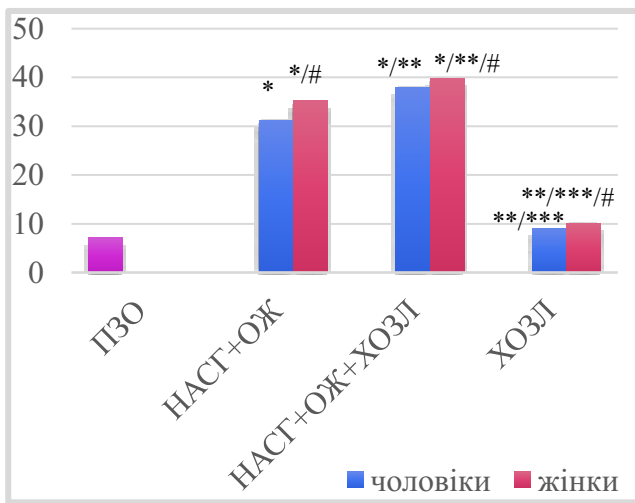


Рис. 4.1 – Вміст в крові лептину (нг/мл) у хворих на НАСГ, ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ та за ізольованого перебігу ХОЗЛ залежно від статі. Примітка: 1. * – різниця достовірна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$); 2. ** – різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p<0,05$); 3. *** – різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ; 4. # – різниця достовірна у порівнянні з показником у чоловіків ($p<0,05$).

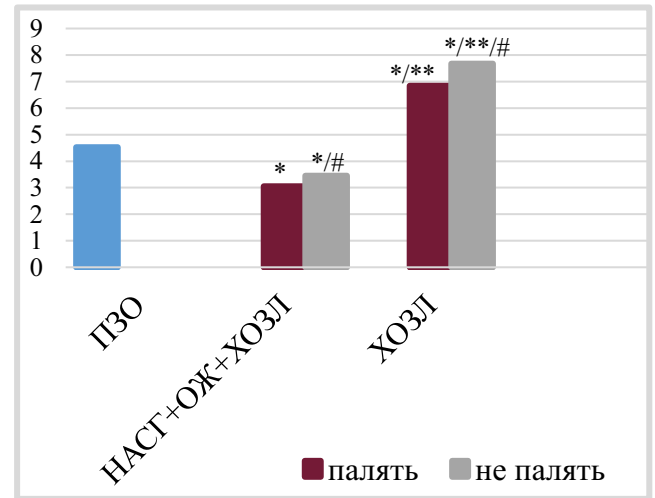


Рис. 4.2 – Вміст у крові адипонектину (нг/мл) у хворих на ХОЗЛ та при коморбідності з НАСГ в залежності від звички палити. Примітка: 1. * – різниця достовірна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$); 2. ** – різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p<0,05$); 3. # – різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих, котрі палять ($p<0,05$).

Встановлені сильні позитивні кореляційні зв'язки між рівнем лептину та вмістом ЗХС ($r=0,67, p<0,05$), ТГ ($r=0,72, p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,68, p<0,05$), рівнем глюкози ($r=0,69, p<0,05$), інсуліну в сироватці крові ($r=0,72, p<0,05$), НОМА IR ($r=0,78, p<0,05$), ГРІ ($r=0,68, p<0,05$). Нами не встановлено прямої залежності між

рівнями лептину та маркерами цитолізу. Сильні кореляційні взаємозв'язки спостерігались між співвідношенням лептин / адипонектин, ІР (НОМА ІР ($r=0,86$, $p<0,05$)) та з ІМТ ($r=0,62$, $p<0,05$), а також з показниками ліпидограми, ГРІ, ІМТ, ОТ / ОС (див. додаток В22).

Дослідження вмісту фрагментів цитокератину-18 (ЦК-18), а саме М3 епітопу тканинного поліпептидного специфічного антигену (ТПС) - одного з основних неінвазивних маркерів апоптозу гепатоцитів показало, що у хворих на НАСГ показник був статистично достовірно вищим у порівнянні з групою контролю: у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп відповідно у 6,3 та 7,0 раза ($p<0,05$). Щодо досліджуваних в 3-й групі, то рівень ЦК-18 був підвищеним незначно порівняно з ПЗО - в 2,6 раза ($p<0,05$) (див. додаток В 20).

У ході виконання дослідження ми не виявили статистично значущої розбіжності показника ЦК-18 у пацієнтів залежно від статі ($p>0,05$). Водночас було встановлено зростання вмісту ЦК-18 залежно від ступеня стеатозу печінки ($p<0,05$) (рис. 4.3), але статистично достовірної міжгрупової різниці залежно від наявності коморбідності з ХОЗЛ відмічено не було ($p>0,05$). У хворих на НАСГ та за поєднаного перебігу з ХОЗЛ не спостерігалось ступеня стеатозу S0.

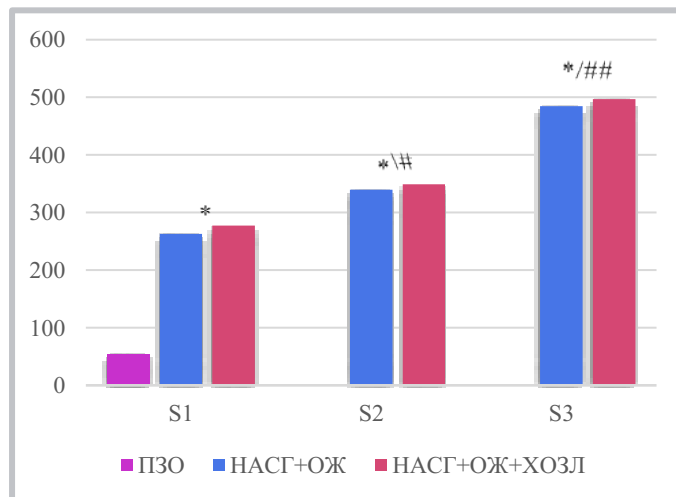


Рис. 4.3 – Вміст ЦК-18 (Од/л) у сироватці крові у хворих на НАСГ та за умов коморбідності з ХОЗЛ залежно від стадії стеатозу печінки. Примітка: 1. * – різниця достовірна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$); 2. # - статистично значуща різниця щодо S1; 3. ## - статистично значуща різниця щодо S2 ($p<0,05$).

Вміст ЦК-18 у хворих із S1 ступенем стеатозу у хворих на НАСГ склав $262,64 \pm 3,25$ Од/л, за коморбідності з ХОЗЛ - $277,45 \pm 3,28$ Од/л, S2 ступені - $339,43 \pm 3,12$ Од/л та $348,87 \pm 4,04$ Од/л, S3 ступені - $484,65 \pm 4,79$, за умов поєднаного ХОЗЛ – $496,75 \pm 5,81$ Од/л ($p > 0,05$) (рис. 4.3). Кореляційний аналіз вмісту в крові ЦК-18 у хворих на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ показав наявність значимих позитивних кореляційних взаємозв'язків з активністю печінкових трансаміназ: АлАТ ($r = 0,65$, $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,73$, $p < 0,05$) и ГГТП ($r = 0,38$, $p < 0,05$). Крім того, показник позитивно корелював з показниками ліпідного та вуглеводного профілю крові: ЗХС ($r = 0,68$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,59$, $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,47$, $p < 0,05$) та НОМА-IR ($r = 0,25$, $p < 0,05$).

Аналіз вмісту NO крові, як важливого адаптаційного фактору до гіпоксичних станів, виявив, що в усіх групах обстеження спостерігалось його підвищення (див. додаток В 23). У хворих 1-ї групи показник в 2,4 раза ($p < 0,05$) перевищував аналогічний в групі ПЗО. В пацієнтів 2-ї групи показник був вищим в 2,0 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою ПЗО, та в 3-й групі спостерігалася найменш інтенсивна гіперпродукція NO (в 1,8 раза) серед усіх груп порівняння, за наявності вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$).

Нами не виявлено статистично значущої різниці під час порівняння показників NO серед хворих різних вікових груп. Але була встановлена чітка залежність та статистично достовірна відмінність між показниками NO залежно від ступеня важкості та груп хворих на ХОЗЛ за коморбідності з НАСГ (див. додаток В 24). Отже, на посилення нітрозитивного стресу у хворих залежно від стадії ХОЗЛ вказує підвищення вмісту у крові NO у хворих на ХОЗЛ 2 В та 3 С, D: відповідно у 1,6 та 1,8 раза ($p < 0,05$), у той час, як у хворих з коморбідним перебігом НАСГ та ХОЗЛ – у 1,9 та 2,1 раза ($p < 0,05$).

З метою підтвердження ролі інтенсивного нітрозитивного стресу в розвитку НАСГ та ХОЗЛ, було проведено кореляційний аналіз у цих хворих. Встановлено кореляційні взаємозв'язки між вмістом NO та активністю цитолітичного синдрому АлАТ ($r = 0,52$, $p < 0,05$), NO та ОФВ1 ($r = -0,51$, $p < 0,05$).

У хворих усіх груп встановлено високий рівень маркеру системного запального процесу – СРБ (див. додаток В 23), який у хворих на НАСГ на тлі ожиріння у 2,6 раза ($p < 0,05$) перевищував показник у групі ПЗО. У хворих з ізольованим ХОЗЛ показник зростав у 3,3 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем, а за коморбідності з НАСГ найбільш

інтенсивно – в 4,3 раза ($p < 0,05$). Також встановлена залежність підвищення СРБ від ступеня важкості ХОЗЛ та приєднання НАСГ (див. додаток В 24). Так у хворих на ХОЗЛ 2 В показник в 3,2 раза перевищував нормативні значення проти 4,0 раза ($p < 0,05$) за умов поєданого перебігу ХОЗЛ 2 В та НАСГ. У хворих на ХОЗЛ 3 С, D рівень СРБ зростав ще інтенсивніше – у 3,4 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з групою ПЗО проти 4,6 раза ($p < 0,05$) за коморбідності з НАСГ.

З метою підтвердження системного запального процесу в розвитку НАСГ та ХОЗЛ, було проведено кореляційний аналіз у цих хворих. Встановлено кореляційні взаємозв'язки між вмістом СРБ та ІМТ ($r = 0,48$, $p < 0,05$), ОТ / ОС ($r = 0,41$, $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), а також взаємозв'язок з порушеннями ФЗД: з ОФВ1 ($r = - 0,72$, $p < 0,05$), ОФВ1 / ФЖЄЛ ($r = - 0,47$, $p < 0,05$), нітрозитивним стресом: NO ($r = 0,38$, $p < 0,05$). Про вплив системного запалення на маркери пошкодження печінки свідчить взаємозв'язок між СРБ та АлАТ ($r = 0,52$), АсАТ ($r = 0,36$), ГГТ ($r = 0,35$) ($p < 0,05$).

Аналізуючи вміст H₂S в крові як регулюючої фіброз субстанції, медіатора регуляції судинних реакцій отримані нами дані свідчать про дефіцит ліберації цього показника в групах обстежених хворих (див. додаток В 24, рис. 4.6). Зокрема, у всіх групах спостереження встановлено статистично вірогідне зниження H₂S в крові порівняно з групою ПЗО: в 1-й групі - в 1,2 раза, в 2-й групі – у 2,4 раза, у 3-й групі – у 1,4 раза ($p_{1-3} < 0,05$) (рис. 4.6). Також нами встановлено вірогідне зменшення вмісту H₂S у крові із зростанням стадії ХОЗЛ та за коморбідності з НАСГ (рис. 4.7). У хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ 2 В та 3 С, D – вміст H₂S у крові був знижений відповідно у 1,3 та 1,5 раза порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$), а за коморбідності з НАСГ знижувався ще інтенсивніше – відповідно в 1,7 та 2,7 раза ($p < 0,05$).

Для підтвердження, що процеси фіброзування печінки та легень у сильній взаємозалежності корелюють з недостатністю ендогенного синтезу H₂S, зниженням активності H₂S-генеруючих ферментів у плазмі крові і безпосередньо в тканинах, нами було проведено бінарний кореляційний аналіз у хворих на НАСГ за умов поєданого перебігу з ХОЗЛ.

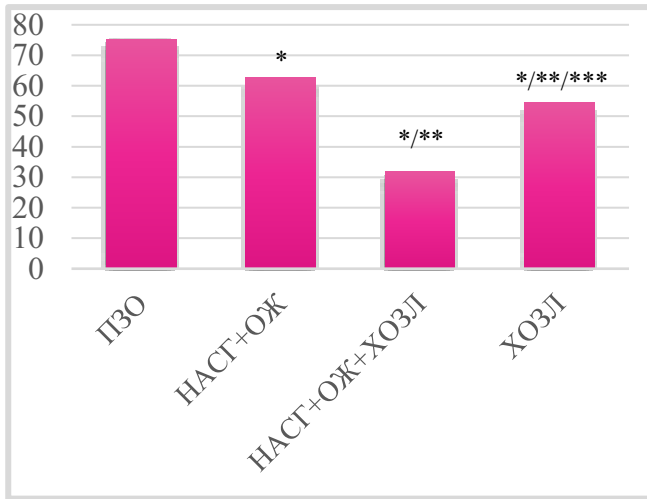


Рис. 4.6 – Вміст гідрогену сульфїду (у мкмоль/л) в плазмі крові осіб, хворих на неалкогольний стеатогепатит за умов поєднаного перебігу з ХОЗЛ порівняно з ізольованим ХОЗЛ. Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ ($p < 0,05$).

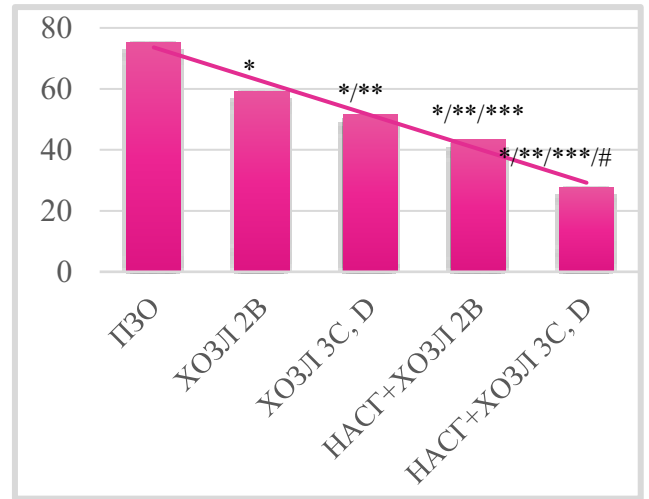


Рис. 4.7 - Вміст гідрогену сульфїду (у мкмоль/л) в плазмі крові у хворих на НАСГ та ХОЗЛ залежно від ступеня важкості ХОЗЛ

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ 2В ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ 3С, D ($p < 0,05$); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ та ХОЗЛ 2В ($p < 0,05$).

Встановлені кореляційні взаємозв'язки між вмістом H_2S та активністю цитолізу гепатоцитів (АлАТ: $r = -0,66$, $p < 0,05$), гіперліпідемією ($r = -0,52-0,61$, $p < 0,05$), вмістом ХС та ТГ в крові ($r = -0,61-0,65$, $p < 0,05$), бронхообструкцією (ОФВ1: $r = 0,69$, $p < 0,05$), протеолізом ($r = -0,48-0,56$, $p < 0,05$), нітрозитивним стресом (NO ($r = -0,55-0,69$, $p < 0,05$)) (див. додаток В 25), котрі вказують на роль дефіциту H_2S у механізмах взаємообтяження даних коморбідних захворювань.

4.4. Особливості обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу, інтенсивність фіброзувальних реакцій та гомеостаз колагену IV типу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за умов коморбідного перебігу з хронічним обструктивним захворюванням легень

Проведений аналіз обміну компонентів сполучної тканини за інтегральним біохімічним показником фіброзу печінки – FibroTest, встановив, що у хворих на НАСГ на фоні ожиріння за умов коморбідності з ХОЗЛ спостерігається найбільш інтенсивне фіброзування гепатоцитів (див. додаток В 26). Підвищення індексу фіброзу печінки у хворих 1-ї групи перевищував нормативні показники в 1,7 раза, у хворих 2-ї групи зміни були інтенсивніші – у 2,4 раза за наявності вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$). У хворих 3-ї групи не встановлено статистичної значущості у порівнянні з групою ПЗО.

Аналіз інтенсивності фіброзувальних реакцій у хворих на НАСГ, залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ вказує на вірогідне збільшення вмісту в крові БЗОП у хворих усіх груп: у 1-й групі – у 1,6 раза у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), у хворих 2-ї групи – у 2,3 раза ($p < 0,05$), у 3-й групі – у 1,7 раза ($p < 0,05$). Водночас, показник вмісту в крові ВОП, який є біохімічним маркером катаболізму колагену, у хворих на НАСГ перевищував показник у групі контролю в 1,2 раза ($p < 0,05$), у хворих 3-ї групи - у 1,4 раза ($p < 0,05$), що, ймовірно, свідчить про одночасне підвищення розпаду колагену на тлі зростання його синтезу. За коморбідності НАСГ з ХОЗЛ активність деградації колагену була ще більш інтенсивною: у 1,7 раза ($p < 0,05$). Також відбувається розпад вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини на що вказує зростання вмісту ГА в обстежених групах: у хворих 1-ї групи на 17,7% порівняно з нормативними показниками ($p < 0,05$), у хворих 3-ї групи - на 14% ($p < 0,05$) та максимально в пацієнтів 2-ї групи – на 36% ($p < 0,05$) (див. додаток В 26).

Про гіперпродукцію глікопротеїнів свідчить підвищений рівень СК - найбільше у хворих за коморбідності з ХОЗЛ на 86,4% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю. У хворих на НАСГ зростання СК на 28,1% ($p < 0,05$) перевищувало показник в групі ПЗО, а в пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ – на 36,6% ($p < 0,05$). Встановлено кореляційні взаємозв'язки між вмістом ГА та активністю цитолітичного

синдрому: АлАТ ($r=0,64$, ($p<0,05$), АсАТ ($r=0,63$, ($p<0,05$), вмістом СК та АлАТ ($r=0,63$, ($p<0,05$)) (додаток В 27).

У обстежуваних групах було встановлено вірогідне підвищення показників КЛА крові, що перевищували в 1-й групі нормативний показник – на 8,3% ($p<0,05$), у хворих 3-ї групи - на 13,1% ($p<0,05$), максимально в 2-й групі порівняння – на 48,8% із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$) (табл. 4.8). Підтвердженням інтенсивності вищезазначених змін у хворих на НАСГ та ХОЗЛ є встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем КЛА та БЗОП ($r=0,52$, ($p<0,05$)), ВОП ($r=0,63$, ($p<0,05$)) (додаток В 27).

Свідченням того, що у хворих на НАСГ та ХОЗЛ спостерігається інтенсифікація фіброзувальних процесів в печінці, є проведений кореляційний аналіз між індексом FibroTest та цитолізом гепатоцитів (АлАТ ($r=0,66$, $p<0,05$), холестазом (ЛФ ($r=0,71$, $p<0,05$), мезенхімально-запальним синдромом (тимолова проба ($r=0,74$, $p<0,05$)), гіперпродукцією компонентів сполучної тканини (БЗОП ($r=0,69$, $p<0,05$), ВОП ($r=0,47$, $p<0,05$), СК ($r=0,42$, $p<0,05$), КЛА ($r=0,69$, $p<0,05$), нітрозитивним стресом (NO ($r=0,48$, $p<0,05$)), дефіцитом гідрогену сульфідну ($r=-0,75$, $p<0,05$), ЦК-18 ($r=0,73$, $p<0,05$)) (див. додаток В 27).

При аналізі прямого маркера фіброзу в сироватці крові – колагену IV типу (КЛ-IV), що є основним структурним компонентом базальних мембран, встановлено, що у хворих 1-ї групи спостерігалось його вірогідне зростання у 1,6 раза порівняно з групою контролю ($p<0,05$) (див. додаток В 26). Водночас у хворих 3-ї групи показник перевищував референтні значення в 1,5 раза ($p<0,05$). Максимальне підвищення експресії КЛ-IV встановлено в 2-й групі – у 3,0 раза ($p<0,05$).

Також встановлено зростання концентрації КЛ-IV залежно від прогресування фіброзу печінки ($p>0,05$). Так у хворих на НАСГ з стадією фіброзу F0 показник був вірогідно вищим в порівнянні з групою ПЗО в 1,2 раза ($p<0,05$), а за коморбідності з ХОЗЛ - в 2,6 раза ($p<0,05$). Тим часом, у хворих на НАСГ із F1 стадією рівень КЛ IV зростав у 1,5 раза ($p<0,05$), а за поєднаного перебігу з ХОЗЛ в 3,0 раза ($p<0,05$). Беручи до уваги фіброз F2, F3 стадій у хворих на НАСГ спостерігалось підвищення показника в 1,8 та 2,0 раза ($p<0,05$) порівняно з хворими на НАСГ та ХОЗЛ, де встановлено

поглиблення інтенсивності фіброзувальних реакцій, за рахунок зростання КЛ IV відповідно в 3,1 та 3,5 раза ($p < 0,05$).

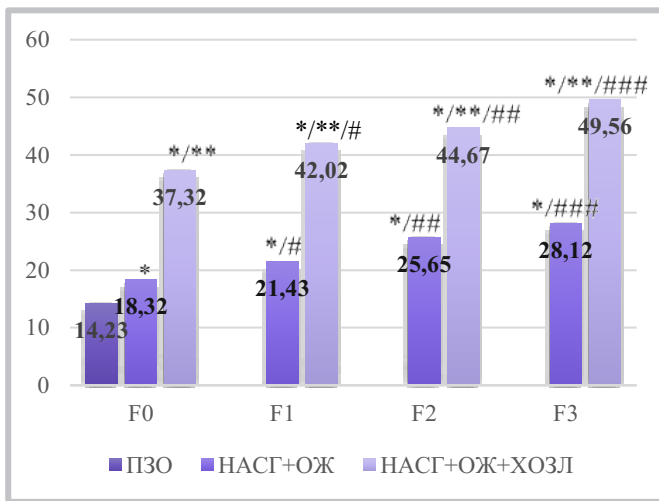


Рис. 4.8 – Концентрація колагену IV типу (нг/мл) в сироватці крові у хворих на НАСГ та за умов коморбідності з ХОЗЛ в залежності від стадії фіброзу печінки.

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$); 3. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником F0 ($p < 0,05$); 4. ## - різниця вірогідна у порівнянні з показником F1 ($p < 0,05$); 5. ### - різниця вірогідна у порівнянні з показником F2 ($p < 0,05$).

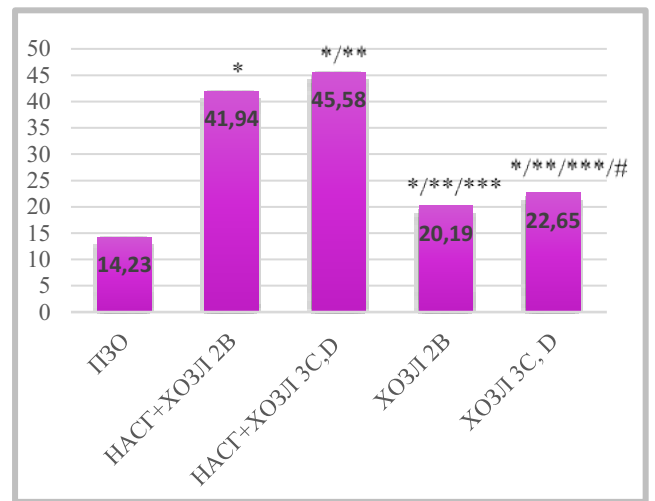


Рис. 4.9 – Вміст у сироватці крові колагену IV типу (нг/мл) у хворих на неалкогольний стеатогепатит та хронічне обструктивне захворювання легень залежно від стадії ХОЗЛ. Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ та ХОЗЛ 2 В ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ 3 С, D ($p < 0,05$); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ 2 В ($p < 0,05$).

Встановлені прямі кореляційні зв'язки між стадією фіброзу печінки (за Fibrotest) та вмістом у крові колагену IV типу ($r = 0,76$; $p = 0,0001$) (див. додаток В 27). Вміст у крові колагену IV типу також вірогідно збільшувався зі зростанням стадії

ХОЗЛ (рис. 4.9). Так у хворих на НАСГ та ХОЗЛ 2 В вміст КЛ IV зростав у 2,9 раза ($p < 0,05$), а за ізольованого ХОЗЛ 2 В – у 1,4 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю. Однак, у пацієнтів з НАСГ та ХОЗЛ 3 С, D встановлено інтенсивніше підвищення показника: в 3,2 раза ($p < 0,05$), а за ХОЗЛ 3 С, D – в 1,6 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою ПЗО.

4.5. Роль оксидативного стресу, факторів антиоксидантного захисту, протеолізу та ендотоксикозу в патогенезі взаємообтяження неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень.

Аналізуючи отримані результати дослідження стосовно процесів ПОЛ, встановлено зростання маркерів оксидативного стресу в усіх групах порівняння. Так вміст кінцевого продукту ВРОЛ – МА ер. у хворих 1-ї групи перевищив показник в контролі в 1,5 раза ($p < 0,05$), у хворих 2-ї групи – в 1,7 раза ($p < 0,05$), та у пацієнтів 3-ї групи – в 1,3 раза ($p < 0,05$) за наявності вірогідної статистичної різниці між групами ($p < 0,05$) (див. додаток В 28). Така тенденція спостерігалась і серед проміжних метаболітів ПОЛ.

У хворих на НАСГ встановлено вірогідне зростання ПЗ порівняно з групою ПЗО в 1,8 раза ($p < 0,05$), а за умов коморбідності з ХОЗЛ в 2,2 раза ($p < 0,05$). У пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ показник зростав слабше - у 1,5 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з референтними значеннями. Вміст у крові ДК зростав аналогічно у хворих усіх груп порівняно з групою ПЗО: у 1-й групі у 1,8 раза ($p < 0,05$), у 2-й групі у 2,0 раза ($p < 0,05$) та у хворих 3-ї групи в 1,5 раза відповідно ($p < 0,05$) (див. додаток В 28).

Аналіз вмісту показників антиоксидантного захисту показав істотний дисбаланс в системі оксиданти – протиоксиданти. Вміст ГВ вірогідно знижувався в усіх обстежуваних групах у порівнянні з групою контролю. Так у хворих 1-ї групи показник знизився у 1,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою ПЗО, у хворих 2-ї групи максимально – у 1,6 раза ($p < 0,05$), та у пацієнтів 3-ї групи в 1,3 раза ($p < 0,05$), без статистично значимої різниці між 1-ю та 3-ю групами ($p > 0,05$). Дослідження активності каталази показало її компенсаторне підвищення у хворих 1-ї групи у 1,5

раза ($p < 0,05$) порівняно з референтними значеннями. Інтенсивність цього компенсаторного механізму вірогідно зростала за умов коморбідності у 1,7 раза ($p < 0,05$) перевищуючи групу контролю, а за умов ізольованого ХОЗЛ – у 1,4 раза ($p < 0,05$).

Показники вмісту церулоплазміну вірогідно підвищувались в пацієнтів усіх груп ($p < 0,05$) із вірогідним переважанням у хворих 2-ї групи (у 2,2 раза проти 1,6 раза у 3-й групі, та у 1,2 раза – у 1-й групі, $p < 0,05$). Проведений кореляційний аналіз у хворих 2-ї групи між вмістом ЦП та маркерами цитолітичного та холестатичного синдромів встановив взаємозалежність змін цих показників: з АлАТ ($r = 0,63$, $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,67$, $p < 0,05$), ЛФ ($r = 0,69$, $p < 0,05$), Fibrotest ($r = 0,54$; $p < 0,05$).

З метою підтвердження істотної розбалансованості показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ, нами проведено бінарний кореляційний аналіз. Встановлено пряму кореляційну залежність між вмістом МА та маркерами цитолізу (АлАТ ($r = 0,62$; $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,51$; $p < 0,05$), холестатичним та мезенхімально-запальним синдромами (заг. білірубін ($r = 0,65$; $p < 0,05$), ГГТ ($r = 0,42$; $p < 0,05$), тимоловою пробою ($r = 0,43$; $p < 0,05$)), NO ($r = 0,62$; $p < 0,05$); вмістом ІПЗ і цитолізом в гепатоцитах: АлАТ ($r = 0,56$; $p < 0,05$), нітрозитивним стресом (NO ($r = 0,68$; $p < 0,05$)), вмістом ДК та NO ($r = 0,51$; $p < 0,05$), рівнем каталази та NO ($r = 0,65$; $p < 0,05$). Зворотня кореляційна залежність встановлена між вмістом в крові ГВ та синдромом холестази (пр. білірубін ($r = -0,49$; $p < 0,05$), цитолізом гепатоцитів (АлАТ ($r = -0,53$; $p < 0,05$)), ГВ та показниками ОС та НС (МА ($r = -0,58$; $p < 0,05$), ГВ та ІПЗ ($r = -0,61$; $p < 0,05$), ГВ та NO ($r = -0,54$; $p < 0,05$)).

Водночас, встановлено лінійний регресивний взаємозв'язок між показниками інтенсивності ВРОЛ та бронхообструктивним синдромом (ОФВ1 ($r = -0,63$; $p < 0,05$)), а також прогресивну лінійну залежність між системою антиоксидантного захисту (ГВ) та ОФВ1 ($r = 0,59$; $p < 0,05$).

Дослідження показників протеїназо-інгібіторної системи показало, що у пацієнтів з ізольованим перебігом НАСГ та ХОЗЛ і за умов їх коморбідності спостерігається вірогідне зростання показників плазмового протеолізу (див. додаток В 29). Так у хворих 1-ї групи лізис АА перевищував показник у ПЗО на 23,4%, в

хворих 3-ї групи – на 13,7% ($p<0,05$). Максимальне підвищення лізису АА встановлено в групі з поєднаним перебігом НАСГ та ХОЗЛ, на 42,9% перевищуючи групу контролю ($p<0,05$). Подібні зміни спостерігались стосовно інтенсивності лізису АК: у хворих 1-ї групи показник на 14,3% перевищував такий у ПЗО, в 2-й групі – на 38,2%, в 3-й – на 29,3%. У хворих усіх груп було встановлено вірогідне зростання показників КЛА крові, інтенсивність якої перевищила показник у ПЗО у 1-й групі – на 8,3% ($p<0,05$), у 3-й групі - на 16,7% ($p<0,05$). Максимальна КЛА зареєстрована у хворих 3-ї групи – на 46,4% вище ніж в групі контролю, із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$). Встановлено вірогідне зростання вмісту в крові α_2 -МГ (див. додаток В 29): у хворих 1 та 3 груп в 1,6 раза порівняно з групою ПЗО, у хворих 2 групи у 1,7 раза ($p<0,05$) та прямої сили кореляційний взаємозв'язок у хворих 2 ї групи між α_2 -МГ та ВОП ($r=0,54$, $p<0,05$), Fibrotest ($r=0,65$; $p<0,05$).

Маркери метаболічної інтоксикації - СМП 254 та СМП 280, вірогідно зростали також у всіх групах порівняння. Водночас, у хворих із коморбідним перебігом НАСГ та ХОЗЛ спостерігався максимальний рівень ендогенної інтоксикації: вміст у крові СМП 254 був підвищений у 1,8 раза, а СМП 280 в 2,0 раза ($p<0,05$) у порівнянні з показниками в групі ПЗО (див. додаток В 29).

Нами було встановлено кореляційні взаємозв'язки у хворих на НАСГ і ХОЗЛ між лізисом АА, лізисом АК та цитолітичним синдромом ($r=0,53$; $p<0,05$), ($r=0,48$; $p<0,05$), СМП і МА ер ($r=0,65$; $p<0,05$), СМП та ІПЗ ($r=0,76$; $p<0,05$), СМП і рівнем постпрандіальної глюкози ($r=0,55$; $p<0,05$), СМП та індексом НОМА IR ($r=0,63$; $p<0,05$), а також встановлена регресійна залежність між ОФВ1 і лізисом АА ($r= - 0,54$; $p<0,05$), лізисом АК ($r= - 0,48$; $p<0,05$), СМП 254 ($r= - 0,42$; $p<0,05$), СМП 280 ($r= - 0,46$; $p<0,05$).

Резюме. Для хворих на НАСГ із супровідними ХОЗЛ та ожирінням порівняно з ізольованим НАСГ характерний вищий вміст у крові інсуліну (у 2,9 проти 2,4 раза), постпрандіальної глюкози (у 1,3 проти 1,2 раза), вищий ступінь інсулінорезистентності (НОМА IR) (2,9 проти 2,4 раза), які корелюють зі ступенем стеатозу печінки ($r=0,56-0,73$), індексом фіброзу ($r=0,52-0,65$), активністю цитолізу

($r=0,42-0,53$), холестази ($r=0,34-0,47$) та мезенхімального запалення ($r=0,45-0,61$) і залежать від вмісту в крові лептину ($r=0,69-0,78$) та адипонектину ($r= - 0,56-0,69$) ($p<0,05$).

Метаболічні передумови прогресування неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ожирінням за умов ХОЗЛ, яке є додатковим, потужним індукуючим фактором ліпідного дистрес-синдрому із вірогідно вищим зростанням (у порівнянні з НАСГ без патології легень) у крові ТГ (у 2,2 проти 1,9 раза), загального ХС (у 1,5 проти 1,4 раза), ХС ЛПНЩ (зростання у 1,2 раза проти 1,6 при НАСГ), вмісту ХС ЛПВЩ (зростання у 1,6 раза проти зниження у 1,4 раза при НАСГ), індексу атерогенності (зниження у 1,2 раза проти зростання у 2,5 раза при НАСГ без патології легень) ($p<0,05$), що супроводжуються гіперлептинемією (у 5,4 раза проти 4,7), дефіцитом адипонектину (у 2,4 раза проти 1,7), корелюють зі ступенем стеатозу печінки ($r=0,75-0,79$), індексом фіброзу ($r=0,55-0,57$), активністю цитолітичного ($r=0,37-0,55$), холестатичного ($r=0,52-0,63$) та мезенхімально-запального синдромів ($r=0,34-0,54$) та взаємопов'язані з гіперлептинемією ($r=0,67-0,72$), гіпоадипонектинемією ($r=-0,53-0,57$).

У хворих на НАСГ на тлі ожиріння та за поєднаного перебігу з ХОЗЛ встановлено максимальне зростання неінвазивного маркера апоптозу гепатоцитів - ЦК-18, котрий вірогідно перевищував у 7,0 раза показник у групі ПЗО ($p<0,05$) порівняно з хворими на НАСГ без ХОЗЛ, де він зростав у 6,3 раза. Водночас, у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ вміст у крові ЦК-18 теж був підвищений – у 2,6 раза, що свідчить про те, що ХОЗЛ істотно впливає на стан печінкової паренхіми, підсилюючи апоптоз гепатоцитів шляхом формування як системного запалення, так і гіпоксії ($p<0,05$). У свою чергу, підвищені рівні ЦК-18 тісно пов'язані з процесами пошкодження та втрати паренхіми печінки шляхом апоптозу та некрозу гепатоцитів. Значимий позитивний кореляційний взаємозв'язок ЦК-18 з активністю цитолітичного синдрому у хворих на НАСГ та зростання його вмісту залежно від стадії стеатозу та фіброзу свідчить про його роль у розвитку фібротичних реакцій та прогресуванні НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ.

Встановлено, що одними з важливих патогенетичних механізмів НАСГ та ХОЗЛ є активація нітрозитивного стресу, про що свідчить достовірне підвищення вмісту в крові NO та встановлені кореляційні взаємозв'язки з інтенсивністю ПОЛ, активністю маркерів цитолізу гепатоцитів та ступенем бронхообструкції, що може ускладнювати перебіг даної коморбідності та прогноз.

Стадія фіброзу печінки при НАСГ та ХОЗЛ у сильній взаємозалежності корелює з дефіцитом ліберації H₂S, що підтвердили отримані нами дані: зниження показника вмісту H₂S, із найбільшим дефіцитом в групі з коморбідним перебігом НАСГ та ХОЗЛ: в 2,4 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з групою ПЗО. Зниження H₂S залежало від ступеня важкості ХОЗЛ, максимально виражене в групі хворих на НАСГ та ХОЗЛ 3 С, D – в 2,7 раза ($p < 0,05$), що вказує на роль дефіциту гідрогену сульфідів у прогресуванні та взаємообтяженні НАСГ та ХОЗЛ.

У хворих на НАСГ на тлі ожиріння та ХОЗЛ спостерігався дисбаланс обміну сполучної тканини за рахунок зростання синтезу компонентів позаклітинного матриксу та підвищення деградації новоутвореного колагену за допомогою активації протеїназо-інгібіторної системи, підвищення колагенолітичної активності плазми крові, що за наявності коморбідного ХОЗЛ як додаткового обтяжуючого фактору призводить до стимуляції фібротичних реакцій як в легенях, так і в печінці. Цей процес супроводжувався зростанням концентрації колагену IV типу залежно від ступеня важкості ХОЗЛ та стадії фіброзу. Таким чином, рівень колагену IV типу можна вважати прямим маркером фіброзу не лише печінки, а й легень, що відкриває перед нами нові діагностичні можливості в пошуку патогенетичних ланок взаємообтяження даної коморбідності.

За умов коморбідності НАСГ на фоні ожиріння та ХОЗЛ відбувається інтенсифікація ПОЛ, що спричиняє дисбаланс в системі оксиданти-антиоксиданти, сприяє прогресуванню активності патологічних процесів в печінці та легенях, що відображається накопиченням проміжних (ІІЗ, ДК) та кінцевих (МА ер.) метаболітів ВРОЛ. Характерним є дестабілізація системи АОЗ за рахунок компенсаторного підвищення активності каталази (в 1,7 раза ($p < 0,05$) проти 1,5 раза ($p < 0,05$) при НАСГ та 1,4 раза ($p < 0,05$) при ХОЗЛ) та виснаження пулу глутатіону відновленого (в 1,6

раза ($p < 0,05$) проти 1,4 раза ($p < 0,05$) у хворих з НАСГ та 1,3 раза ($p < 0,05$) з ХОЗЛ). Отже, пошкодження гепатоцитів із наявністю запалення можуть істотно збільшити інтенсивність ВРОЛ, як в кожному окремому гепатоциті, так і в органі в цілому.

Зазначені процеси ще більш інтенсифікуються в умовах гіпоксії, викликаній ураженням легень, та супроводжуються дезінтеграцією протеїназо-інгібіторної системи на тлі метаболічної інтоксикації. Підтвердженням є максимальне зростання інтенсивності лізису низькомолекулярних білків АК, АА, КЛА та маркерів ендотоксикозу СМП 254 та СМП 280 саме в групі хворих на НАСГ та ХОЗЛ, що вказує на роль даних зрушень в патогенезі розвитку та прогресування даної коморбідності.

Розділ викладений у публікаціях: [406-425].

РОЗДІЛ 5

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПЕЧІНКОВОЇ ТА ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИН, ЇХ ЗАПАЛЬНА, ДИСМЕТАБОЛІЧНА ТА ФІБРОЗНА ТРАНСФОРМАЦІЇ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ, ОЖИРІННЯ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

При порівнянні гістологічної будови зрізів тканини печінки не було виявлено розбіжності у 1-й та 2-й групах порівняння за усіма явищами ексудації, а також за такими проявами проліферації, як збільшення числа двоядерних гепатоцитів та проточковими реакціями. Прояви альтерації мали найбільш суттєві відмінності. Морфометричні показники, які характеризують середній рівень різних проявів проліферації, наведені в додатку В 30.

Найбільший інтерес з огляду на ідею даного дослідження при НАСГ являли собою такі явища альтерації гепатоцитів, як стеатоз гепатоцитів та жировий некроз. Стеатоз гепатоцитів реєстрували на підставі дрібних, середніх та великих крапель жиру в гепатоцитах з присутністю незмінених ядер. Жировий некроз визначали в гепатоцитах на основі відсутності клітинних ядер (каріолізіс) з присутністю великих крапель жиру.

При ізольованому ХОЗЛ у печінковій тканині, незважаючи на відсутність клінічних даних щодо НАСГ, відмічається незначний стеатоз гепатоцитів - менше 5% гепатоцитів (див. додаток В 30). Окрім стеатозу, у хворих на ХОЗЛ у 39,4% гепатоцитів були виявлені ознаки оборотного набухання клітини у вигляді зернистої дистрофії, в окремих гепатоцитах – ознаки онкозу або жирового некрозу, а в поодиноких гепатоцитах спостерігалось відкладання зернистого пігменту золотистого кольору, який за морфологічними ознаками був ідентифікований як ліпофусцин.

У пацієнтів з ожирінням при НАСГ було знайдено очікувано багато (24,2%) гепатоцитів у стані стеатозу (див. додаток В 30). Відсоток гепатоцитів у стані зернистої дистрофії був зіставимий з пацієнтами з ізольованим ХОЗЛ, але при цьому при НАСГ на тлі ожиріння відмічалось значно більше гепатоцитів з ознаками загибелі (жировий некроз чи онкоз) – в сумі понад 7%. Хоча при ожирінні у пацієнтів з НАСГ кількість гепатоцитів з

ліпофусцином все ще була малою, у середньому менше 2%, все ж поширення цього процесу у гепатоцитах було у 14,0 разів більшим ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ.

У пацієнтів із ожирінням при НАСГ та ХОЗЛ відмічався найбільший відсоток гепатоцитів у стані стеатозу (у 1,9 раза у порівнянні з показником при НАСГ без ХОЗЛ, $p < 0,05$) (рис. 5.1).

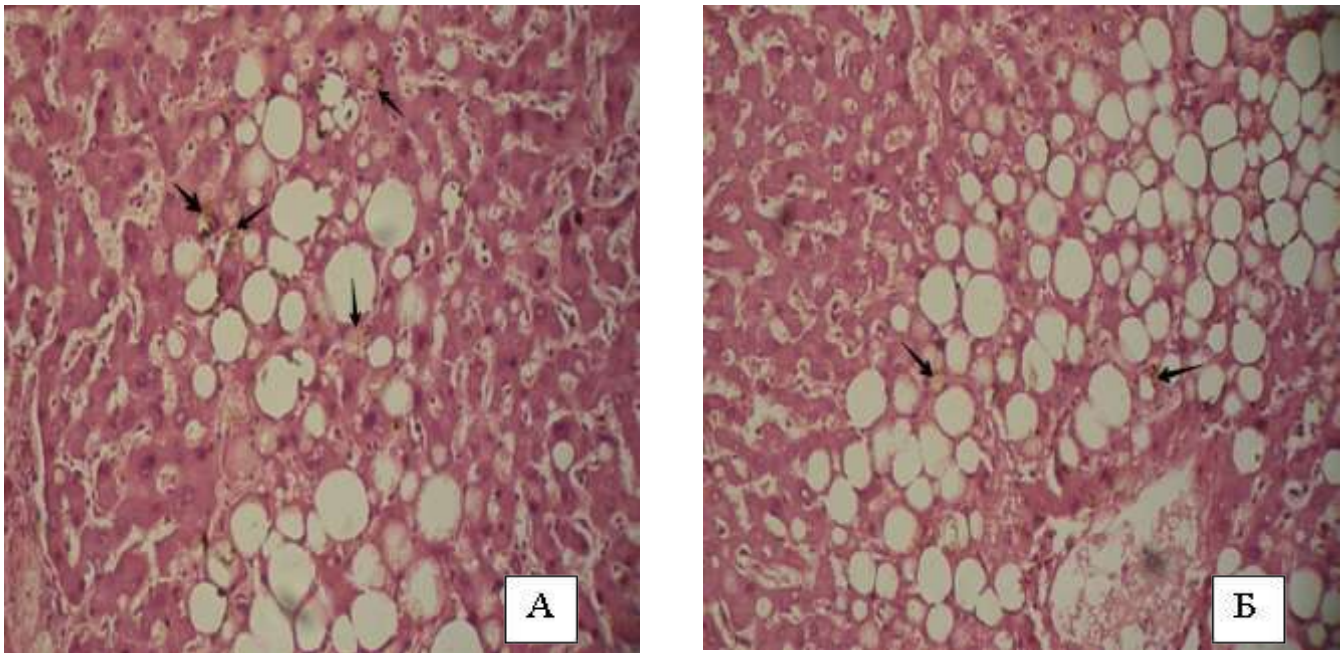


Рис. 5.1 – Фрагмент А. Мікрофотографія печінки з ожирінням при НАСГ. Фрагмент Б. Мікрофотографія печінки з ожирінням при НАСГ та ХОЗЛ. У полі зору видно гепатоцити звичайної будови, які формують печінкові балки, гепатоцити у стані стеатозу (прозорі об'єкти з чіткими контурами круглястої форми), окремі гепатоцити з пігментом ліпофусцином – вказані стрілками. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х.

Разом із цим, у цій групі дослідження відмічався і найбільший відсоток гепатоцитів у стані некрозу (у 1,6 раза вище у порівнянні з показником при НАСГ, $p < 0,05$), жирового некрозу чи онкозу (у 2,1 раза вище у порівнянні з показником при НАСГ, $p < 0,05$) – разом у середньому майже 13%. Також слід відмітити й факт значного зростання відсотка гепатоцитів з проявами ліпофусцинозу (у 3,1 раза вище у порівнянні з показником при НАСГ, $p < 0,05$) (див. додаток В 30, рис. 5.1).

Групи порівняння відрізнялись також за показниками стану сполучної тканини. У нормі питомий об'єм СТ портальних трактів є невеликий (менше 3%) (див. додаток В 31). При ХОЗЛ питомий об'єм СТ портальних трактів зростає у 2,2 раза в порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$). Питомий об'єм колагенових волокон у СТ та інтенсивність забарвлення колагену цих волокон також зростають у 1,2 раза ($p < 0,05$) (див. додаток В 31, рис. 5.2).

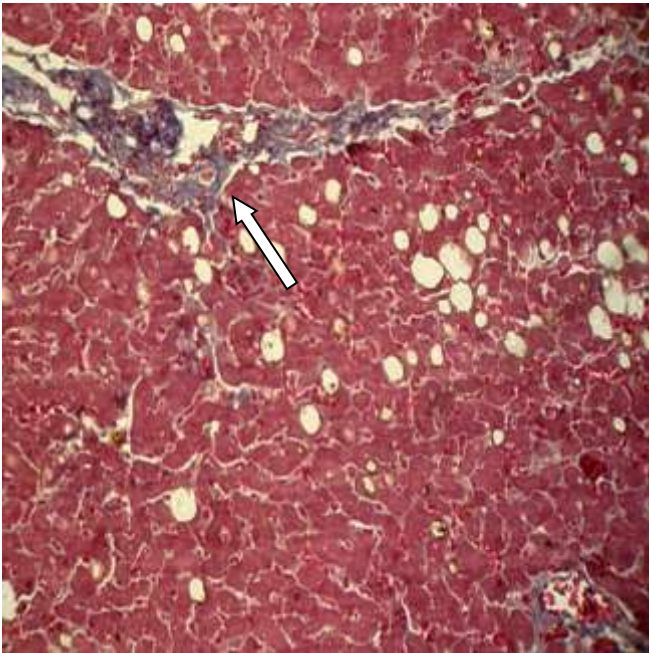


Рис. 5.2 – Мікрофотографія печінки хворого на ХОЗЛ. Осередок сполучної тканини, який відноситься до портального тракту, вказаний стрілкою. Забарвлення хромотропом–водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20^x. Ок.10^x

У хворих на НАСГ з ожирінням незважаючи на збільшення питомого об'єму СТ у 3,0 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО та у 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ, інші характеристики СТ (питомий об'єм колагенових волокон та оптична густина їх специфічного забарвлення) у середньому не відрізнялися від нормативних даних ($p > 0,05$) (див. додаток В 31, рис. 5.3). У хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ спостерігаються найбільш суттєві зміни в СТ печінки – максимальне зростання об'єму СТ тканини в печінці (у 1,9 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з НАСГ без ХОЗЛ), збільшення питомого об'єму колагенових волокон в СТ портальних трактів (у 1,4 раза, ($p < 0,05$) у порівнянні з НАСГ без ХОЗЛ), а також, підвищення інтенсивності забарвлення колагенових волокон аніліновим синім при забарвленні за Н.З.Слінченком у СТ портальних трактів печінки (у 1,2 раза, ($p < 0,05$) у порівнянні з НАСГ без ХОЗЛ) (див. додаток В 31, рис. 5.3).

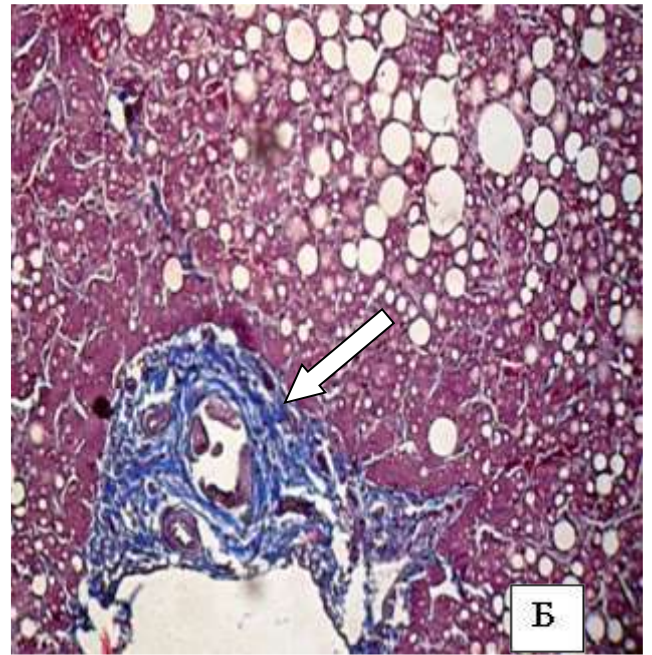
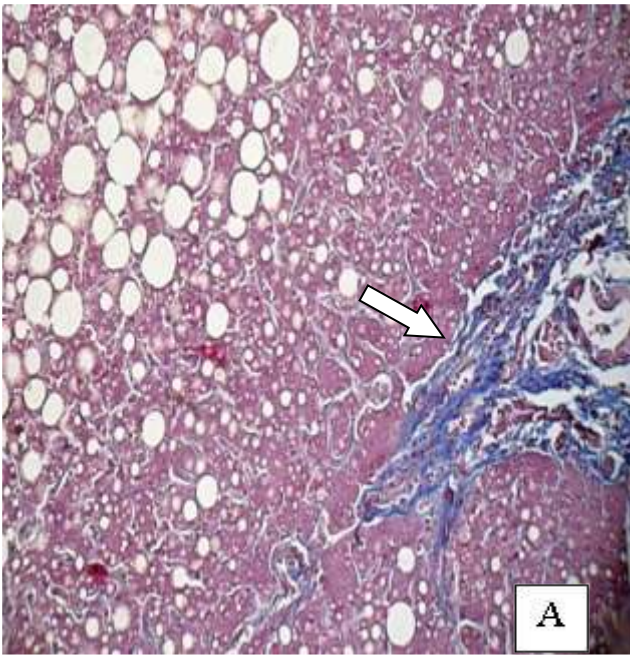


Рис. 5.3 – Фрагмент А. Мікрофотографія печінки хворого на НАСГ із ожирінням. Фрагмент Б. Мікрофотографія печінки хворого на НАСГ та ХОЗЛ із ожирінням. Осередок сполучної тканини, який відноситься до портального тракту, вказаний стрілкою. Забарвлення хромотропом–водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20^x. Ок.10^x

Аналізуючи отримані дані мікроскопічної оцінки стану СТ в легенях, використовуючи метод зафарбовування гістологічних зрізів легень хромотропом – водним блакитним за Н.З.Слінченком, встановлено, що в легенях знаходиться більше 7% питомого об'єму СТ. СТ сконцентрована перибронхіально та периваскулярно, однак її волокна присутні також і в стінках респіраторних трактів (див. додаток В 32).

У хворих на ХОЗЛ питомий об'єм СТ у легенях у 2,2 рази ($p < 0,05$) вірогідно перевищував показник в групі ПЗО саме за рахунок перибронхіальної СТ (рис. 5.4). За ізольованого перебігу ХОЗЛ у порівнянні з ПЗО, ущільнюється перибронхіальна СТ, що оцінено за зростанням питомого об'єму колагенових волокон у ній і зростанням оптичної густини забарвлення колагенових волокон аніліновим синім: у 1,2 рази ($p < 0,05$) та 1,5 рази ($p < 0,05$) порівняно з показниками в групі ПЗО.

У хворих на НАСГ з ожирінням процеси накопичення СТ в легенях менш виражені, хоча і відмічається збільшення питомого об'єму СТ у легенях (у 1,2-1,3 рази, $p < 0,05$) та її

щільності у 1,2 раза ($p < 0,05$) у порівнянні із ПЗО (див. додаток В 32, рис. 5.5).

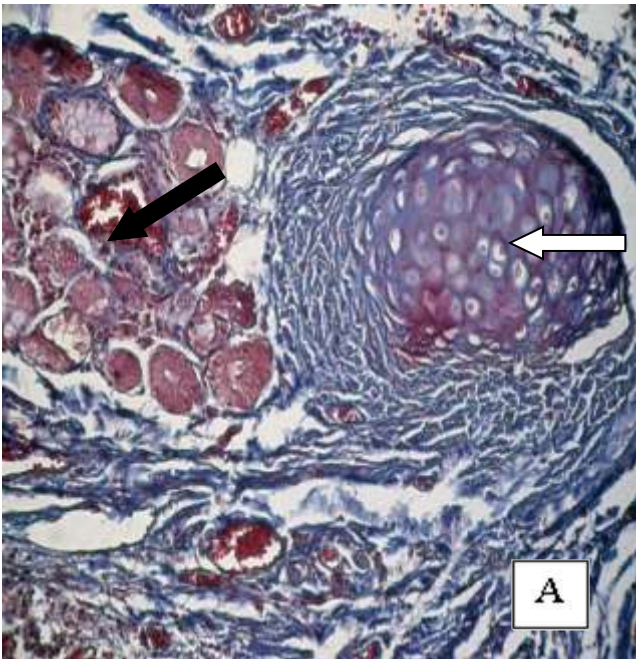


Рис. 5.4 – Мікрофотографія легені пацієнта з ХОЗЛ. Перибронхіальна ділянка, окрім блакитно пофарбованих колагенових волокон, містить хрящову тканину -показана білою стрілкою та залози - показана чорною стрілкою. Забарвлення хромотропом–водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20^x. Ок.10^x.

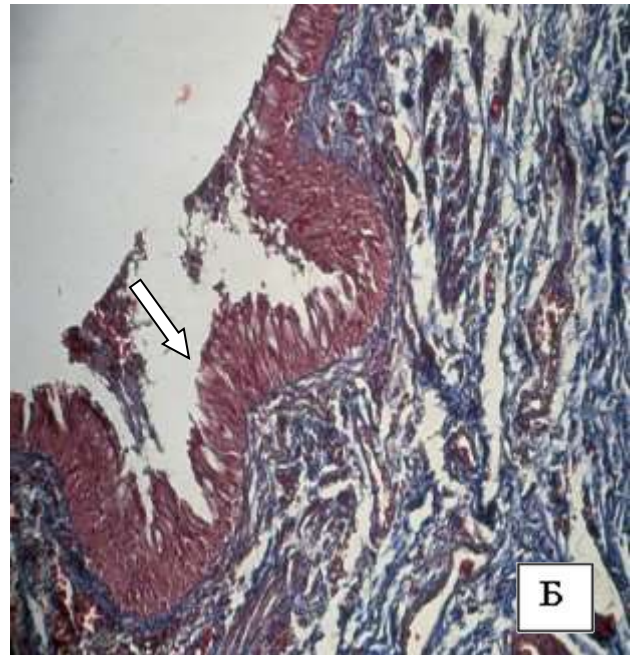


Рис. 5.5 – Мікрофотографія легені пацієнта з НАСГ та ожирінням. Перибронхіальна ділянка. Колагенові волокна пофарбовані в блакитний колір. Бронхіальний епітелій вказаний стрілкою. Забарвлення хромотропом–водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20^x. Ок.10^x.

У хворих на ХОЗЛ, НАСГ та ожиріння відмічаються найвищі серед усіх груп дослідження показники питомого об'єму СТ та щільності перибронхіальної сполучної тканини (див. додаток В 32, рис. 5.6). Коморбідні НАСГ та ожиріння сприяли вищому ступеню активації фіброзу легень у хворих на ХОЗЛ (за зростанням питомого об'єму СТ в легенях у 1,2 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з ізольованим перебігом ХОЗЛ та в 2,7 раза порівняно з ПЗО, ($p < 0,05$)). Перебіг НАСГ на тлі ожиріння супроводжувався зростанням оптичної густини колагенових волокон в тканині легень у порівнянні з показником у ПЗО в

1,3 раза ($p < 0,05$).

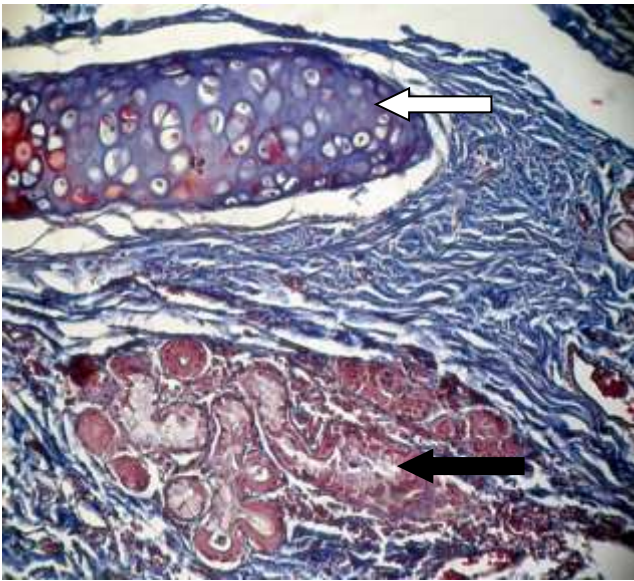


Рис. 5.6 – Мікрофотографія легені пацієнта з ХОЗЛ, НАСГ та ожиріння. Перибронхіальна область, окрім блакитно пофарбованих колагенових волокон, містить хрящову тканину - показана білою стрілкою та залози - показана чорною стрілкою. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20^x. Ок.10^x

При мікроскопічному дослідженні перибронхіальних ділянок у певних пацієнтів були виявлені типові ліпоцити. При забарвленні заморожених зрізів суданом-III вони фарбувалися позитивно в помаранчевий колір, отже, містили жири. Однак, ліпоцити добре ідентифікувалися в цих місцях і без специфічного забарвлення на жир, оскільки в препаратах, пофарбованих гематоксиліном і еозином або хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченком мали всі характерні безсумнівні ознаки цих клітин, включаючи прозору цитоплазму, чіткі контури, круглясту форму та типові для адипоцитів розміри (див. додаток В 33).

Хоча в додатку В 33 зазначено середній показник питомого об'єму ліпоцитів у перибронхіальній СТ, однак, у більшості ПЗО ліпоцити в перибронхіальній СТ взагалі не виявлялися. Однак, в окремих пацієнтів їх можна було виявити у невеликій кількості та заміряти їхній діаметр. Показники стану ліпоцитів (питомий об'єм та розміри) у ПЗО та хворих на ХОЗЛ не відрізнялися між собою ($p > 0,05$). Ліпоцити визначалися у 43% пацієнтів з ХОЗЛ. Приклад мікроскопічного зображення перибронхіальної тканини з окремими ліпоцитами у хворого на ХОЗЛ наведено на рисунку 5.7. Варто вказати на те, що ті рідкісні ліпоцити при ХОЗЛ, які вдавалося знайти, локалізувалися в глибині СТ, а не безпосередньо під епітелієм (рис. 5.7).

Зовсім інша картина спостерігалася в пацієнтів з НАСГ та ожирінням. Зокрема, у них усіх без виключення були виявлені ліпоцити в перибронхіальній СТ. Відмінність лише в тому, що при НАСГ з ожирінням об'єм ліпоцитів у перибронхіальній СТ у середньому склав понад 8% ($p < 0,05$) (див. додаток В 33), а при НАСГ, ХОЗЛ та ожирінні навіть понад 14% ($p < 0,05$). Окрім того, при НАСГ та ожирінні відмічався різко підвищений діаметр ліпоцитів у 1,5 раза ($p < 0,05$) більший порівняно з контролем, а у хворих 2-ї групи в 1,8 раза ($p < 0,05$). Водночас, в цій когорті пацієнтів ліпоцити в перибронхіальній ділянці розташовувалися по всій її глибині – від субепітеліальних ділянок (рис. 5.8, 5.9) і до ділянок, дотичних до респіраторних відділів легень (рис. 5.10, 5.11, 5.12).

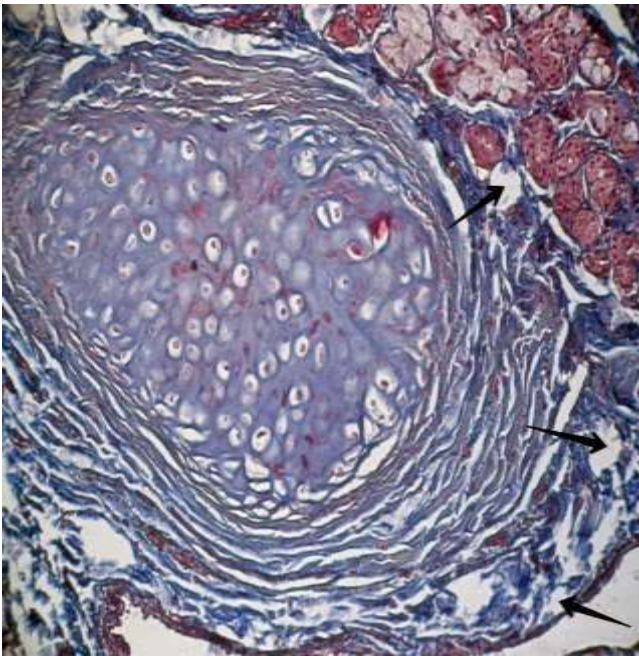


Рис. 5.7 – Мікрофотографія легені хворого на ХОЗЛ. Всі наявні на зображенні ліпоцити показані стрілками. Забарвлення хромотропом–водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20^x. Ок.10^x

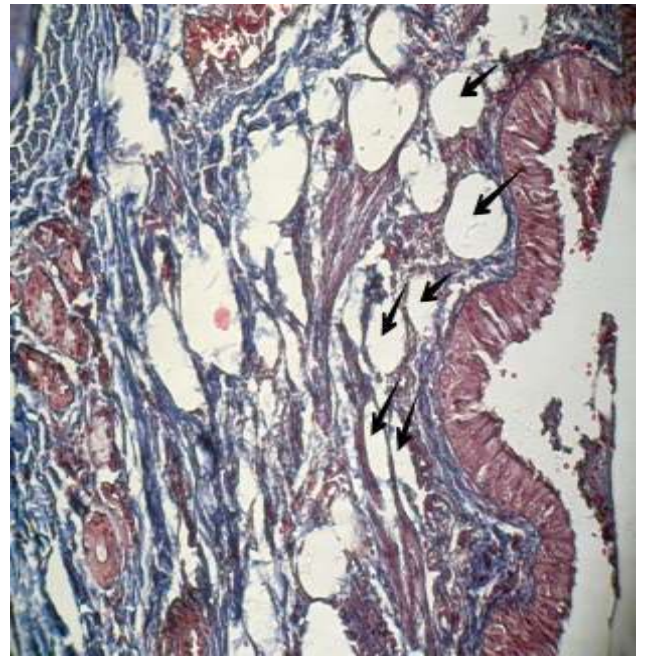


Рис. 5.8 – Мікрофотографія легені хворого на НАСГ з ожирінням. Субепітеліальне розташування ліпоцитів - показані стрілками. Забарвлення хромотропом–водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20^x. Ок.10^x

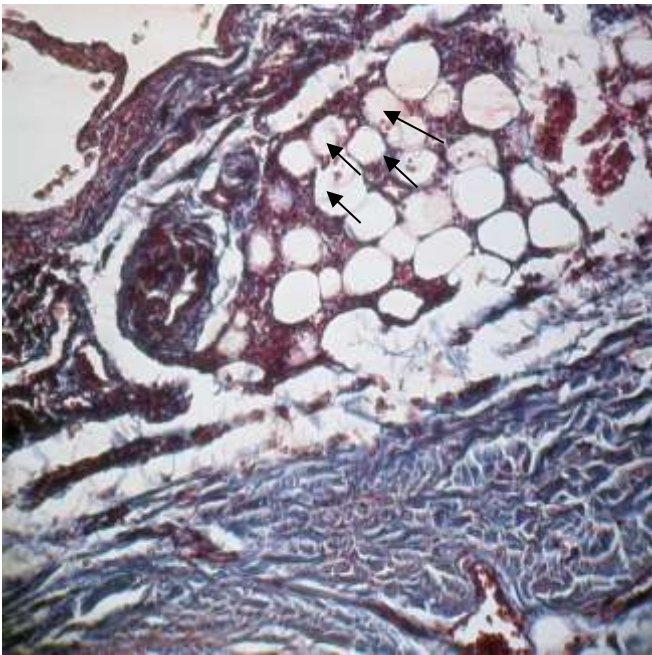


Рис. 5.9 – Мікрофотографія легені хворого на НАСГ, ХОЗЛ з ожирінням. Субепітеліальне розташування ліпоцитів - показані стрілками. Забарвлення хромотропом–водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20^x. Ок.10^x

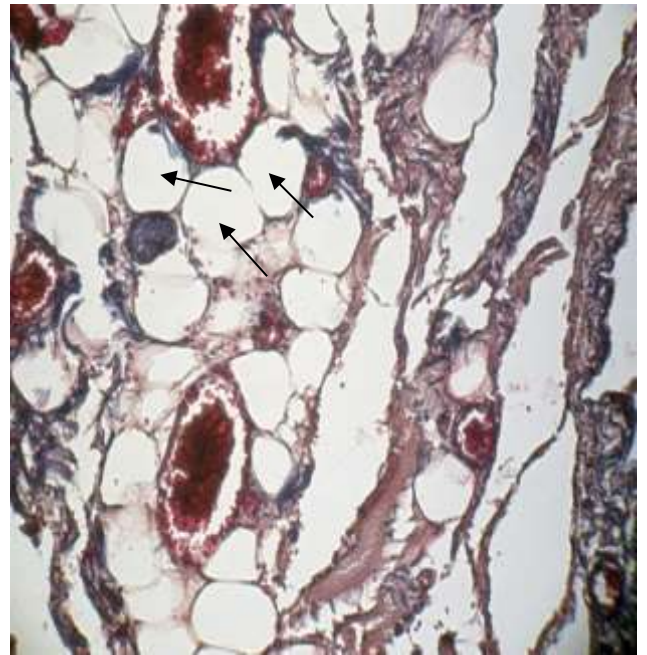


Рис. 5.10 – Мікрофотографія легені хворого на НАСГ з ожирінням. Ліпоцити розташовані біля респіраторних відділів. Забарвлення хромотропом–водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20^x. Ок.10^x

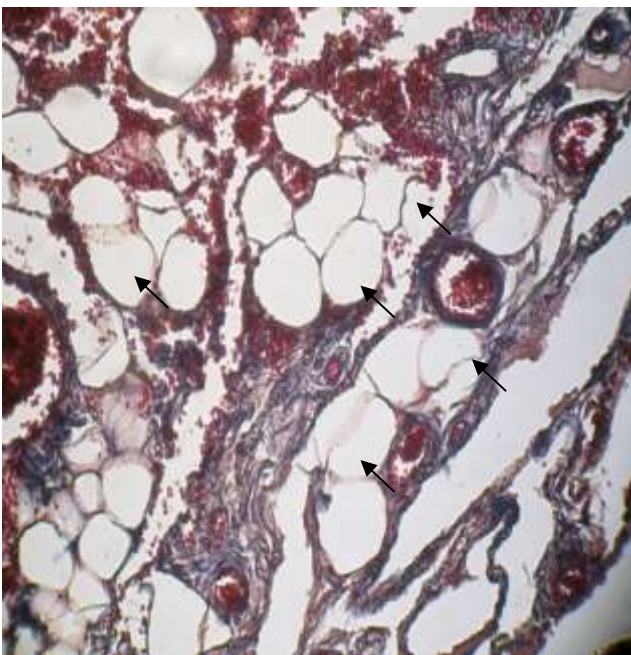


Рисунок 5.11 – Мікрофотографія легені хворого на НАСГ, ХОЗЛ з ожирінням. Ліпоцити розташовані біля респіраторних відділів – показані стрілками. Забарвлення хромотропом–водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20^x. Ок.10^x

Аналізуючи отримані середні величини морфометричних показників стану кровоносних судин у хворих на ізольований ХОЗЛ та за коморбідності з НАСГ, порівнюючи з даними у хворих на НАСГ на тлі ожиріння, встановлено, що при ХОЗЛ відбувається збільшення питомого об'єму кровоносних судин у перибронхіальній СТ у 1,8 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, проти 1,4 раза за поєданого перебігу з НАСГ ($p < 0,05$). У 1-й групі показник не відрізнявся від групи контролю ($p > 0,05$) (див. додаток В 34). Спостерігаються виражені явища тромбозу венозних судин не лише у перибронхіальній СТ (рис. 5.12), а і в респіраторних відділах легень .

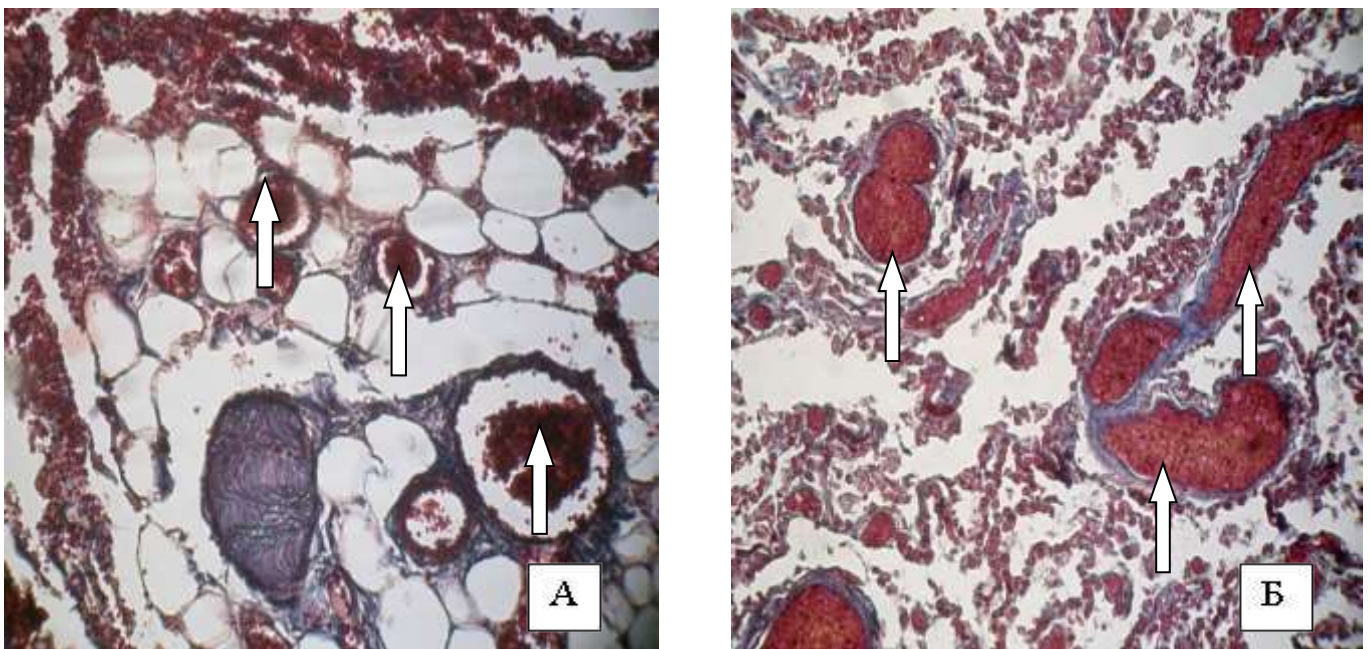


Рис. 5.12 – Фрагмент А - Перибронхіальна сполучна тканина. Фрагмент Б - Респіраторні відділи легень. Мікрофотографія легені хворого на ХОЗЛ. Тромбовані вени вказані стрілками. Забарвлення хромотропом–водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20^x. Ок.10^x

Так відсоток венозних судин із тромбозом у перибронхіальній СТ у хворих 2-ї групи у 18,4 раза вірогідно перевищував показник в 1 групі ($p < 0,05$), не встановлено статистичної значущості між 2-ю та 3-ю групами ($p > 0,05$). Щодо відсотку венозних судин із тромбозом у респіраторних відділах легень, то у хворих 2-ї групи показник вірогідно зростав у 13,7 раза ($p < 0,05$), порівняно з 1-ю групою, та у 2,4 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з 3-ю групою з

наявністю достовірної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). У структурі тромбів помітно переважали еритроцити (рис. 5.12).

Одним з індикаторів пошкодження легеневої тканини є відсоток заповнення просторів респіраторних відділів легень десквамованими клітинами. Найбільш інтенсивно показник зростав за умов коморбідної патології НАСГ та ХОЗЛ у 9,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО, проти 7,4 раза ($p < 0,05$) у хворих на ХОЗЛ та 1,9 раза ($p < 0,05$) у хворих на НАСГ (див. додаток В 35). Це свідчить про більш інтенсивне пошкодження легеневої тканини у хворих на ХОЗЛ саме за коморбідності з НАСГ (рис. 5.13).

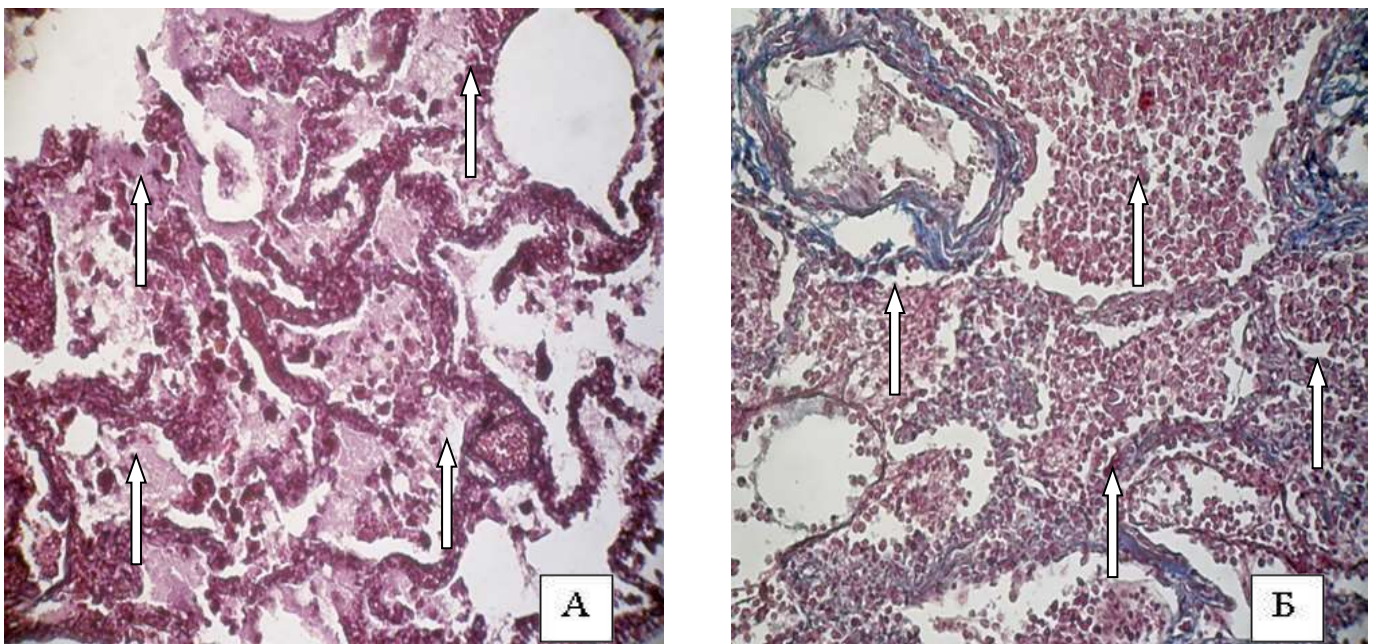


Рис. 5.13 – Фрагмент А - Мікрофотографія легені хворого на ХОЗЛ. Фрагмент Б - Мікрофотографія легені хворого на ХОЗЛ, НАСГ та ожиріння. Респіраторні відділи легень. Місця заповнення респіраторних відділів легень десквамованими клітинами вказані стрілками. Забарвлення хромотропом–водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20 \times . Ок.10 \times

Нами не встановлено тип десквамованих клітин через їх часту морфологічно змінену структуру, однак з даних літератури відомо, що такими клітинами при ураженні легень зазвичай є альвеолоцити та альвеолярні макрофаги [426, 427].

Резюме. Аналізуючи отримані результати гістопатологічної діагностики структури печінки та легень, оцінюючи автопсійний матеріал хворих на НСГ за коморбідності з ХОЗЛ

встановлено розбіжності між групами за проявами альтерації. Так за коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ виявлено максимальний відсоток гепатоцитів у стані стеатозу (у 1,9 раза більше від показника при НАСГ із ожирінням, $p < 0,05$), максимальної частки гепатоцитів у стані жирового некрозу (в 1,6 раза більше від показника при НАСГ, $p < 0,05$), онкозу (в 2,1 раза, $p < 0,05$), а також ліпофусцинозу (в 3,1 раза більше від показника при НАСГ із ожирінням, $p < 0,05$), що свідчить про істотніші дисметаболичні розлади та активність запального процесу в гепатоцитах.

Коморбідне ХОЗЛ у хворих на НАСГ та ожиріння сприяло вищому ступеню активації компонентів сполучної тканини у паренхімі печінки в порівнянні з показниками при НАСГ на тлі ожиріння без ХОЗЛ, із зростанням об'єму сполучної тканини (у 1,9 раза, $p < 0,05$), питомого об'єму колагенових волокон (у 1,4 раза, $p < 0,05$), оптичної густини забарвлення колагенових волокон (у 1,2 раза, $p < 0,05$). Вища активація фіброзу легеневої тканини спостерігалась також при ХОЗЛ за умов коморбідності з ожирінням та НАСГ, яка характеризувалася зростанням питомого об'єму сполучної тканини в легенях у 1,2 раза порівняно з ізольованим перебігом ХОЗЛ, $p < 0,05$). Щодо НАСГ та ожиріння встановлено, що в тканині легень зростала оптична густина колагенових волокон у 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО, що може свідчити про вплив коморбідного НАСГ на прогресування фіброзу легень у хворих на ХОЗЛ. Поєднаний перебіг ожиріння, НАСГ та ХОЗЛ сприяв істотному зростанню кількості ліпоцитів у легенях (у 29,6 раза, $p < 0,05$) у порівнянні з показником при ізольованому ХОЗЛ, а також вірогідному зростанню їх діаметру (в 1,8 раза, $p < 0,05$).

Коморбідність НАСГ на тлі ожиріння та ХОЗЛ сприяє зростанню десквамованих клітин у респіраторних відділах легень, які є маркерами їх пошкодження (у 9,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО, у 1,3 раза ($p < 0,05$) – порівняно з ізольованим ХОЗЛ), а також зростанню в перибронхіальній сполучній тканині об'єму кровоносних судин з максимально вираженими явищами тромбозу венозних судин як у перибронхіальній СТ (перевищують показник при ХОЗЛ в 1,2 раза), так і в респіраторних відділах легень (у 2,4 раза) ($p < 0,05$).

Розділ викладений у публікаціях [428, 429].

РОЗДІЛ 6

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АНТРАЛЮ ТА КОМБІНАЦІЇ АНТРАЛЮ З ПОЛІКОЗАНОЛОМ

Аналіз впливу антралю та комбінації антралю з полікозанолом при призначенні хворим на НАСГ на тлі ожиріння та ХОЗЛ на перебіг захворювань у порівнянні із контрольною групою виявив наступні результати (див. додаток В 36).

Під впливом антралю та полікозанолу покращення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного синдрому, симптомів диспепсії у пацієнтів 2 групи реєстрували на 3-4 день від початку лікування, тоді як у хворих I групи лише з 9-10 дня. Через 14 днів лікування прояви астено-вегетативного синдрому (психоемоційна лабільність, безсоння, роздратованість, головний біль, загальна слабкість, зниження фізичної та розумової активності) зберігалися у 18 хворих (67,2%) II групи ($p < 0,05$) та 15 хворих (50,0%) III групи ($p < 0,05$), тоді як в I групі він залишався у 21 хворого (70,0%) ($p > 0,05$), без наявної міжгрупової різниці. Однак, на 60-й день лікування спостерігались прояви синдрому у 8 пацієнтів (26,7%) I групи та у 3 (10,0%) та 2 (6,7%) пацієнтів відповідно в II та III групах ($p < 0,01$), з наявною достовірною різницею між I та III групами ($p < 0,05$). За шкалою суб'єктивної оцінки інтенсивності астенії результат після 60-ти денного лікування у хворих II групи за ефективністю її усунення перевищував показник у хворих I групи у 2,7 раза ($p > 0,05$), а в III групі в 4,0 раза ($p < 0,05$).

Прояви диспепсії підлягали зворотному розвитку теж інтенсивніше у хворих II та III груп (див. додаток В 36): симптоми диспепсії (важкість та дискомфорт в правій підреберній ділянці, відрижка повітрям, нудота, метеоризм, зниження апетиту) на 14-й день лікування збереглися у 33,3 % пацієнтів (10 осіб) III групи та 36,7% (11 осіб) II групи ($p < 0,05$), а на 60-й день взагалі лише у 3,3% пацієнтів (1 особа) та 10% хворих (3 особи) ($p < 0,01$). Тоді як у I групі диспепсія після 14-ти денної терапії залишалася у 53,3% (16 осіб) ($p > 0,05$), та на 60 день лікування – у 23,3% (7 осіб) ($p < 0,05$) з наявною вірогідною міжгруповою різницею між I та III групами ($p < 0,05$).

За ефективністю усунення симптомів диспепсії результат після 60-ти денного

лікування у хворих II групи перевищував показник у хворих I групи у 2,3 рази ($p > 0,05$), а у хворих III групи – в 7,1 рази ($p < 0,05$). Застосування антраю у 3,7 рази істотніше впливало на клінічні прояви холестази ($p < 0,05$), а його комбінація з полікозанолом – у 5,5 рази ($p < 0,01$) у порівнянні з хворими I групи, за наявності достовірної міжгрупової різниці прояву синдрому між пацієнтами I та II ($p < 0,01$), II та III ($p < 0,05$), I та III групами ($p < 0,01$).

Явища абдомінального дискомфорту після 60-ти денного лікування зареєстровані лише у 2 осіб II групи (6,7%) ($p < 0,05$) та 1 особи III групи (3,3%) ($p < 0,01$), що, у порівнянні з показником у I групі (8 осіб (26,7%)) ($p > 0,05$), склало вищу ефективність у 4,0 ($p < 0,05$) та 8,1 рази ($p < 0,01$) (див. додаток В 36).

Однак, після 2-тижневого лікування у хворих залишалася гепатомегалія у 24 хворих II та III груп (80,0%) ($p < 0,05$) на відміну від I групи (83,3% - 25 хворих) ($p > 0,05$). Після 60-ти денної терапії збільшення печінки залишилось у 7 хворих (23,3%) I групи, 2 (6,7%) II групи та 1 хворого (3,3%) III групи ($p < 0,01$), з наявністю достовірності проявів даного синдрому між I та III групами ($p < 0,05$). Відповідно, ефективність терапії у II групі у порівнянні з I групою перевищила у 3,5 рази ($p > 0,05$) та у III групі – у 7,1 рази ($p < 0,05$). Також у хворих залишались ознаки спленомегалії. На 60-й день лікування збільшення селезінки визначалось у 6 хворих I групи (20,0%) ($p > 0,05$), 3 хворих II групи (10,0%) ($p < 0,05$) та 2 хворих III групи (6,7%) ($p < 0,01$). Гепатомегалія та спленомегалія, котра навіть після 60-ти денного лікування залишається у хворих в усіх групах обстежуваних, ймовірно, потребує продовження курсу отримуваного лікування на більший термін (до 6 місяців).

Аналіз маркерів основних біохімічних синдромів НАСГ у динаміці лікування вказує також на вищу ефективність запропонованої схеми патогенетичної терапії хворих на НАСГ із ХОЗЛ та ожирінням II та III груп. Так після лікування упродовж 14-ти днів маркери цитолізу збереглися у 25 хворих I групи (83,3%) ($p < 0,05$), 23 хворих II групи (76,7%) ($p < 0,01$) та лише 20 хворих III групи (66,7%) ($p < 0,01$). На 60-й день отримуваної терапії цитолітичний синдром спостерігався у 5 пацієнтів I групи (16,7%) ($p < 0,01$) проти 1 пацієнту II групи (3,3%) ($p < 0,05$). Щодо III групи хворих, то після 2 місяців лікування не встановлено ознак цитолізу у жодного пацієнта ($p < 0,01$), також наявна вірогідна міжгрупова різниця між I та III групами ($p < 0,05$) (див. додаток В 36). Підвищена активність маркерів холестази після 14-ти днів терапії залишалася у 16 хворих I групи (53,3%) ($p > 0,05$), 15 пацієнтів II групи

(50,0%) та у 14 – III групи (46,7%) ($p < 0,05$). Динаміка оцінки холестатичного синдрому встановила, що після 60-денного лікування показники холестази залишалися лише у 2 пацієнтів III групи (6,7 %) та 4 (11,4%) II групи ($p < 0,05$), але аж в 11 хворих I групи (36,7 %) ($p > 0,05$), з наявністю вірогідної статистичної різниці між I і II групами ($p < 0,05$), а також I та III групами ($p < 0,01$). Тобто, терапія у II і III групах за ефективністю перевищувала показник у хворих I групи у 3,7 та 5,5 рази ($p < 0,05$).

Після лікування маркери мезенхімального запалення збереглися у 6 осіб I групи (20,0%), а у II групі – лише в однієї особи (3,3 %), в III групі показники нормалізувались ($p < 0,01$), з вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$) (див. додаток В 36). Прояви ПКН (гіпоальбумінемія) після лікування залишалися лише у 1 пацієнта III групи (3,3%), 2 хворих II групи (6,7%) ($p < 0,01$) та 7 пацієнтів I групи (23,3%) ($p < 0,05$), з вірогідною статистичною різницею між I та III групами ($p < 0,05$). Тобто, терапія у II та III групах за ефективністю перевищувала таку у хворих I групи у 3,5 та 7,0 рази ($p < 0,05$). Важливим досягненням терапії за допомогою антралю та комбінації антралю з полікозанолом було істотне зниження кількості хворих, що мали прояви ПТГ: наприкінці лікування лише 1 хворий III групи (3,3%) та 2 хворих II групи (6,7%) ($p < 0,01$) проти 8 хворих I групи (26,7%) мали ПТГ ($p < 0,05$) з вірогідною статистичною різницею між I та III групами ($p < 0,05$).

Динаміка лікування під час аналізу показників біохімічного дослідження крові показала наступні результати (див. додаток В 37). Через 2 тижні лікування було зареєстровано вірогідне зниження вмісту загального білірубину в крові хворих II та III груп у 1,4 ($p < 0,05$) та у 1,6 рази ($p < 0,05$) відповідно, з наступною нормалізацією показника на 60-й день терапії ($p < 0,05$). Щодо I групи, то на 14-й день лікування показник знизився не вірогідно ($p > 0,05$), а на 60-й день – лише в 1,5 рази ($p < 0,05$).

Вміст кон'югованого білірубину у хворих II та III груп вірогідно зменшився у 2,5 ($p < 0,05$) та 2,7 ($p < 0,05$) разів з досягненням нормативних значень ($p > 0,05$), у той час як у групі контролю лише у 1,2 рази ($p < 0,05$). На 60-й день лікування показник у I групі вірогідно знизився у 1,4 рази ($p < 0,05$), з вірогідною статистичною різницею між I та II групами ($p < 0,05$), та I і III групами ($p < 0,05$), але все ж перевищував дані в групі ПЗО в 1,6 рази ($p < 0,05$) (див. додаток В 37).

Запропонована терапія активізувала процеси кон'югації вільної фракції білірубину. На

14-й день лікування у хворих II та III груп спостерігалось вірогідне зниження показника у 1,3 та 1,4 рази ($p < 0,05$), а на 60-й день – у 1,8 та 1,9 рази ($p < 0,05$), що призвело до нормалізації показника - на відміну від традиційної терапії, де на 14-й день спостерігалась лише тенденція до зниження ($p > 0,05$), а після 60-денної терапії він знизився у 1,5 рази ($p < 0,05$), але нормативних значень не досяг ($p > 0,05$).

Підтвердженням можливості антралю та комбінації антралю та полікозанолу усувати прояви цитолітичного синдрому у хворих на НАСГ та ХОЗЛ є вірогідне зниження активності АсАТ вже після 2-тижневого лікування у крові хворих II групи - у 1,55 рази ($p < 0,05$) та III групи – у 1,58 рази ($p < 0,05$) проти тенденції до зниження показника ($p > 0,05$) у хворих I групи. Більш суттєві зміни спостерігалися на 60-й день лікування: в II та III групах показник знизився у 3,17 та 3,20 рази ($p < 0,05$), та достовірно не відрізнявся від групи ПЗО ($p > 0,05$), проти 1,5 рази в I групі ($p < 0,05$). Щодо зниження АлАТ, то ми спостерігали аналогічні зміни: в I групі на 14-й день лікування було не вірогідне зниження показника ($p > 0,05$) на відміну від II та III груп, де показник вірогідно знизився в 1,9 та 2,0 рази ($p < 0,05$). На 60-й день лікування у хворих I групи активність АлАТ вірогідно знизилась у 1,7 рази ($p < 0,05$), та все ж була вищою від контрольних даних ($p < 0,05$). Щодо II групи, то показник вірогідно знизився у 3,0 рази ($p < 0,05$), а у хворих III групи максимально – у 3,5 рази ($p < 0,05$), з повною нормалізацією показника в III групі та наявною достовірною різницею між I та II, II та III, I та III групами ($p < 0,05$).

У динаміці лікування помічено потужний протизапальний ефект запропонованої терапії. Так у хворих II та III груп після проведеного курсу терапії (60 днів) показник тимолової проби вірогідно зменшився у 1,5 рази ($p < 0,05$), з досягненням нормативних значень, в той час як зниження його в I групі складало лише в 1,3 рази ($p < 0,05$). Вміст глобулінів вірогідно досяг нормалізації показників лише у хворих II та III груп ($p < 0,05$), та мав лише тенденцію до зниження у хворих I групи ($p > 0,05$). Співвідношення А / Г на 60- день лікування зросло у хворих в II групі у 1,98 рази ($p < 0,05$) та у хворих в III групі – у 2,04 рази ($p < 0,05$) та вірогідно не мало статистичної значущості порівняно з ПЗО ($p > 0,05$). Однак, нами встановлена вірогідна різниця показника між I і II, II та III та I і III групами ($p < 0,05$).

Слід також підкреслити той факт, що застосування рекомендованого методу

лікування у порівнянні з традиційною терапією, призвело до вірогідного зниження інтенсивності холестазу. Тобто у хворих зменшилася інтенсивність шкірного свербіжжя та гіркоти в роті (див. додаток В 36), динаміка вмісту кон'югованого білірубіну (див. додаток В 37). Підвищена до лікування активність маркерів холестазу: ГГТ та ЛФ після лікування знизилася до нормативних значень. Так, активність ГГТ на 14-й день лікування у I групі мала лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$), а в хворих II та III груп була нижчою в 1,15 та 1,17 разів у порівнянні з показником до лікування. Після 60-денного терапевтичного курсу, показник в I групі так і не досяг нормативних значень, хоч і знизився на 13 % ($p < 0,05$). В той час, в II та III групах ГГТ знизилася на 68% ($p < 0,05$). Подібна динаміка спостерігалася і щодо зниження активності ЛФ. На 14-й день лікування показник знижувався не вірогідно ($p > 0,05$). Однак, після 2 місяців запропонованої терапії у хворих II та III груп він зменшився на 28% ($p < 0,05$) проти 5% в I групі ($p < 0,05$), з наявністю вірогідної різниці показника між I і II, I та III групами.

У динаміці лікування хворих II та III груп було встановлено вірогідне підвищення білоксинтезуючої функції печінки (вміст альбумінів після 2 місячного курсу лікування у групах зріс на 43,1% та 43,7% ($p < 0,05$) проти тенденції до зростання показника у I групі ($p > 0,05$). Вміст загального білка також зростав в I групі незначно, лише на 3,6 % ($p < 0,05$), а в хворих II та III груп на 24,1% та 24,3% ($p < 0,05$) з повною нормалізацією показника (див. додаток В 37).

До лікування у хворих на НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ був продемонстрований вищий індекс стеатозу (ІС) гепатоцитів, ніж у хворих з ізольованим перебігом НАСГ на тлі ожиріння, який перевищував показник у ПЗО у 4,2 раза ($p < 0,05$) (див. додаток В 38). У динаміці лікування (60 днів) показники стеатотесту знизилася в усіх трьох групах хворих – відповідно у 1,2 раза, 1,7 та 1,9 раза ($p < 0,05$), однак у II та III групах – більш суттєво ($p < 0,05$). Позитивним ефектом від запропонованої терапії у II та III групах хворих стало істотніше від таких у I групі статистично значуще зниження ІМТ. До лікування в обох групах ІМТ відповідав рівню I ступеня ожиріння. У хворих на НАСГ та ожиріння ІМТ був $(31,50 \pm 1,43)$ кг/м², а за коморбідності з ХОЗЛ - $(33,27 \pm 1,48)$ кг/м² і статистично не відрізнявся між I, II та III групами ($p > 0,05$). Так, ІМТ $> 33,0$ кг/м² у динаміці лікування протягом 2 місяців, що включало гіпокалорійну дієту та антраль в II групі та додатково до цього полікозанол в III

групі, залишався у 10 хворих III групи (33,3%) проти 13 хворих II групи (43,3%) та 27 пацієнтів I групи (90,0%) ($p < 0,05$), що перевищує показник в II та III групах у 2,1 та 2,7 рази ($p < 0,05$). Можна припустити, що завдяки гіполіпідемічним та гіпоглікемізуючим властивостям антралю, а особливо в комбінації з полікозанолом, сприяють зниженню маси тіла. Позитивним ефектом антралю є усунення закріпів (100% хворих), послаблення стільця. На нашу думку, ця властивість сприяла прискоренню пасажу кишкового вмісту і зниженню всмоктування глюкози, жирних кислот у системний кровообіг та їх депонуванню.

Щодо інших антропометричних показників, то після пройденого курсу лікування спостерігалось вірогідне зниження ІМТ – на 5,3%, ОТ, ОС, ОТ / ОС ($p < 0,05$). Це зумовлено ще й тим, що пацієнтам призначали дієту з суттєвим обмеженням калорійності раціону, адже важливо знижувати масу тіла поступово. Якщо не дотримуватися даних рекомендацій, то при швидких темпах схуднення у хворих з НАСГ зростає ризик фібротичних ускладнень та посилюється інтенсивність запального процесу, що зумовлено надмірним потраплянням ВЖК в печінку на тлі периферичного ліполізу. Для досягнення ефекту необхідно продовжити тривалість запропонованої терапії та поєднувати дієтичне харчування з фізичними вправами.

Позитивна динаміка після проведеного курсу лікування упродовж 60 днів спостерігалась і серед УСГ показників. Пацієнтам повторно проводилось УСГ печінки та селезінки, а також фіброеластографія з визначенням жорсткості паренхіми печінки за хвилею зсуву на 60-й день запропонованої терапії та отримано наступні результати (див. додаток В 38). Відмічено вірогідні зміни щодо зменшення гепатомегалії. Так, розмір правої долі печінки вірогідно зменшувався у всіх трьох групах, однак найбільш значимо в III групі хворих на 20,3% ($p < 0,05$) проти 19,1% ($p < 0,05$) в II та 13,1% ($p < 0,05$) в I групі, з наявністю вірогідної статистичної різниці між показником в I і II, I і III групах ($p < 0,05$). Розмір лівої долі печінки також вірогідно знижувався в усіх групах хворих: в I групі - на 11,43% ($p < 0,05$), в II групі – на 15,06% ($p < 0,05$), в III групі максимально – на 17,15% ($p < 0,05$), з вірогідною різницею показників між I та III групами ($p < 0,05$).

Розміри селезінки також зменшувалися на фоні призначеної терапії. Так, ширина та довжина селезінки найбільш інтенсивно зменшувались в III групі пацієнтів: на 15,3% та

11,4% ($p < 0,05$). В II групі хворих ширина селезінки була меншою на 11,5% ($p < 0,05$), а довжина – на 10,8% ($p < 0,05$) порівняно з даними до лікування. Щодо I групи порівняння, то спостерігалась лише тенденція до зниження УСГ показників: ширина – на 7,9% ($p > 0,05$), а довжина – на 6,8% ($p > 0,05$), статистичної значущості між групами не встановлено ($p > 0,05$).

Аналізуючи показники після повторного проведення після 60-денного курсу терапії зсувнохвильової еластографії, встановлено, що жорсткість паренхіми печінки знижувалась вірогідно у II та III групах порівняння: на 11,9% та 13,2% ($p < 0,05$), щодо I групи показник знижувався незначно, всього лише на 5,2% ($p > 0,05$), з вірогідною статистичною різницею між I і II, I та III групами ($p < 0,05$), що свідчить про внесок антралю з потужною протизапальною дією в зменшення фібротичних змін в паренхімі печінки (див. додаток В 38).

Аналізуючи показники ФЗД в динаміці лікування ми отримали такі результати (див. додаток В 39). Вивчення динаміки спірографічних показників на 14 день лікування хворих не встановило вірогідних змін ($p > 0,05$). Незначне підвищення ОФВ1 та ФЖЄЛ у II та III групах свідчили лише про тенденцію покращення вентиляційних порушень. Так, ОФВ1 на 14-й день зростав в I групі лише на 1,5%, в II – на 3,3% та III – на 4,0% ($p > 0,05$). Аналогічно ФЖЄЛ зростала на 0,6% ($p > 0,05$) у хворих I групи, 1,2% ($p > 0,05$) в II групі та 2,0% ($p > 0,05$) в III групі порівняння.

Наступні дослідження, які проводились через 2 місяці після курсу запропонованої терапії, встановили достатньо високий коефіцієнт бронходилатації, який оцінювався зважаючи на показники спірограми (див. додаток В 39). Так, ОФВ1 вірогідно зростав у всіх групах порівняння, однак інтенсивніше в II та III групах – на 25,7% ($p < 0,05$) та 27,1% ($p < 0,05$) проти 17,7% в I групі ($p < 0,05$), за наявності вірогідної статистичної різниці між I та II, I і III групами ($p < 0,05$), що свідчить про покращення бронхіальної провідності за рахунок комбінації базисної терапії ХОЗЛ та антралю з полікозанолом. Параметри ФЖЄЛ змінювались аналогічно: у хворих, що приймали базисну терапію ХОЗЛ та есенціальні фосфоліпіди показник зріс невірогідно - на 3,7% ($p > 0,05$), у хворих, що приймали до базисної терапії ХОЗЛ антраль – на 8,7% ($p < 0,05$), а за умов комбінації антралю з полікозанолом – на 9,6% ($p < 0,05$), з наявною достовірною міжгруповою різницею в I і II, I та III групах ($p < 0,05$). Співвідношення ОФВ1 / ФЖЄЛ

також вірогідно зростало в усіх групах порівняння: у I групі на 13,0% ($p < 0,05$), в II – на 16,3% ($p < 0,05$) та в III групі найбільш інтенсивно – на 17,1% ($p < 0,05$), з відсутністю вірогідної міжгрупової різниці ($p > 0,05$). Аналізуючи показник ЖЄЛ встановлено, що максимальне зменшення проявів рестриктивного синдрому спостерігається в II та III групах хворих, показник в динаміці лікування достовірно збільшувався на 21,6% ($p < 0,05$) та 23,4% ($p < 0,05$) проти 14,8% ($p < 0,05$) в I групі, достовірною статистичною значущістю між I і II, I та III групами ($p < 0,05$). ПОШВ після 60-денного лікування невірогідно зростала в I та II групах хворих, всього лише на 5,2% ($p > 0,05$) та 8,5% ($p > 0,05$). Щодо III групи порівняння, то спостерігалось достовірне збільшення показника на 12,5% ($p < 0,05$) (див. додаток В 39).

Результати показників глікемії, інсулінемії та індексу IP у хворих на НАСГ з ізольованим та коморбідним перебігом з ХОЗЛ та ожирінням у динаміці лікування наведені в додатку В 40. На 14-й день лікування зміни були невірогідними і мали лише тенденцію до зниження у хворих в усіх групах порівняння ($p > 0,05$), однак рівень глікемії натще та рівень постпрандіальної глікемії у хворих II та III груп знижувався вірогідно вже після 2 тижнів запропонованої терапії. Так концентрація глюкози натще у хворих II та III групах знижувалася на 4,3% ($p < 0,05$) та 4,6% ($p < 0,05$), а через 2 години після навантаження глюкозою – на 6,7% ($p < 0,05$) та 7,1% ($p < 0,05$) відповідно.

Динаміка більш інтенсивного характеру встановлена у хворих після 2-місячного курсу запропонованої терапії. Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих I групи після 60-денного лікування встановлено незначне невірогідне зниження натщесерцевої глікемії, у той час, як у II та III групах зниження склало 8,9% та 9,1% ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування із нормалізацією показника. Аналіз показників постпрандіальної глікемії у хворих усіх груп показав зниження вмісту глюкози відповідно на 9,1%, 21,3% та 21,9% ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$) із нормалізацією показника (див. додаток В 40).

Дослідження вмісту інсуліну в крові натще виявило його невірогідне зниження після 2-тижневої терапії в усіх групах порівняння ($p > 0,05$). На 60-й день лікування встановлено вірогідну гіперінсулінемію, яка в I групі мала лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$) проти його вірогідного зниження у 1,86 та 1,89 разів ($p < 0,05$) у хворих II та III груп, з наявністю вірогідної різниці між I і II, I та III групами ($p < 0,05$).

Під впливом 2-тижневої терапії відзначалась лише тенденція до зниження глікозильованого гемоглобіну ($p > 0,05$). На 60-й день лікування встановлено вірогідне зниження відносного вмісту HbA1c у хворих II та III груп відповідно на 9,2% та 10,2% ($p < 0,05$). В I групі зміни були невірогідними ($p > 0,05$).

Аналізуючи вплив запропонованої терапії на порушення чутливості периферичних тканин до інсуліну у хворих на НАСГ та ожиріння, оцінювали індекс НОМА IR натще. На 14-й день лікування динаміка змінювалась невірогідно, спостерігалась лише тенденція до його зниження ($p > 0,05$). Достовірне зниження показника встановлено на 60-й день рекомендованої терапії: відповідно у I, II, III групах – на 11,1 %, 46,2 % та 46,8 % ($p < 0,05$) з наявністю вірогідної різниці показників після лікування між I та II, III групами ($p < 0,05$).

Обчислення отриманих показників, згідно з теорією шансів, показало, що ймовірність усунення IP інсуліночутливого органа – печінки внаслідок проведеного курсу лікування із призначенням в якості гепатопротектора – антралю у комбінації із полікозанолом у порівнянні з есенціальними фосфоліпідами сої становить OR 3,47 ДІ 95% [1,23-9,79], а при застосуванні лише антралю без будь-яких додаткових гіпоглікемізуючих засобів - OR 3,09 ДІ 95% [1,11-8,63].

Дослідження ліпідного спектру крові у пацієнтів з НАСГ та ХОЗЛ у динаміці лікування показало вищу інтенсивність впливу запропонованого лікування щодо корекції гіперліпідемії у порівнянні з динамічними показниками у групі контролю (див. додаток В 41). Так вже на 14-й день лікування у хворих II та III груп було вірогідне зниження концентрації загальних ліпідів на 7,3% та 8,3% ($p < 0,05$) відповідно, зміни в I групі були невірогідними ($p > 0,05$). Показник загальних ліпідів у крові пацієнтів I групи на 60-й день лікування знизився також невірогідно ($p > 0,05$) і перевищував нормативні значення ($p < 0,05$), а у хворих II та III груп – знизився відповідно на 20,1% та 23,1% ($p < 0,05$).

Згідно з отриманими даними щодо вмісту в крові загального ХС, то у хворих I групи на 14-й день лікування спостерігалась лише тенденція до зниження показника ($p > 0,05$), у хворих II та III груп показник вірогідно знизився на 5,8% та 10,2% ($p < 0,05$). На 60-й день лікування встановлено його вірогідне зниження в усіх групах спостереження – відповідно в I, II та III групах – на 9,2%, 19,3% та 23,9% ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування, все ж перевищуючи показник у ПЗО ($p < 0,05$), з наявною достовірною різницею

між I і II, III групами ($p < 0,05$). Підвищений до лікування вміст у крові ТГ після 14-денної терапії вірогідно знижувався лише у хворих III групи – на 13,2% ($p < 0,05$), а в I та II групах спостерігалась лише тенденція до його зниження ($p > 0,05$). На 60-й день запропонованого курсу лікування вміст ТГ вірогідно знижувався лише у хворих II та III груп – відповідно на 22,2 % та 31,5% ($p < 0,05$), з наявною міжгруповою різницею ($p < 0,05$), однак нормативних значень не досяг. Водночас, у пацієнтів I групи зміни в динаміці лікування були не значимі ($p > 0,05$).

Дослідження концентрації в крові проатерогенних фракцій ліпопротеїнів вказує на ряд вірогідних змін: концентрація ХС ЛПНЩ на 14-й день лікування мала лише тенденцію до зниження в усіх групах порівняння. Однак, у пацієнтів II групи після 60-денного курсу терапії показник був вірогідно нижчим від даних до лікування на 33,3% ($p < 0,05$), а у пацієнтів III групи – на 37,5% ($p < 0,05$) відповідно, із наявністю вірогідної статистичної різниці із результатом після лікування у I групі, а також між II і III групами ($p < 0,05$). Слід також вказати на той факт, що зниження вмісту в крові ХС ЛПНЩ у хворих III групи було вірогідно інтенсивнішим ніж показник у II групі, що доводить вищу гіполіпідемічну дію комбінації антралю із полікозанолом ($p < 0,05$).

Як видно з отриманих результатів дослідження, до лікування було встановлено надлишок ХС ЛПВЩ у пацієнтів з НАСГ та ХОЗЛ. Аналіз показників після 14-денного лікування вказує на вірогідне зниження вмісту в крові ХС ЛПВЩ у II та III групах – на 4,7% та 6,6% ($p < 0,05$). В I групі спостерігалась лише тенденція до зниження показника ($p > 0,05$). Суттєвіші зміни були встановлені на 60-й день запропонованої терапії, показник знижувався вірогідно в I, II та III групах спостереження – відповідно на 14,6%, 20,9% та 31,6% ($p < 0,05$), що свідчить про обмеження надходження ХС ЛПВЩ до печінки і зниження ймовірності прогресування стеатозу печінки. Шанс усунення стеатозу печінки внаслідок проведеного курсу лікування із призначенням в якості гепатопротектора – антралю у комбінації із полікозанолом у порівнянні з есенціальними фосфоліпідами сої становить OR 3,21 ДІ 95% [1,20-8,62], а при застосуванні лише антралю без будь-яких додаткових гіполіпідемічних засобів - OR 3,06 ДІ 95% [1,16-8,07].

Рівень адипоцитокінів в динаміці лікування вірогідно змінювався зокрема щодо лептину ($p < 0,05$) (див. додаток В 42). Так у хворих II та III груп вже на 14-й день встановлено

достовірне зниження лептину на 8,3% та 11,0% ($p < 0,05$). Інтенсивніше зниження показника спостерігалось після 60-денної терапії, у хворих, що отримували додатково до базисного лікування антраль, лептин знизився на 25,5% ($p < 0,05$), а в групі котра приймала додатково ще й полікозанол - на 26,3% ($p < 0,05$), з вірогідною статистичною різницею між I і II, III групами. В I групі спостерігалась лише тенденція до зниження показника ($p > 0,05$). Вміст адипонектину після 60-денного курсу терапії вірогідно не відрізнявся від показника до лікування ($p > 0,05$).

Аналізуючи динаміку після лікування С-реактивного протеїну, встановлено, що він вірогідно знижувався вже на 14-й день терапії у хворих II та III групах – відповідно на 16,9% та 19,8% ($p < 0,05$), що вказує на потужний протизапальний ефект антралю. У хворих I групи спостерігалась лише тенденція до зниження показника ($p > 0,05$). Суттєвіші зміни встановлено на 60-й день лікування: рівень СРБ вірогідно знижувався у 1,9 раза ($p < 0,05$) у хворих II групи, а також – у 2,0 раза ($p < 0,05$) у хворих III групи, з наявною достовірною міжгруповою різницею між I і II, III групами ($p < 0,05$) (рис. 6.1).

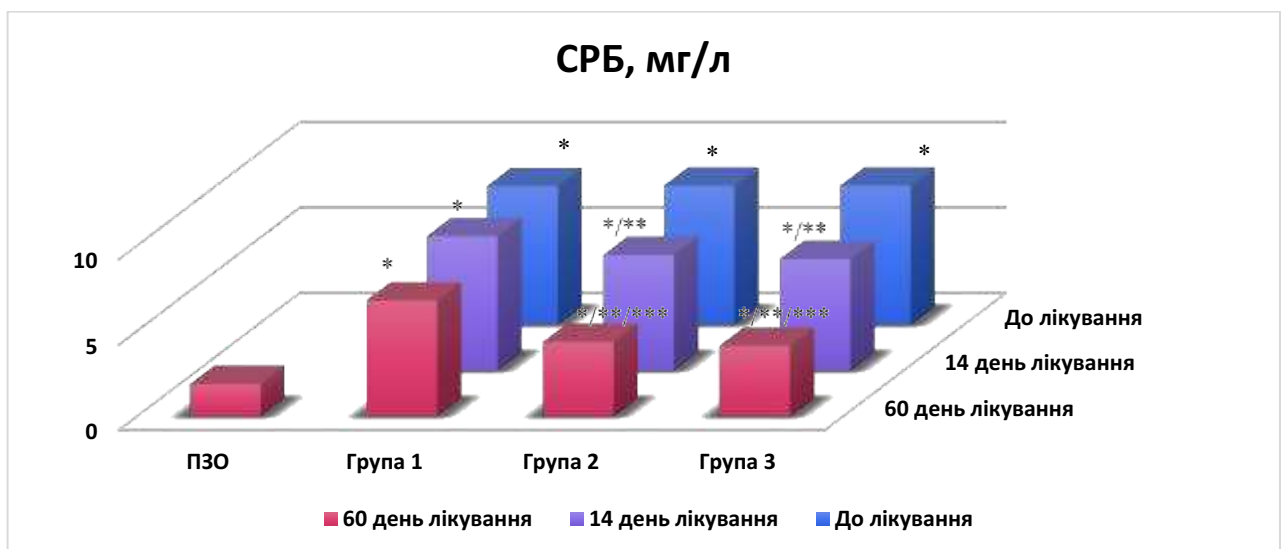


Рис. 6.1 – Вміст СРБ (у мг/л) у сироватці крові осіб, хворих на неалкогольний стеатогепатит за умов поєднаного перебігу з ХОЗЛ в динаміці лікування.

Примітка: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p < 0,05$); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих II групи.

Аналіз інтенсивності фіброзувальних реакцій у хворих на НАСГ та ХОЗЛ в динаміці лікування вказує на вірогідний вплив запропонованої терапії в II та III групах на анаболізм колагену, що відображало достовірне зниження БЗОП в цих групах вже на 14-й день лікування – на 15,3% та 16,4% ($p < 0,05$). Інтенсивніше зниження показника спостерігалось на 60-й день терапії – у 1,6 та 1,7 разів ($p < 0,05$). Щодо I групи, то на 14-й день зміни були невірогідні і мали лише тенденцію до зниження, після закінчення курсу показник знижувався лише у 1,4 раза ($p < 0,05$) (див. додаток В 43). Подібна динаміка спостерігалась і щодо вмісту в крові колагену IV типу, хоча на 14-й день лікування не було встановлено вірогідних змін показник мав тенденцію до зниження в усіх групах порівняння ($p > 0,05$). Однак, вже на 60-й день терапії спостерігалось його достовірне зниження: у хворих I групи – в 1,2 раза ($p < 0,05$), в II групі – в 1,4 раза ($p < 0,05$) та в III групі – в 1,5 раза ($p < 0,05$) відповідно.

Водночас, показник вмісту в крові ВОП, який є маркером катаболізму колагену, у хворих I групи в динаміці лікування також був невірогідним ($p > 0,05$). Однак, у хворих II групи вже на 14-й день терапії показник знизився на 12,5% ($p < 0,05$), а у III групі – на 16,4% ($p < 0,05$). Суттєвіше зниження його спостерігалось після 2-місячного курсу лікування: у II групі – в 1,6 раза ($p < 0,05$), в III групі – в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Вірогідне зниження показника КЛА крові у динаміці лікування на 14-й день було встановлено лише у хворих II та III груп – на 3,9% та 6,2% ($p < 0,05$). На 60-й день запропонованої терапії вміст КЛА знизився у II групі на 17,3% ($p < 0,05$), в III групі – на 21,7% ($p < 0,05$) проти 4,0% ($p < 0,05$) в I групі, із статистично достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,05$).

Показники вмісту в крові ГА після 2-тижневого лікування вірогідно знизились у хворих II та III груп спостереження ($p < 0,05$) – відповідно на 7,2% та 10,6% ($p < 0,05$), в I групі показник мав лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Більш інтенсивне зниження встановлено на 60-й день терапії: у 1,28 та 1,31 разів ($p < 0,05$) в II та III групах проти 1,25 раза ($p < 0,05$) в I групі порівняння ($p < 0,05$), з вірогідною статистичною різницею між I та III групами ($p < 0,05$). Одночасно зареєстроване зниження вмісту у крові сіалових кислот після 14-денного лікування у хворих II та III груп – відповідно на 12,5% та 13,9% ($p < 0,05$), в I групі зміни були невірогідні ($p > 0,05$). Однак, вже на 60-й день лікування встановлено

вірогідне зниження показника у всіх групах хворих: у 1,2, 1,52 та 1,54 разів ($p < 0,05$) відповідно в I, II та III групах, що вказує на потужну протизапальну активність антралю, адже зміни в II та III групах були більш суттєві. Це припущення підтверджують показники FibroTest у хворих на НАСГ та ХОЗЛ обох груп після 60 днів лікування, які знизились у 1,3 раза ($p < 0,05$). В I групі зниження було не вірогідним ($p > 0,05$).

Водночас, вміст у крові H_2S у хворих II та III груп вже на 14-й день лікування зріс відповідно на 13,8% та 14,5% ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування. В I групі спостерігалася лише тенденція до зростання показника ($p > 0,05$). Суттєвіші зміни були після завершення курсу запропонованої терапії, так у хворих II групи показник зріс у 1,6 раза ($p < 0,05$), а у хворих III групи в 1,7 раза ($p < 0,05$) проти 1,2 раза ($p < 0,05$) його підвищення в I групі порівняння. Зростання вмісту в крові регулюючої фіброз субстанції, а саме молекули H_2S , є, ймовірно, тим чинником, завдяки якому досягається стан клінічної ремісії обох коморбідних захворювань, а інтенсивність фіброзування печінкової та легеневої тканини знижується.

Аналізуючи в динаміці лікування один з основних маркерів апоптозу гепатоцитів - цитокератин-18, встановлено його невірогідне зниження в усіх групах порівняння на 14-й день лікування ($p > 0,05$) (рис.6.2). Однак на 60-й день терапії встановлено його вірогідне зниження у хворих II та III груп на 14,3% та 14,8% відповідно ($p < 0,05$), щодо I групи, то спостерігалася лише тенденція до зниження показника ($p > 0,05$).

При застосуванні терапії, що включала антраль і комбінацію антралю із полікозаноном у хворих на НАСГ та ХОЗЛ нами встановлено суттєве зниження інтенсивності ПОЛ та НС (див. додаток В 44). Наслідком реалізації антиоксидантної дії антралю і потенціювання цієї дії за допомогою полікозанола є більш значне вірогідне зменшення показників вмісту проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих III та II груп на 14-й та 60-й день лікування ($p < 0,05$) у порівнянні із аналогічними показниками у I групі. Так вміст МА в Ер хворих II та III груп після 14 днів лікування зменшився у порівнянні із показником до лікування у 1,3 раза ($p < 0,05$) проти 1,2 раза у I групі ($p > 0,05$). Суттєвіше зниження вмісту МА в Ер спостерігалось на 60-й день терапії: у I групі – у 1,4 раза ($p < 0,05$), в II та III групах – в 1,7 раза ($p < 0,05$) відповідно, з нормалізацією показника в II та III групах.

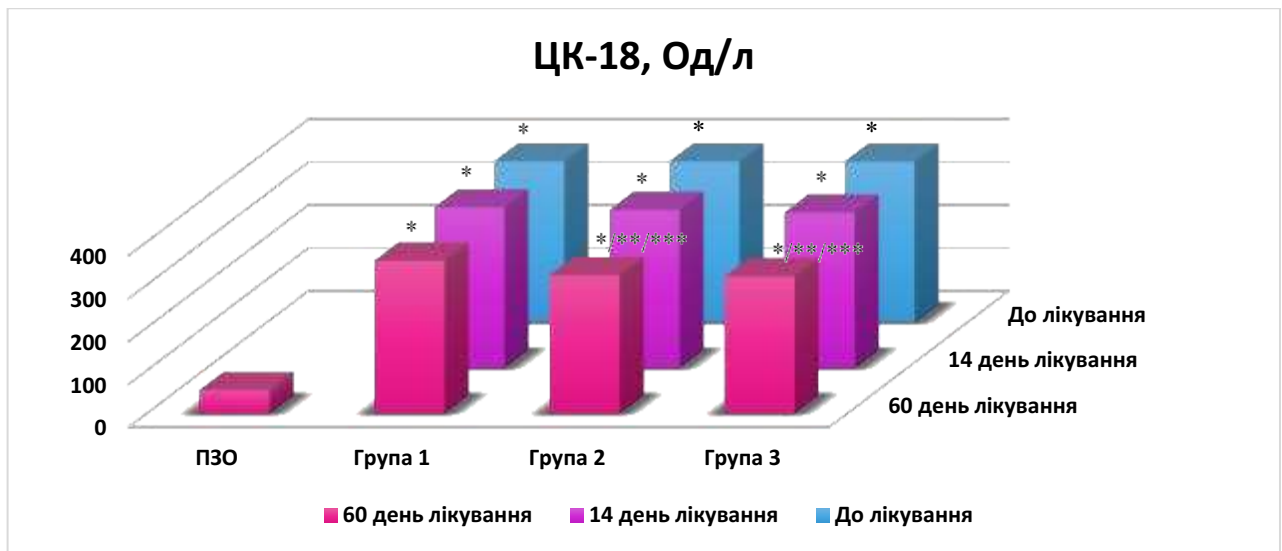


Рис. 6.2 – Вміст цитокератину-18 (у Од/л) в сироватці крові осіб, хворих на неалкогольний стеатогепатит за умов поєднаного перебігу з ХОЗЛ в динаміці лікування. Примітка: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p < 0,05$);

Аналогічним чином змінювалися показники вмісту ІПЗ, ДК у крові хворих на НАСГ та ХОЗЛ (див. додаток В 44). Максимальний вплив антралю щодо гальмування накопичення у крові проміжних продуктів ПОЛ спостерігався у хворих на НАСГ при дослідженні показників вмісту ІПЗ на 60-й день лікування – у хворих II та III груп – у 2,0 та 2,2 разів ($p < 0,05$), проти зниження у 1,8 раза в групі контролю ($p < 0,05$). Вміст ДК в II та III групах на 14-й день знизився вірогідно на 15,8% та 16,7% ($p < 0,05$), у той час, як у I групі він мав лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Суттєвіше зниження показника спостерігалось на 60-й день лікування, так у хворих II групи – у 1,6 раза ($p < 0,05$), в III групі – у 1,7 раза ($p < 0,05$) проти 1,2 раза ($p < 0,05$) в I групі, із наявністю вірогідної міжгрупової різниці з I групою ($p < 0,05$).

Оцінюючи інтенсивність нітрозитивного стресу в динаміці лікування, встановлено, що на 14-й день вміст NO знижувався невірогідно в I групі хворих, тим часом в II та III групах зниження було більш значиме: 4,9% та 6,3% ($p < 0,05$). На 60-й день терапії найбільш суттєво показник знижувався в III групі – у 1,73 раза проти 1,67 раза в 2 групі ($p < 0,05$). В I групі порівняння показник знижувався лише в 1,2 раза ($p < 0,05$), за наявності статистично

вірогідної різниці між I і II, I та III групами ($p < 0,05$).

Аналіз впливу комплексної терапії з включенням антрацію на стан систем АОЗ виявив наступні результати (див. додаток В 44). У хворих на НАСГ та ХОЗЛ II та III груп вже після 14 днів лікування спостерігалось вірогідне зростання вмісту ГВ у плазмі крові (відповідно у 1,2 та 1,3 рази) ($p < 0,05$) у порівнянні із I групою, де зміни були статистично незначимі ($p > 0,05$). На 60-й день лікування у хворих I групи встановлено вірогідне зростання показника у 1,2 рази ($p < 0,05$) проти 1,5 та 1,6 рази ($p < 0,05$) в II та III групах, з наявною достовірною міжгруповою різницею ($p < 0,05$). Слід також зазначити, що нормалізація змін вмісту ГВ у Ер спостерігалась лише у хворих III групи ($p > 0,05$).

При аналізі активності каталази на 14-й день лікування встановлено вірогідні зміни лише в II та III групах зі зниженням показника відповідно у 1,16 та 1,23 разів ($p < 0,05$). Більш інтенсивне її зниження в усіх групах порівняння спостерігалось на 60-й день лікування. Так у хворих III групи показник зменшувався у 1,69 рази ($p < 0,05$), II групи – у 1,66 рази ($p < 0,05$) проти 1,3 рази ($p < 0,05$) в I групі, з нормалізацією показника в II та III групах.

Аналіз впливу комплексної терапії антралем на стан ендотоксикозу та протеїназо-інгібіторної системи (див. додаток В 45) вказує на вищий ступінь ефективності у II та III групах хворих, оскільки лише у цих групах було зареєстровано вірогідне зниження інтенсивності лізису АА, АК, колагену ($p < 0,05$).

Так максимально на інтенсивність лізису АА, АК та азоколу вплинула терапія у хворих III групи: на 14-й день показники знижувались на 9,9%, 6,2% та 17,2% ($p < 0,05$), на 60-й день зниження було ще інтенсивніше і склало: 1,3, 1,2 та 1,6 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з величинами до лікування. Суттєвим також був вплив терапії хворих II групи: на 14-й день інтенсивність лізису АА, АК та азоколу знижувалась на 9,9%, 4,4% та 16,3% ($p < 0,05$) відповідно, на 60-й день зниження становило у 1,2, 1,2 та 1,6 разів ($p < 0,05$) у порівнянні з величинами до лікування. У I групі зниження також відбувалося, однак значно повільніше та менш інтенсивно ($p < 0,05$) (див. додаток В 45): вірогідно змінювався лише показник азоколу – знизився у 1,3 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці з показниками у II та III групах ($p < 0,05$).

Аналізуючи ступінь ендогенної інтоксикації у хворих на НАСГ за поєднаного перебігу ХОЗЛ програми терапії у хворих II та III груп знижували ендотоксикоз

ефективніше. Так вміст у крові СМП 254 у хворих усіх груп порівняння на 14-й день лікування змінювався не вірогідно та лише мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Однак, на 60-й день терапії показник знизився у II та III групах відповідно у 1,2 та 1,3 рази ($p < 0,05$), проти невірогідного зниження у 1,1 рази у хворих I групи ($p > 0,05$).

Вміст у крові СМП 280 знижувався аналогічно, хоча, вже на 14-й день спостерігалось вірогідне його зменшення у хворих II та III груп порівняння на 19,2% та 19,6% ($p < 0,05$). Суттєвіше його зниження встановлено на 60-й день терапії у цих групах: у 1,86 та 1,88 разів ($p < 0,05$) із досягненням показника нормативних значень – проти 1,3 рази у I групі ($p < 0,05$) (див. додаток В 45).

Резюме. Комплексна терапія із застосуванням антралю та полікозанолу у хворих на НАСГ за коморбідності з ожирінням та ХОЗЛ ефективніше, у порівнянні з традиційною терапією, сприяє усуненню клінічної симптоматики НАСГ: астено-вегетативного синдрому, абдомінально-больового, холестази, диспепсії, гепатомегалії, зниженню ступеня стеатозу печінки та біохімічних синдромів НАСГ, таких як цитолітичний, мезенхімально-запальний, холестатичний, печінково-клітинної недостатності. Також запропонований метод лікування сприяє зниженню інтенсивності клінічної маніфестації ожиріння і ХОЗЛ, впливаючи на функцію зовнішнього дихання та зменшуючи бронхообструктивні і рестриктивні зміни. Впливаючи на постпрандіальну глікемію знижує метаболічне навантаження, що сприяє зниженню прогресування зазначених коморбідних патологій.

На 60-й день лікування антралем та полікозанолом істотно знизився підвищений до лікування вміст у крові інсуліну, нормалізувався рівень у крові постпрандіальної глюкози, знизився ступінь інсулінорезистентності (НОМА IR). Запропонована терапія сприяла істотній корекції ліпідного дистрес-синдрому за рахунок вірогідного зниження в крові вмісту загального холестеролу, триацилгліцеролів, ХС ЛПНЩ, що супроводжувалось вірогідним зниженням ступеня стеатозу печінки. Спостерігався вплив рекомендованого способу лікування на адипоцитокіновий профіль, а саме: вірогідне зниження лептину, котрий окрім участі в метаболічних процесах є прозапальним цитокіном, що разом з вірогідним зниженням С-реактивного протеїну свідчить про потужний протизапальний ефект такої комбінації засобів.

Запропонований терапевтичний комплекс сприяє нормалізації активності продуктів ПОЛ, знижує інтенсивність нітрозитивного стресу, активує систему протиоксидантного захисту, про що свідчить повернення активності каталази та ГВ до нормативних значень. Рекомендований спосіб оптимізації лікування при призначенні курсом упродовж 60 днів хворим на НАСГ на тлі ожиріння із коморбідним ХОЗЛ вірогідно гальмує процеси утворення колагену IV типу та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу печінки та легень, ймовірно, посилює їх десиміляцію та сприяє відновленню пулу гідрогену сульфідів в крові. Ефективна комплексна терапія, яка включала в себе антраль та полікозанол сприяє гальмуванню фіброзуючих процесів в печінці, що підтверджується вірогідним зниження інтегрального показника FibroTest у 1,2 раза ($p < 0,05$). Використання 200 мг антралю тричі на добу впродовж 60 днів та полікозанолу 20 мг 1 раз на добу призвело до істотної корекції пошкоджуючого впливу системи протеолізу у хворих на НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ із вірогідним зниженням вмісту в крові лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу, що супроводжувалося вірогідним зниженням ендогенної інтоксикації.

Розділ викладений у публікаціях [430-444].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останні кілька років в науковій спільноті спостерігається вибуховий інтерес до НАЖХП та її прогресуючої стадії – неалкогольного стеатогепатиту через їх значну поширеність серед населення економічно-розвинених країн світу з тенденцією до зростання і в Україні [1-3]. У США число випадків захворювання на НАЖХП, згідно з прогнозами, сягне 100,9 млн. осіб (35%) до 2030 року, а частка НАСГ серед цих хворих збільшиться до 27% [4]. На жаль, в Україні систематизованих даних про поширеність НАСГ немає, внаслідок чого важко сформулювати прогноз, але, однозначно, можна говорити про важкий економічний тягар, зростання числа пацієнтів з цирозами печінки, термінальними стадіями захворювання, що потребуватимуть трансплантації, та з гепатоцелюлярною карциномою [6, 8, 10, 15, 17, 18, 20]. У східноазіатських країнах частота НАЖХП коливається від 20 – 28%. Доведено, що значна частина хворих на НАЖХП має надмірну масу тіла (60 - 95% пацієнтів), а ожиріння реєструють у більше 35%, ЦД 2 типу – у понад 25% хворих, майже 85% мають порушення ліпідного спектру крові у вигляді гіпер- та дисліпідемії [37, 38, 74, 136]. Поширеність НАСГ як запальної форми НАЖХП зустрічається, згідно з даними різних літературних джерел, у 20% - 35% хворих, у близько 80% - встановлюють СП [10, 40, 45, 61, 81]. У той час, у 95% хворих на ожиріння спостерігається СП, а у 30 – 45% - НАСГ [37, 39, 153, 227, 231, 232].

НАЖХП вважають печінковим проявом метаболічного синдрому та провідною метаболічно-асоційованою причиною хронічних дифузних запальних захворювань печінки [39, 86, 138, 189, 226, 367, 422]. Як системне захворювання НАЖХП тісно патогенетично пов'язана з ІР, ожирінням, ліпідним дистрес-синдромом та кардіоваскулярним ризиком [77, 104, 168, 169]. НАЖХП характеризується високою частотою позапечінкових ускладнень та коморбідністю з іншими захворюваннями, що зумовлено або вторинними впливами ожиріння, або ІР, яка лежить в її основі [109, 113, 132, 133, 143, 146]. У розвитку НАСГ провідну роль відіграють метаболічні порушення, спричинені ожирінням, ІР, дисліпідемією, активацією ВРОЛ та нітрозитивного стресу, порушення в системі протиоксидантного захисту, стеатоз гепатоцитів, що активує асептичний запальний процес в печінкових клітинах із стимуляцією надмірного апоптозу та некрозу гепатоцитів, з індукцією фібробластів, ініціацією порушень метаболізму вуглеводно-білкових

компонентів позаклітинного матриксу та запуском фіброзуючих реакцій [13, 17, 20-22, 71, 89, 92, 149, 316].

Нещодавно з'явилися наукові дослідження щодо розповсюдженості НАСГ у хворих на ХОЗЛ [45, 48, 50, 105, 107, 217-223, 323, 324]. Наші результати співзвучні науковим даним корейських вчених, які, в рамках профілактичних оглядів осіб чоловічої статі, встановили, що хворі на НАЖХП та ХОЗЛ мали нижчі показники ФЗД: ФЖЄЛ та ОФВ1 порівняно з хворими на ХОЗЛ, у яких не виявлено патологічних змін в печінці [49, 224, 248]. Також ФЖЄЛ та ОФВ1 знижувалися із підвищенням ступеня стеатозу гепатоцитів, тобто встановлено, що ФЖЄЛ та ОФВ1 мають патогенетично обернені взаємозв'язки з НАЖХП, яка, в свою чергу, незалежно була пов'язана зі зниженням ФЗД, а ступінь її важкості зворотно корелював з ФЗД [107, 108, 218, 220]. Однак, це поодинокі дослідження, а широкомасштабних контрольованих досліджень щодо відношення змін легеневої функції при ХОЗЛ та НАСГ наразі проведено не було. Хоча ряд науковців разом з ожирінням та ІР, визначають ХОЗЛ як незалежний предиктор стеатозу гепатоцитів [46, 47, 50, 105, 106, 108, 217, 218, 220, 221, 223]. Ними встановлено кореляційну залежність між підвищенням вмісту в крові прозапальних цитокінів та зростанням ступеня стеатозу, що, ймовірно, вказує на спільні патогенетичні механізми взаємообтяження [408, 410, 420, 422, 434]. Можливо також, що ключову роль відіграє синдром ІР, оскільки він тісно зв'язаний як з НАЖХП так і з порушеннями ФЗД [76, 78, 82, 148, 227]. Отже, в основі актуальності проблеми коморбідності НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ лежить висока поширеність цих нозологій та швидкі темпи збільшення частоти поєднаного перебігу цих захворювань (24 – 30%) [47, 108, 217, 261]. Однак механізми, які лежать в основі цієї коморбідності, до кінця не з'ясовані, що дозволяє проводити науковий пошук в цьому напрямку. Також не існує будь-яких нормативних документів щодо тактики ведення пацієнтів, діагностики, лікування та профілактики такої поєднаної патології. Нез'ясовані механізми асоціації, клініко-функціональні, структурно-патоморфологічні зміни печінки та легень, роль ендогенної інтоксикації, оксидативного і нітрозитивного стресу, ліпідного дистрес-синдрому, порушень вуглеводного обміну, апоптозу та фіброзування печінки, їх регуляція гідроген сульфідом, не запропоновані методи корекції неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ожирінням та ХОЗЛ .

У зв'язку з чим, метою нашого дослідження було визначити фактори ризику прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень на підставі клінічної оцінки їх компонентів та вивчення асоційованих механізмів патогенетичного взаємообтяження, удосконалити методи ранньої діагностики, підвищити ефективність терапії.

Для реалізації поставленої мети проведено відкрите проспективне, когортне дослідження із обстеженням 125 хворих на НАСГ: з яких 35 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. (1 група) (чоловіків було 16, жінок 19 осіб), 90 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2-3 В, С, D (чоловіків було 48, жінок 42 особи) (2 група). Для визначення залежності перебігу НАСГ від наявності ХОЗЛ групи хворих були рандомізовані за віком, ступенем ожиріння. Середній вік пацієнтів склав $(55,7 \pm 3,22)$ років. Групи порівняння склали 30 хворих на ХОЗЛ 2-3 В, С, D з нормальною масою тіла (3 група) та 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Обстеження, терапевтична корекція та спостереження в динаміці лікування проводилися у гастроентерологічному, терапевтичних №1 та №2 відділеннях ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», пульмонологічному відділенні ОКНП "Чернівецька обласна клінічна лікарня" у 2017-2021 рр.

Діагноз НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ встановлювали на підставі анамнезу захворювань, клінічних та біохімічних даних, а також результатів ультрасонографії (УСГ) із зсувнохвильовою еластографією. Для встановлення механізмів взаємообтяження коморбідних нозологій виконано повний комплекс сучасних діагностичних методик. Для обчислення даних проводили статистичний аналіз відповідно до виду проведеного дослідження та числових даних, які були отримані.

Аналізуючи отримані дані встановлено, що у хворих на НАСГ за коморбідності з ожирінням та ХОЗЛ встановлена вища частота провідних клінічних синдромів НАСГ: астено-вегетативного (87,2% проти 42,6% при НАСГ), диспепсичного (70,1% проти 40,5%), абдомінального дискомфорту (53,7% проти 22,6%), холестазу (62,5% проти 28,6%), портальної гіпертензії (спленомегалія (36,1% проти 13,4%). Для хворих на НАСГ із приєднанням ХОЗЛ характерним є прогресування ендокринних розладів: ПТГ встановлено у 93,4% пацієнтів проти 44,2% хворих на НАСГ. Отримані нами клінічні синдроми

співпадають з літературним даними, хоча інтенсивність та відсоткове співвідношення їх варіює [63, 64, 115, 118, 136, 191]. Ознаки астено-вегетативного синдрому частіше спостерігались у хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ (у 8,7 раза ($p < 0,05$)) ніж при НАСГ, що вказує на вищу інтенсивність синдрому ендогенної інтоксикації як наслідок зростання нагромадження не знешкоджених печінкою ксенобіотиків, ендотоксинів і токсичних метаболітів за умов ХОЗЛ у фазі загострення. Щодо диспепсичного синдрому, то його висока частота у обстежуваних хворих свідчить про порушення процесів травлення внаслідок виділення неповноцінної за складом жовчі, ймовірно, супровідного дисбіозу товстої кишки внаслідок повторних курсів антибактеріальної терапії ХОЗЛ, приєднання центральних механізмів анорексії та нудоти внаслідок гіпоксії, що збігається з даними наукових досліджень щодо ролі кишкової мікробіоти в розвитку НАСГ [9, 156, 157-161]. Виникнення абдомінально-больового синдрому хворих на НАСГ зумовлено наявністю синдрому гепатомегалії, внаслідок чого відбувається перерозтягнення Глісонової капсули печінки [24, 71, 397, 398], а також в поєднанні з клінічними проявами холестазу є наслідком супутньої біліарної дисфункції, яка часто визначається у хворих на ожиріння [74, 89, 404, 405]. Збільшення печінки вказує на прогресування ступеня стеатозу гепатоцитів, наявність запальної інфільтрації та запального набряку гепатоцитів, некрозів гепатоцитів та, разом із спленомегалією, засвідчує наявність застійних явищ у системі ворітної вени [163, 179, 180, 183, 188, 209]. У частини пацієнтів з НАСГ взагалі не було клінічної симптоматики, або були прояви лише 1 чи 2 синдромів, що підтверджується літературними даними щодо варіанту безсимптомного перебігу НАСГ та встановлення діагнозу лише завдяки гістологічному дослідженню, адже у 40 – 95% хворих може не бути ніяких суб'єктивних ознак захворювання [90, 93, 138, 164, 234].

Поєднаний перебіг НАСГ та ХОЗЛ характеризується переважанням синдромів цитолізу (у 100% хворих), холестазу (66% проти 33,7% при НАСГ), мезенхімально-запального (90,9% проти 48,3%), ПКН (51,2% проти 19,7%), частота та інтенсивність яких зростала у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ ($p < 0,05$). Щодо цитолітичного синдрому, то у хворих з коморбідною патологією він був найінтенсивніший та супроводжувався зниженням коефіцієнту де Рітіса на 10% порівняно з хворими з НАСГ. Оскільки, крім метаболічних розладів, у патогенезі НАСГ та ожиріння за умов ХОЗЛ,

ймовірно, взяли участь медикаментозні впливи засобів, які застосовуються у лікуванні загострення ХОЗЛ із гепатотоксичною дією [397, 398, 404, 405].

Синдром холестазу характеризувався зростанням активності ГГТ та ЛФ також інтенсивніше у хворих з поєднаним перебігом НАСГ та ХОЗЛ: у 1,4 та 1,3 раза ($p < 0,05$) проти 1,2 раза ($p < 0,05$) при НАСГ у порівнянні з ПЗО, що свідчить про додатковий чинник ендотоксикозу, пошкодження ендотеліоцитів жовчних проток з порушенням транспорту жовчної міцели та розладом відтоку жовчі [136, 140, 141, 143, 144]. М'які прояви недостатності білковосинтезуючої функції печінки за коморбідності з ХОЗЛ було встановлено у вигляді гіпопротеїнемії та гіпоальбумінемії що у 1,3 та 1,4 раза ($p < 0,05$) була нижчою за нормативні показники проти тенденції до їх зниження у хворих на НАСГ. Також вірогідно знижувався А / Г коефіцієнт у 2,1 раза ($p < 0,05$) проти 1,3 раза ($p < 0,05$), що, в свою чергу, зумовлено розвитком диспротеїнемії у хворих на НАСГ та активації імунної запальної відповіді (зростання глобулінів у хворих 2 групи у 1,5 раза ($p < 0,05$) проти 1,2 раза в 1 групі ($p < 0,05$)). Також про потенціювання активності мезенхімально-запального синдрому свідчать підвищені показники тимолової проби у 1,6 раза ($p < 0,05$) проти 1,3 раза ($p < 0,05$) в 1 групі, що вказує на роль загострення ХОЗЛ в активації системного запального процесу [404, 405].

Підтвердженням факту неалкогольного дисметаболического та запального захворювання печінки були позитивні результати біохімічних скринінгових тестів: Steato-test та NASH-test ($p < 0,05$) та негативні результати ASH-test ($p < 0,05$) в обстежених хворих, що виключає алкогольну природу захворювання [170, 171].

У хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ встановлено вірогідно підвищений індекс стеатозу гепатоцитів у 4,2 раза ($p < 0,05$) вище проти 3,4 раза ($p < 0,05$) у хворих з НАСГ без ХОЗЛ, що підтверджує роль ХОЗЛ в прогресуванні ступеня стеатозу гепатоцитів. Адаже показники стеатотесту у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла хоча й статистично не відрізнялися від показника у ПЗО, однак знаходились на верхній межі норми ($p > 0,05$). Показник Nash-тесту був вірогідно вищим у групах з НАСГ, однак максимально зростав за коморбідності з ХОЗЛ (у 3,4 раза проти 3,2 раза, $p < 0,05$), що вірогідно вказує на роль ХОЗЛ в потенціюванні запального процесу в гепатоцитах. У всіх групах алкогольна етіологія стеатогепатиту була виключена завдяки негативному результату Ash-тесту ($p < 0,05$).

Аналізуючи антропометричні показники, встановлено, що хворі усіх груп не мали статистичної відмінності щодо зросту, але хворі на НАСГ мали достовірну значущу різницю щодо маси тіла та ІМТ порівняно з хворими із ізольованим ХОЗЛ. У всіх хворих 1- та 2-ї груп встановлено ожиріння I ступеня за абдомінальним типом.

Оцінюючи дані УСГ дослідження печінки, в обстежених хворих встановлено збільшення її розмірів, середньозернисту структуру, гіперехогенність паренхіми, дорзальне згасання УСГ сигналу, що свідчить про наявність значної частки гепатоцитів в стані стеатозу [163, 179, 180-185]. Однак, варто зазначити, що як кількісні, так і якісні показники УСГ дослідження печінки виявляли інтенсивніші зміни саме у хворих на НАСГ та ХОЗЛ ($p < 0,05$) у порівнянні з ізольованим НАСГ. Аналізуючи показник жорсткості печінки за даними зсувнохвильової еластографії, встановлено підвищення жорсткості паренхіми печінки у хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ у 1,4 раза ($p < 0,05$) проти 1,3 раза ($p < 0,05$) у хворих на НАСГ на тлі ожиріння, що свідчить про активацію зірчастих клітин печінки, стимуляцію фібробластів з розвитком посиленних фіброзувальних реакцій у цих хворих, а також вищу стадію ФП порівняно з 1 групою [127, 129].

В обстежених хворих також спостерігали статистично достовірне зростання ГРІ ($p < 0,001$). Встановлено, що коморбідний перебіг НАСГ із ХОЗЛ характеризується вищим ступенем стеатозу печінки (ГРІ, OR=2,04 [ДІ 95% 1,11-3,76]) у порівнянні з групою хворих на НАСГ без ХОЗЛ ($p < 0,05$) та вищим діагностичним порогом значень ГРІ, який корелює зі ступенем стеатозу печінки, визначеним за Steato-test ($r=0,81$; $p < 0,001$). Також у хворих 2-ї групи встановлено сильніші кореляційні взаємозв'язки між ГРІ та ІМТ ($r=0,71$; $p < 0,001$), ОТ / ОС ($r=0,64$; $p < 0,001$), АлАТ ($r=0,43$; $p < 0,05$), ЛФ ($r=0,42$; $p < 0,05$), ГГТ ($r=0,45$; $p < 0,05$), ніж у хворих в 1-й групі, що свідчить про накопичення ліпідів в гепатоцитах інтенсивніше за умов коморбідності з ХОЗЛ. Оцінивши результати ROC аналізу для ГРІ у хворих на НАСГ та ХОЗЛ отримано AUROC для ГРІ 0,99 (95% ДІ 1,18–3,24; $p < 0,001$), чутливість та NPV відповідно 96,8% і 87,8% при розрахованому оптимальному пороговому значенні ГРІ $> 1,52$. Отже, гіперехогенність печінкової паренхіми є чутливим індикатором для визначення поглиблення ступеня стеатозу [182, 184, 185, 187, 188, 397, 398, 404, 405].

При дослідженні ФЗД встановлено вірогідне зниження показників, що характеризують прохідність бронхіального дерева шляхом проведення комп'ютерної

спірометрії та її оцінки після інгаляції β-адреноміметиком (400 мкг сальбутамолу). Спостерігалось найбільш інтенсивне вірогідне зниження ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁ / ФЖЄЛ, ЖЄЛ і ПОШВ у хворих на НАСГ та ХОЗЛ у порівнянні з ізольованим ХОЗЛ, що поглиблювалося залежно від ступеня важкості ХОЗЛ. Отримані нами дані підтверджуються нещодавними дослідженнями про поширеність НАЖХП у хворих на ХОЗЛ [38, 43, 49, 50, 111, 136, 156, 224].

Як відомо, НАЖХП вважається печінковим проявом МС та асоціюється з розвитком метаболічних зрушень, включаючи гіперліпідемію, ожиріння та ЦД 2 типу [40, 41, 61, 66, 77, 81, 83]. Таким чином, зниження ФЗД може бути пов'язано з підвищеним ризиком НАЖХП [50, 104, 106]. Також у кількох дослідженнях показано, що важкість НАЖХП незалежно пов'язана зі зниженням функції легень. У той час є дані, що чим нижчий ОФВ₁, тим більший ступінь стеатозу гепатоцитів [46, 48, 50, 105, 107].

За результатами нашого дослідження, післябронходилятаційний приріст показників у хворих на ХОЗЛ із НАСГ був вірогідно нижчим порівняно з ізольованим ХОЗЛ (приріст ОФВ₁ становив 5,6% - 6,2% ($p < 0,05$) від належних величин проти 9,8% - 11,1% ($p < 0,05$) у хворих на ізольований ХОЗЛ), що зумовлено практичною відсутністю чутливості адренергічних рецепторів до впливу β-адреноміметика [399, 400, 401, 403].

Аналізуючи ступінь бронхообструктивного синдрому, встановлено максимальне зниження ОФВ₁ у хворих на ХОЗЛ за коморбідності з НАСГ, що залежало також від ступеня важкості ХОЗЛ. Так, відповідно, зниження у групах хворих на ХОЗЛ 2 В та 3 С, D склало 1,5 раза та 2,4 раза проти 1,7 та 2,8 раза у хворих за поєданого перебігу НАСГ та ХОЗЛ 2 В та 3 С, D. Співвідношення ОФВ₁ / ФЖЄЛ також знижувалось аналогічно залежно від ступеня важкості ХОЗЛ та наявності коморбідної патології. У хворих на ХОЗЛ 2 В ОФВ₁ / ФЖЄЛ знижувався у 1,3 раза ($p < 0,05$), а за умов коморбідності з НАСГ в 1,5 раза ($p < 0,05$). У хворих з ХОЗЛ 3 С, D показник знижувався в 2,0 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем, а за поєданого перебігу з НАСГ – у 2,3 раза ($p < 0,05$). ПОШВ також максимально знижувалась у хворих на НАСГ та ХОЗЛ 3 С, D, що свідчить про роль НАСГ та ожиріння у формуванні БОС. Щодо ЖЄЛ, то спостерігалось вірогідне її зниження у всіх групах порівняння, максимально у 1,8 раза ($p < 0,05$) у хворих на НАСГ та ХОЗЛ 3 С, D проти 1,3 раза ($p < 0,05$) у хворих на ізольований ХОЗЛ 3 С, D, що підтверджує дані про розвиток

початкових проявів дихальної недостатності за рестриктивним типом у хворих на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ, і негативно впливає на важкість захворювання [107, 220, 222, 237, 248, 273].

Аналізуючи отримані дані щодо порушення вуглеводного обміну у хворих на НАСГ та ХОЗЛ, встановлено вірогідне підвищення рівня постпрандіальної глікемії у хворих на НАСГ із ХОЗЛ порівняно з ізольованим НАСГ. Рівень глікемії підвищувався зі зростанням вмісту в крові гормона жирової тканини – лептину ($p < 0,05$) [422].

Аналіз результатів дослідження ступеня глікозилювання гемоглобіну, як індикатора інтенсивності та тривалості персистування гіперглікемії, показав його вірогідне зростання у хворих 1-ї та 2-ї груп порівняно з ПЗО, що вказує на роль в патогенетичних механізмах взаємообтяження НАСГ на тлі ожиріння явища хронічної постпрандіальної гіперглікемії, підсиленого глікозилювання транспортних білків [88, 139, 140, 312, 386], що, в свою чергу, супроводжується тривалими періодами латентної гіперглікемії, котра і є основою феномену глюкозотоксичності [40, 60, 63, 136, 139, 302, 306]. Водночас у хворих на НАСГ та ХОЗЛ вміст HbA1c був вірогідно вищий порівняно з показником у хворих з ізольованим НАСГ, що, ймовірно, пов'язано із негативним впливом гіпоксії на процеси вуглеводного обміну та індукцією феномену ІР [76, 78, 148, 227]. Підтвердженням зростання ступеня ІР при НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ було підвищення вмісту в крові інсуліну в 2,9 раза проти 2,4 раза – у хворих на НАСГ ($p < 0,05$). Даний факт вказує на роль ХОЗЛ, а саме гіпоксії, у розвитку функціональної інсулінової недостатності, або ІР, і, в цілому, в прогресуванні НАСГ на тлі ожиріння. Обчислення та аналіз індексів ІР підтверджує наявність у хворих на НАСГ істотної периферичної ІР тканин, причому індекс НОМА ІР істотно зростає за коморбідності з ХОЗЛ ($p < 0,05$), що свідчить про те, що не лише ожиріння та МС є причинами ІР, але і системна гіпоксія та системне запалення при ХОЗЛ здатні гальмувати чутливість рецепторів до впливу інсуліну [420, 422, 424, 441].

Порушення глікемічного та інсулінового гомеостазу крові у хворих на НАСГ впливали на ступінь активності цитолітичного, холестатичного та мезенхімально-запального синдромів у слабкому і середньої сили взаємозв'язку, однак сильні кореляційні взаємозв'язки були встановлені зі ступенем стеатозу печінки, індексом фіброзу печінки, а ступінь цього взаємозв'язку зростав за коморбідності з ХОЗЛ. Водночас порушення

процесів знешкодження інсуліну в печінці призводить до активації цитолізу та некрозу гепатоцитів, до інтенсифікації печінково-клітинної недостатності [39, 45, 54, 67, 114, 132, 428, 439]. Аналіз результатів вказує на тенденцію до поглиблення порушень знешкодження інсуліну у хворих з поєднаним перебігом НАСГ та ХОЗЛ. В основі зростання ступеня ІР є явище глікозилювання не тільки транспортних білків, а й інсулінових рецепторів - структурних білків мембран, які втрачають свою чутливість до гормону, що і сприяє потенціюванню ІР [7, 8, 37, 46, 54, 69, 73, 95, 150, 177].

Зважаючи на отримані дані, можна стверджувати, що синдром ІР у хворих на НАСГ, котрий розвинувся на тлі ожиріння, є первинним та лежить в основі розвитку НАЖХП. Наявність гіпоксії та респіраторного ацидозу за коморбідного ХОЗЛ сприяли підвищенню ступеня ІР при НАСГ та ожирінні, підсиленню глікозилювання гемоглобіну, прогресуванню метаболічних розладів, зростанню ступеня стеатозу і фіброзування печінкової тканини [420, 424, 426, 439]. Отож, передумовою розвитку та прогресування НАЖХП за умов ХОЗЛ є вірогідно вищий ступінь післянавантажувальної гіперглікемії, потенціювання глікозилювання транспортних білків, парціальної гіперінсулінемії, що зумовлює зростання ступеня периферичної ІР тканин. Розлади вуглеводного та ліпідного обміну за умов ІР є кардинальною метаболічною передумовою розвитку НАЖХП за коморбідності з ХОЗЛ ще і завдяки реалізації феноменів глюкозо- та ліпотоксичності, які передбачають накопичення неметаболізованих продуктів катаболізму ліпідів та анаеробного гліколізу, молекул середньої маси в системному кровообігу, гіперкетонемію, системний метаболічний та респіраторний ацидоз [76, 78, 82, 148, 227].

Найбільш метаболічно значущою передумовою розвитку НАСГ, яка причинно-наслідково пов'язана із синдромом ІР, є персистуючий ліпідний дистрес-синдром і порушення ліпідного обміну в цілому [140, 168, 259-261, 275]. Аналіз отриманих результатів ліпідограми показав, що у хворих з ізольованим перебігом НАСГ вміст в крові загального ХС зростав у 1,4 раза ($p < 0,05$), а в хворих на НАСГ із ХОЗЛ було зареєстровано його вірогідне зростання у 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО, водночас мало місце незначне, але вірогідне перевищення показника вмісту в крові ХС у хворих на ХОЗЛ з ізольованим перебігом ($p < 0,05$), що вказує на участь запального захворювання бронхів у розладах ліпідного обміну [248, 250, 397, 398]. Підтвердженням нашої гіпотези було вірогідне

зростання концентрації в крові ТГ у хворих на НАСГ із ХОЗЛ у 2,2 раза проти 1,9 раза при НАСГ ($p < 0,05$), у той час, як у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ із нормальною масою тіла не очікувано зміни були досить значимі – підвищення вмісту ТГ у 1,6 раза ($p < 0,05$). Враховуючи той факт, що патоморфологічною основою стеатозу печінки є накопичення нейтрального жиру в гепатоцитах у вигляді ТГ, то ХОЗЛ на тлі НАСГ та ожиріння істотно сприяє цьому процесу [431, 432]. Доведено, що активність ендотеліального ферменту ліпопротеїніпази знижується за умов гіпоксії, ацидозу та ОС, що призводить до зниження інтенсивності гідролізу ТГ та подовженої циркуляції в крові хіломікронів, ХС ЛПДНЩ, які перевантажені ТГ [262, 266, 268, 269]. Враховуючи той факт, що провідними наслідками метаболічних розладів при ХОЗЛ є тканинна гіпоксія, ОС та НС, ацидоз та енергетичне голодування [105, 107, 108, 2018, 224], стає зрозумілим вплив зазначеної коморбідності на перебіг НАСГ.

Проатерогенна фракція, представлена ХС ЛПНЩ у хворих на НАСГ та ХОЗЛ, вірогідно перевищувала показник у групі ПЗО в 1,8 раза ($p < 0,05$), а в пацієнтів з НАСГ на тлі ожиріння в 1,7 раза ($p < 0,05$), водночас у хворих з ізольованим ХОЗЛ із нормальною масою тіла ХС ЛПНЩ зріс в 1,3 раза ($p < 0,05$). Слід також вказати на той факт, що зростання вмісту в крові загального ХС та проатерогенних ХС ЛПНЩ у хворих на ХОЗЛ може бути важливим прогностичним чинником розвитку атеросклерозу у цих хворих [425, 427]. Аналізуючи отримані дані, у хворих з коморбідним перебігом НАСГ та ХОЗЛ простежується причинно-наслідкове відношення між інтенсифікацією ступеня гіперліпідемії, стеатозу печінки та коморбідністю з ХОЗЛ. ІР є підґрунтям для порушення процесів β -окиснення ВЖК і ліпогенезу, а також потенціювання ліполізу депонованих ліпідів у вісцеральних жирових депо, що призводять до підвищеного надходження неестерифікованих ВЖК до печінки з метою використання їх як енергетичного матеріалу, біосинтезу ТГ, ХС ЛПНЩ, утворення сполук ВЖК з гліцеролом і відкладання у вигляді нейтральних жирів у цитоплазмі гепатоцитів [31, 32, 34, 217, 219, 222, 247]. Пряма високої сили кореляційна залежність між показниками вмісту в крові ТГ та ступенем стеатозу гепатоцитів вказує на сильну взаємозалежність зазначених процесів [422, 425, 427]. У хворих на НАСГ без ХОЗЛ має місце дефіцит ХС ЛПВЩ, що свідчить про мінімальний рівень захисту ендотелію судин від агресії вільними радикалами та атерогенними фракціями ліпідів крові, високий ризик

атерогенезу. Водночас у хворих на ХОЗЛ та НАСГ із ХОЗЛ відбувається гіперпродукція даної фракції ЛП, хоча джерело не зовсім зрозуміле. Ймовірно, за коморбідності з ХОЗЛ у стадії загострення відбувається евакуація певної частини жирів з опасистих клітин легень, які надходять у кровообіг і потрапляють у печінку, де і депонуються в силу заблокованого β -окиснення жирних кислот.

Ліпідний дистрес-синдром за коморбідності НАСГ із ХОЗЛ характеризується вірогідним зростанням вмісту в крові ХС ЛПВЩ, у той час, як у хворих на НАСГ він знижувався з істотним зростанням індексу атерогенності ($p < 0,05$). Хоча цей факт тішить відносно зниження ризику атерогенності крові у хворих із ХОЗЛ, водночас, виявлена метаболічна ситуація є найбільш агресивним фактором ризику прогресування дрібнокраплинного стеатозу, ішемії гепатоцитів та їх апоптозу, індукції асептичного запалення, цитолізу та фіброзування печінки [262-265].

Таким чином, найбільш несприятливий ліпідний спектр серед груп порівняння щодо вмісту атерогенних фракцій ліпопротеїнів та ТГ, які складають основу стеатозу печінки, встановлено у хворих на НАСГ із супровідними ХОЗЛ та ожирінням, який ще підсилюється істотним зростанням вмісту в крові фракції ХС ЛПВЩ, що підвищує ризик розвитку стеатозу печінки у 1,2 рази ($p < 0,05$).

Логічним поясненням приєднання запального компонента до стеатозу печінки при формуванні стетогепатиту на тлі ХОЗЛ стало зростання вмісту в крові прозапального адипоцитокіна жирової тканини – лептину та зниження вмісту в крові адипонектину протизапальної дії ($p < 0,05$) [301-303, 306]. Враховуючи той факт, що ХОЗЛ сприяє кільком або усім зазначеним процесам: підвищенню ступеня ІР, інтенсивності ліполізу у вісцеральних жирових депо, а також – у ліпоцитах легеневої тканини [243, 244, 248, 250], зростанню інтенсивності ОС та підвищеному окисненню ХС ЛПНЩ, які несуть ТГ та ХС у печінку із їх наступним депонуванням [255, 256, 258], окисненню ліпідів мембран гепатоцитів та інших тканин, окиснювальній модифікації білків-рецепторів інсуліну, лептину [82, 148, 310, 409, 434], що сприяє істотному порушенню регуляції ліпідного обміну, енергетичному голодуванню, прискоренню процесів апоптозу та цитолізу, а також індукції фіброзу - ХОЗЛ можна вважати істотним чинником ризику прогресування НАСГ на його тлі [46, 61, 81, 422, 427].

Аналіз показників вмісту у крові адипоцитокінів лептину та адипонектину залежав від кількості коморбідних станів. Так вміст лептину у крові хворих на НАСГ із ХОЗЛ перевищував показник у ПЗО у 5,4 раза проти 4,7 раза при НАСГ ($p < 0,05$). Також встановлено, що гіперлептинемія спостерігалася інтенсивніше у жінок серед усіх груп порівняння, що, ймовірно пов'язано з різним характером розподілу жирової тканини у чоловіків та жінок, а також стимулюючим впливом естрогенів і прогестерону з одного боку та супресивною дією андрогенів з іншого. Вміст у крові адипонектину у хворих на НАСГ із ХОЗЛ був нижчим від показника у ПЗО у 2,4 раза проти 1,7 раза при НАСГ ($p < 0,05$). Також зазначено, що рівень адипонектину був максимально низьким у курців з коморбідною патологією, що, свідчить про негативний вплив куріння на антиатерогенні фактори у хворих на ХОЗЛ залежно від коморбідних НАСГ та ожиріння I ступеня [248, 250]. Аналізуючи отримані дані співвідношення лептин / адипонектин як індикатора метаболічних порушень та розвитку НАЖХП, встановлено його вірогідне зростання у хворих на НАСГ, максимально в групі з поєднаним перебігом НАСГ та ХОЗЛ у 12,9 раза перевищуючи показник в групі ПЗО ($p < 0,05$), що свідчить про роль даного співвідношення як біомаркера системної чутливості до інсуліну.

Виявлені кореляційні взаємозв'язки підтверджують роль гіперлептинемії з ожирінням та гіперліпідемією, яка асоційована з ліпотоксичністю при НАСГ [295, 297, 298]. Окрім того, сильна позитивна кореляційна взаємозалежність між рівнем лептину та індексом НОМА-IR ($r = 0,78$, $p < 0,05$) підтверджує ймовірний вплив адипокіну на чутливість гепатоцитів до інсуліну шляхом накопичення в клітинах печінки ВЖК, що призводить до ІР [305, 307].

Доведено, що співвідношення лептин / адипонектин зростає зі збільшенням метаболічних факторів ризику, що дає можливість розцінювати його як прогностичний маркер розвитку МС та НАЖХП [296, 302, 422, 425]. Встановлено, що співвідношення лептин / адипонектин корелює з ІР (НОМА IR ($r = 0,86$, $p < 0,05$)) та з ІМТ ($r = 0,62$, $p < 0,05$) незалежно від локалізації жирової тканини, що, ймовірно, свідчить про взаємозв'язок між зростанням вмісту лептину, яке супроводжується збільшенням надлишкової маси тіла (переважно за рахунок жирової тканини) та прогресуванням ІР. Отже, встановлено, що співвідношення лептин / адипонектин інтенсивніше корелює з показниками вуглеводного

та ліпідного профілю, ГРІ, ІМТ, ОТ / ОС, в зв'язку з чим може вважатися кращим прогностичним маркером ризику розвитку НАСГ у хворих на ожиріння та ХОЗЛ.

Сучасні методи фармакотерапії НАСГ обмежені за рахунок недостатньої обізнаності щодо патогенетичних ланок, котрі викликають запальний процес в печінці, але відомо, що запалення - це основний фактор прогресування стеатозу в стеатогепатит [334, 335, 337, 338, 341]. Також встановлено, що у хворих з НАСГ зростає рівень апоптозу гепатоцитів [16, 22, 91, 127, 129]. Апоптоз – це фізіологічний, життєво важливий процес кожного клітинного циклу, який завдяки негативним впливам та посиленій його ініціації здатен сприяти запаленню. Апоптоз активує ядерний фактор kB , тим самим прямо або опосередковано викликає активацію прозапальних цитокінів [375]. Також знешкодження апоптотичних тілець сприяє запальному процесу, пошкодженню паренхіми печінки і прогресуванню фіброзу [20, 130, 159]. Одним із найбільш інформативних біомаркерів апоптозу та некрозу гепатоцитів є ЦК-18, котрий має пептидну структуру та є одним з проміжних філаментів цитоскелету клітини, які утворюються під впливом каспази 3 при апоптозі клітин печінки [304]. ЦК-18 використовується для диференційної діагностики стеатозу та стеатогепатиту, а також як предиктор важкості НАСГ [330].

Аналізуючи отримані дані, у хворих на НАСГ показник був статистично достовірно вищим у порівнянні з групою контролю: у 4,1 раза ($p < 0,05$). Максимально підвищений рівень ЦК-18 спостерігався у хворих з НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ: у 6,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО. Також спостерігалось зростання даного показника залежно від ступеня стеатозу печінки ($p < 0,05$). Рівень ЦК-18 у хворих на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ показав наявність значимих позитивних кореляційних взаємозв'язків з активністю печінкових амінотрансфераз: АлАТ ($r = 0,65$, $p > 0,05$), АсАТ ($r = 0,73$, $p > 0,05$), що свідчить про пошкодження та втрату паренхіми печінки внаслідок некрозу та апоптозу гепатоцитів. Таким чином рівень ЦК-18 можна використовувати як неінвазивний маркер НАСГ, а сильний кореляційний зв'язок між зростанням даного показника і активністю цитолізу підтверджує роль некрозу та апоптозу гепатоцитів в провідних патофізіологічних механізмах прогресування НАСГ за умов коморбідності з ХОЗЛ [406, 407].

Адекватною реакцією організму на гіпоксемію і системне запалення є гіперпродукція монооксиду нітрогену, як важливого фактору адаптації до різного виду гіпоксії [314, 317, 318]. У всіх групах хворих спостерігалось зростання рівня NO порівняно з нормативними показниками: у хворих на НАСГ - у 1,8 раза ($p < 0,05$), у хворих на НАСГ та ХОЗЛ в 1,4 раза ($p < 0,05$) та при ХОЗЛ - у 1,3 раза ($p < 0,05$). В нормі NO синтезується за допомогою нейрональної, ендотеліальної NO-синтази (nNOS, eNOS), котрі є кальмодулін-залежними, та індукцйбельної (iNOS) [319, 320]. У печінці та легенях NO утворюється за рахунок eNOS та iNOS [321, 323]. При гіперхолестеролемії, коли ендотеліоцити та макрофаги активно продукують АФК, створюються умови для взаємодії NO з АФК із утворенням пероксинітриду – надзвичайно токсичної, реакційно-здатної сполуки [318]. При цьому ХС ЛПНЩ не лише сприяють порушенню редокс-окисних компонентів eNOS, а також сприяють зсуву NO/O₂ рівноваги на користь останньої. Як наслідок, гідроксильні радикали активують ОС та НС, окиснюють ХС ЛПНЩ, пошкоджують мембрани і ДНК клітин печінки та легень [58, 320, 321]. iNOS володіє прозапальним ефектом і синтезується в гепатоцитах при НАСГ, в зв'язку з чим підвищується рівень метаболітів NO, який зумовлений зростанням рівня проатерогенних фракцій ліпопротеїнів [153, 319]. Утворення NOOO- сприяє інгібуванню ферментів дихального ланцюгу в мітохондріях та циклі Кребса, знижує синтез АТФ, що призводить до апоптозу та некрозу гепатоцитів [318, 433].

Аналізуючи отримані дані, встановлено чітку залежність щодо зростання рівня NO залежно від коморбідності НАСГ і ХОЗЛ та від ступеня важкості ХОЗЛ. Максимальне зростання NO спостерігалось у хворих на НАСГ та ХОЗЛ 2 В та 3 С, D – на 37,4% та 42,9%, в той час як за ізольованого ХОЗЛ 3 С, D показник зростав на 31,5%, а в хворих на ХОЗЛ 2 В лише на 11,1% порівняно з ПЗО. Отже, можна стверджувати, що у хворих на ХОЗЛ спостерігається посилення НС залежно від стадії та коморбідності з НАСГ.

Активацію НС у хворих на НАСГ та ХОЗЛ підтверджували також встановлені кореляційні взаємозв'язки між вмістом NO та маркерами ПОЛ: МА ер. ($r = 0,62$, $p < 0,05$), ПЗ ($r = 0,68$, $p < 0,05$), ДК ($r = 0,51$, $p < 0,05$) та АОЗ: каталази ($r = 0,65$, $p < 0,05$), ГВ ($r = - 0,54$; $p < 0,05$), активністю цитолізу та БОС (NO та АлАТ ($r = 0,52$, $p < 0,05$), NO та ОФВ1 ($r = - 0,71$, $p < 0,05$) [433].

Зважаючи на те, що єдиний метод діагностики НАСГ є біопсія, яка широко не використовується через велику кількість можливих ускладнень та інвазивність процедури, проводиться пошук простих неінвазивних маркерів НАЖХП, які б могли щоденно використовуватись в клінічній практиці [51, 52, 118, 119, 122, 126]. У деяких дослідженнях зазначалося, що СРБ є незалежним маркером ризику НАЖХП [155]. Останнім часом увага науковців привернута до вивчення низькоінтенсивного персистуючого запального процесу. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ предикторами смертності є підвищені рівні СРБ та системне запалення [149, 200, 255]. Доведено, що вміст СРБ корелює зі зниженням ОФВ / ФЖЄЛ та показниками модифікованої шкали задишки, що може свідчити про емфізематозні зміни у хворих на ХОЗЛ [332]. Альвеолярні макрофаги та фібробласти продукують прозапальні цитокіни, в тому числі і СРБ, які ініціюють систему протеолізу, сприяючи розвитку емфіземи легень [152, 302]. За даними кількох досліджень встановлено, що у хворих на НАЖХП та ХОЗЛ спостерігається підвищення показників системної запальної відповіді, таких як СРБ [46, 254], що збігається з отриманими нами даними. Найбільш інтенсивне зростання СРБ спостерігалось у групі хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ: у 4,3 раза ($p < 0,05$) проти 2,6 раза ($p < 0,05$) у хворих на НАСГ та 3,3 раза за ізольованого ХОЗЛ. Встановлена залежність підвищення СРБ та стадії ХОЗЛ, особливо за НАСГ. Максимально рівень СРБ зростав у хворих на НАСГ і ХОЗЛ 3 С, D – у 4,6 раза ($p < 0,05$), НАСГ та ХОЗЛ 2 В – у 4,0 раза проти 3,2 та 3,4 раза ($p < 0,05$) у хворих на ХОЗЛ 2 В та 3 С, D.

Встановлено кореляційні взаємозв'язки між вмістом СРБ та ІМТ ($r = 0,48$, $p < 0,05$), ОТ/ОС ($r = 0,41$, $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), а також взаємозв'язок з порушеннями ФЗД: з ОФВ1 ($r = - 0,72$, $p < 0,05$), ОФВ1 / ФЖЄЛ ($r = - 0,47$, $p < 0,05$), NO ($r = 0,38$, $p < 0,05$). Про дисбаланс системного запалення з маркерами порушень функції печінки свідчить взаємозв'язок між СРБ та АлАТ ($r = 0,52$, $p < 0,05$), АсАТ ($r = 0,36$, $p < 0,05$), ГГТ ($r = 0,35$, $p < 0,05$). Аналізуючи отримані результати, ми дійшли висновку, що за поєднаного перебігу НАСГ та ХОЗЛ характерним є високий рівень СРБ у сироватці крові, що вказує на роль системного запалення в механізмах взаємообтяження даної поєднаної патології.

Актуальним напрямом досліджень є встановлення ролі ендогенних медіаторів в різних патофізіологічних процесах [39, 46, 58, 173, 175]. Низка робіт присвячена участі H2S

в процесах фіброзування печінки та легень, де встановлено, що фіброз знаходився в кореляційній залежності від дефіциту H₂S та гіпофункції ферментів, що беруть участь в його обміні [55-57]. В експерименті на тваринах було продемонстровано, що зниження ендogenous H₂S та супресія генеруючих його ферментів спостерігались на моделях з фіброзом, в той час як поповнення H₂S ззовні пригнічувало прогресування фібротичних змін [327]. Ліберация фермент-продукуючої складової і рівні ендogenous H₂S пов'язані з легневим фіброзом та цирозом печінки [328]. Екзогенний H₂S вважається протективним чинником проти розвитку фіброзу легень при порівняно низькій дозі від 1,4 мкмоль / кг маси тіла 2 рази на день до 28 мкмоль / кг 1 раз на день [55, 56]. Окрім того, H₂S як нейротрансміттер, є ангіокринним активатором секреції, ініціює вивільнення про- та протизапальних цитокінів, нейтралізує вільнорадикальні цитотоксичні сполуки, опосередковано впливає на згортання за рахунок адгезії тромбоцитів, активуючи Ca²⁺-кальмодулін впливає на вивільнення NO. Бере участь в реакціях чутливості гепатоцитів до інсуліну та в процесах апоптозу. Володіє бронходилатуючим ефектом через вплив на центральну регуляцію дихання. Знижує вміст проатерогенних ліпопротеїнів у крові та гальмує активність фібробластів [328, 406, 413, 423]. Аналізуючи вміст H₂S у крові, встановлено його дефіцит в усіх групах порівняння: при НАСГ – у 1,2 рази, при НАСГ із ХОЗЛ в 2,4 рази та за ізольованого ХОЗЛ - в 1,4 рази (p₁₋₃<0,05). Спостерігалось поглиблення дефіциту H₂S зі зростанням стадії ХОЗЛ та ХОЗЛ із НАСГ. Найбільш інтенсивно знижувався вміст H₂S у хворих на НАСГ та ХОЗЛ 3 С, D – в 2,7 рази (p<0,05), що ймовірно вказує на роль H₂S у розвитку фіброзу печінки та легень. Також встановлені кореляційні взаємозв'язки з цитолізом гепатоцитів (АлАТ: r=-0,66, p<0,05), гіперліпідемією (r=-0,52-0,61, p<0,05), гіперпродукцією сполучної тканини (r=-0,65-0,71, p<0,05), БОС (ОФВ1: r=0,69, p<0,05), протеолізом (r=-0,48-0,56, p<0,05), НС (NO (r=-0,55-0,69, p<0,05).

Отримані результати свідчать про те, що у хворих на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ відбувається порушення гомеостазу H₂S, що призводить до його дефіциту та запуску фіброзоутворюючих процесів в печінці та легенях, поглиблення ліпідного дистрес-синдрому, вищого ступеня НС. Захисну роль H₂S в прогресуванні НАСГ та ХОЗЛ можна пояснити політропністю його ефектів: антиоксидантний, протизапальний, вазодилатуючий, антиапоптотичний, антигіпоксантий [55, 57, 58, 175, 327, 406].

Фіброгенез – це високо інтегрований процес на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях, котрий охоплює широкий перелік органів, причина зростаючого тягара захворюваності і смертності в усьому світі [16, 19, 91, 114]. ФП виникає у відповідь на пошкоджуючий фактор активуючи ефекторні гепатоцити, такі як перисинусоїдальні зірчасті клітини Іто, перицентральної та перипортальної фібробласти, фіброцити, міофібробласти та ін., котрі в свою чергу секретують протеїни ПКМ, включаючи колаген I, III, IV типу, фібронектин, ламінін, протео та глікозаміноглікани [18, 24, 92, 126, 128]. Фіброз легень, котрий виникає як наслідок ХОЗЛ, зумовлений персистенцією запалення слизової оболонки бронхів з розвитком перибронхіального запалення, БОС, ремоделювання бронхів, гіпоксією, легеневою гіпертензією тощо. Кінцевим етапом є стільникова легень – заміщення сполучною тканиною паренхіми легень [238, 247, 406, 407].

Аналізуючи обмін компонентів ПКМ та інтенсивність фіброзоутворення, спостерігалось зростання індексу ФП, за результатами біохімічного фібротесту, у групах хворих на НАСГ, найбільш інтенсивно за коморбідності з ХОЗЛ - у 2,4 раза ($p < 0,05$). Також встановлено вірогідне підвищення вмісту в крові БЗОП у всіх групах хворих, максимально в 2 групі – в 2,3 раза порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). Фіброгенез є динамічним процесом з елементами як синтезу, так і розпаду ПКМ [23, 24, 127, 199, 200, 201]. Він супроводжується підвищенням експресії не лише білкових сполучнотканинних компонентів, а й тканинних інгібіторів металопротеїназ, що на ранніх етапах пошкодження призводить до деградації нормального матриксу базальної мембрани та полегшує активацію клітин Іто [211, 219, 316, 323, 418]. Підтвердженням цього є зростання маркера розпаду колагену – ВОП у хворих на НАСГ без ХОЗЛ в 1,2 раза ($p < 0,05$), за поєднаного перебігу в 1,7 раза ($p < 0,05$), за ізольованого ХОЗЛ в 1,4 раза ($p < 0,05$), що вказує на зростання деградації колагену на тлі його підвищеного синтезу та посилення даного процесу за умов коморбідності [195-197]. Також встановлено зростання ГА на тлі підвищення СК, що вказує на підсилення анаболізму глікопротеїнів на тлі дисиміляції протеогліканів, максимально в групі хворих на НАСГ та ХОЗЛ. Підтвердженням інтенсивності вищезазначених змін є встановлені кореляційні взаємозв'язки вмістом ГА та активністю цитолітичного синдрому: АлАТ ($r=0,64$, ($p < 0,05$), АсАТ ($r=0,63$, ($p < 0,05$), вмістом СК та АлАТ ($r=0,63$, ($p < 0,05$), рівнем КЛА та БЗОП ($r=0,52$, ($p < 0,05$)), ВОП ($r=0,63$, ($p < 0,05$)). У хворих на НАСГ та ХОЗЛ

спостерігалось поглиблення реакцій фіброзоутворення, що підтверджувалося встановленими кореляційними взаємозв'язками між індексом FibroTest та цитолітичним (АЛАТ ($r=0,66$, $p<0,05$), холестатичним (ЛФ ($r=0,71$, $p<0,05$), мезенхімально-запальним синдромами (тимолова проба ($r=0,74$, $p<0,05$), гіперпродукцією компонентів ПКМ (БЗОП ($r=0,69$, $p<0,05$), ВОП ($r=0,47$, $p<0,05$), СК ($r=0,42$, $p<0,05$) КЛ IV ($r=0,76$, $p<0,05$)), зниженням H2S ($r= - 0,75$, $p<0,05$), КЛА ($r=0,69$, $p<0,05$), ЦП ($r=0,54$, $p<0,05$), ЦК-18 ($r=0,73$, $p<0,05$), α_2 -МГ ($r=0,65$, $p<0,05$), NO ($r=0,48$, $p<0,05$).

Спостерігалось достовірне підвищення рівня колагену IV типу у групах хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ порівняно з пацієнтами з НАСГ, який прямо корелює зі стадією ФП, що вказує на вплив посиленого синтезу показника секреторними міофібробластами, на розвиток фібротичних процесів в печінці [127, 129, 207, 211, 219]. Рівень колагену IV типу також вірогідно збільшувався зі зростанням стадії ХОЗЛ, що, в свою чергу, ймовірно, зумовлено активацією матриксною металопротеїнази 9 на фоні запального процесу в легенях, котра сприяє деградації колагену IV типу як основного нефібрилярного білка базальних мембран альвеол в легенях, аберантному ремоделюванню легеневої тканини, посилюючи інвазію фібробластами, та бере участь в прогресуванні фіброзу легень [22, 53, 91, 127, 129]. Максимально концентрація колагену IV типу підвищувалася у хворих на НАСГ з коморбідним ХОЗЛ 3 С, D при стадії фіброзу F3 ($p<0,05$). Прогресування ФП та легень зумовлено інгібуванням матриксних металопротеїназ, що супроводжується порушенням синтезу колагену ПКМ, активацією фіброзувальних реакцій та склерозуванням органів [59, 416, 421].

Аналізуючи отриману інформацію, можна припустити, що у хворих на НАСГ на фоні ожиріння та ХОЗЛ відбувається порушення гомеостазу вуглеводно-білкових компонентів ПКМ за рахунок зростання асиміляції колагену та глікопротеїнів, гіперпродукції колагену IV типу, що відбувається на фоні аберантної дисиміляції новоутвореного колагену завдяки ініціації протеїназо-інгібіторної системи (гіперпродукція α_2 -МГ), зростання та, як наслідок, зниження КЛА плазми крові, що за наявності додаткового потужного джерела ОС - такого як ХОЗЛ, призводить до фібротичних змін в гепатоцитах [23, 91, 127, 130, 159, 199, 211]. Колаген IV типу можна вважати маркером фіброзу печінки

та легень, що в свою чергу зумовлює пошук нових механізмів взаємообтяження НАСГ та ХОЗЛ [148, 415].

У прогресуванні НАСГ важливу роль відіграє активація ВРОЛ з одночасною депресією ферментів АОЗ, що формує так зване “вадне коло” [153, 239, 390, 391]. При гіперглікемії викликаній IP, під час глікозилювання білків відбуваються інтенсивні окисно-відновні реакції, котрі генерують велику кількість АФК, що за рахунок активації ядерного фактора транскрипції посилюють експресію iNOS, HС, індукують апоптоз клітин печінки [314, 317, 320, 361, 388]. Окрім того, гіперглікемія та гіперінсулінемія стимулюють синтез ВЖК, що призводить до внутрішньоклітинного накопичення крапель жиру в гепатоцитах, зумовлюючи їх дисфункцію чи некроз [260, 262, 264, 267, 268]. АФК впливають на поліненасичені ЖК, що активує ПОЛ, ОС, підвищує проникність клітинних мембран, ініціює розвиток запальної інфільтрації гепатоцитів, що в подальшому прогресує до їх некрозу та фіброзу [136, 168, 230]. Продукти ПОЛ: альдегіди, кетони та МА активують зірчасті клітини печінки, що в свою чергу призводить до порушень в синтезі колагену та викликає перехресне звязування цитокератинів [22, 23, 174, 312, 329, 338]. Ініціація ПОЛ супроводжується пошкодженням ліпідного шару мембран не лише в печінці, а й в легенях, порушенням транспортної функції та активності мембрано-звязуючих ферментів, що призводить до процесів апоптозу та некрозу [375-377]. Підтвердженням є отримані нами дані про зростання вмісту МА ер у хворих на НАСГ в 1,5 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, та за поєднаного перебігу з ХОЗЛ - в 1,7 раза ($p < 0,05$). У хворих з ізольованим ХОЗЛ спостерігається підвищення показника в 1,3 раза ($p < 0,05$), що вірогідно зумовлено активацією ВРОЛ внаслідок зростання кількості альвеолярних макрофагів та нейтрофілів в легенях під час загострення, котрі виділяють супероксидні радикали, пероксиди водню та інші АФК. Проміжні молекулярні продукти ПОЛ: ІПЗ, ДК також максимально зростали при НАСГ із ХОЗЛ: вміст ІПЗ – у 2,2 раза проти 1,8 раза ($p < 0,05$) при НАСГ, при ХОЗЛ - в 1,5 раза ($p < 0,05$), що свідчить про роль ОС в розвитку ХОЗЛ та прогресуванні НАСГ. Вміст ДК був аналогічно підвищеним максимально в групі хворих на НАСГ та ХОЗЛ: у 2,0 раза ($p < 0,05$). Вірогідне зростання проміжних та кінцевих форм ВРОЛ свідчить про глибокий ОС на тлі метаболічної інтоксикації, декомпенсацію ПОЛ у хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ [433].

Одночасно з процесами ліпопероксидації відбувався дисбаланс в системі антиоксидантного гомеостазу, що супроводжувалось зростанням активності каталази та зменшенням вмісту ГВ. Найінтенсивніші зміни спостерігалися у хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ: активність каталази зростала в 1,7 раза ($p < 0,05$), вміст церулоплазміну в 2,2 раза ($p < 0,05$), а вміст ГВ знижувався в 1,6 раза ($p < 0,05$) [433]. Вірогідно, активність каталази стимулюється компенсаторно у відповідь на наявність вільних супероксидних радикалів, що вказує на активацію механізмів АОЗ, в той час пригнічення експресії ГВ вірогідно зумовлено збільшенням цитотоксичного навантаження та ініціацією системи цитохромів P450, використання пулу ГВ для кон'югації токсичних молекул, вивільнення АФК, що посилює ОС та НС [313-315, 318, 319]. Також активність АОЗ знижується при запальних процесах [317, 318], в нашому випадку при НАСГ та ХОЗЛ, відбувається активація фосфоліпази, за допомогою якої поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) вивільняються з фосфоліпідів та легко окислюються. ВЖК інгібують глутатіонзалежні ферменти, а саме - глутатіонпероксидазу 4, активують ВРОЛ, що призводить до розвитку мітохондріальної дисфункції та загибелі клітин шляхом ферроптозу [313, 314]. Мітохондріальний матрикс характеризується високою концентрацією глутатіону, який відіграє важливу роль в захисті мітохондрій від агресії вільними радикалами та регулює тривалість життя гепатоцитів в умовах гіпоксії [315, 317, 321, 322, 433]. Отже, зниження ГВ є не лише маркером виснаження системи АОЗ, але й свідчить про розвиток ендотоксикозу за рахунок депресії процесів детоксикації ендогенних токсинів та мітохондріальної дисфункції гепатоцитів, що в умовах додаткового стресу такого як ХОЗЛ може призвести до загибелі печінкових клітин шляхом ферроптозу [313, 314, 316, 324].

Підтвердженням порушень в системі оксиданти-антиоксиданти у хворих на НАСГ та ХОЗЛ є встановлені кореляційні взаємозв'язки МА та активністю цитолізу (АлАТ ($r=0,62$), АсАТ ($r=0,51$), холестазу та мезенхімально-запальним синдромами (заг. білірубін ($r=0,65$), ГГТ ($r=0,42$), тимоловою пробою ($r=0,43$); вмістом ІПЗ та цитолізом в гепатоцитах: АлАТ ($r=0,56$) ($p < 0,05$). Зворотня кореляційна залежність встановлена між вмістом в крові ГВ та синдромом холестазу (заг. білірубін ($r = - 0,49$; $p < 0,05$), цитолізом гепатоцитів: АлАТ ($r=-0,53$; $p < 0,05$), ГВ та показниками ОС (МА ($r = - 0,58$; $p < 0,05$), ГВ та ІПЗ ($r = - 0,61$; $p < 0,05$) свідчить про виснаження АОЗ та зниження енергозберігаючих процесів, наростання

метаболической интоксикации. Также восстановлено линейный регрессивный взаимосвязь между показателями ВРОЛ та БОС (ОФВ1 ($r=0,63$; $p<0,05$)), а также прогрессивную линейную зависимость между системой АОЗ: ГВ та ОФВ1 ($r= - 0,59$; $p<0,05$). Тобто процеси ВРОЛ та ліпопероксидація мембран напряму взаємопов'язані з формуванням як БОС, так і інтенсивність ОС є патогенетичною передумовою подолання рівня нормального клітинного захисту, розвитку запального процесу і некротичних змін в гепатоцитах [49, 50, 107, 314, 317, 318, 433].

Важливою патогенетичною ланкою розвитку та прогресування НАСГ та ХОЗЛ є ініціація системи протеолізу, котрий необхідний для післятрансляційного контролю якості синтезу білків, підтримання внутрішньоклітинного гомеостазу. Протеолітичні ферменти здатні видаляти пошкоджені білки, тобто володіють вторинним антиоксидантним ефектом [17, 109, 133, 415, 419, 434]. Під час проведеного дослідження було встановлено значне зростання показників протеолізу (інтенсивність лізису АК, АА, КЛА) в групах порівняно з групою ПЗО ($p<0,05$). У хворих на НАСГ лізис АА перевищував показник в групі ПЗО в 1,2 рази ($p<0,05$), у хворих з ізольованим ХОЗЛ – в 1,1 рази ($p<0,05$), а за умов коморбідного перебігу – в 1,4 рази ($p<0,05$). Інтенсивність лізису АК у хворих 1-ї групи на 14,3% ($p<0,05$) перевищувала показник в ПЗО, в 2-й групі – на 38,2% ($p<0,05$), у хворих 3-ї групи – на 29,3% ($p<0,05$). Найінтенсивніше зростання лізису азоколу також спостерігалось в хворих на НАСГ та ХОЗЛ – на 46,4% ($p<0,05$), порівняно з 1-ю групою – на 8,3 % ($p<0,05$) та 3-ю – на 16,7 % ($p<0,05$). Такі зміни можна пояснити тим, що пошкодження гепатоцитів із наявністю запалення істотно збільшує інтенсивність ВРОЛ як в кожному окремому гепатоциті, так і в органі в цілому, які ще більш інтенсифікуються в умовах гіпоксії, викликаній ураженням легень. Збільшення АФК сприяє ОМБ, внаслідок чого відбуваються незворотні зміни їх структури та функцій, і вони значно легше вступають в каскад протеолітичних реакцій. Отже, розвиток дисбалансу протеїназо-інгібіторної системи при НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ спричиняється неконтрольованим підвищенням протеолітичної активності плазми крові.

Щодо ступеня ендогенної інтоксикації відомо, що він залежить не лише від вираженості і характеру запалення в легенях, а й від функціонального стану детоксикаційної системи печінки [21, 22, 434], що збігається з даними нашого дослідження.

Значний рівень ендотоксикозу, який ми встановили за вмістом в крові СМП 254 та СМП 280, спостерігався у хворих на НАСГ і ХОЗЛ у порівнянні з іншими групами обстежуваних, рівень яких зростав в 1,8 та 2,0 раза ($p < 0,05$). Встановлені кореляційні взаємозв'язки у хворих на НАСГ та ХОЗЛ між лізисом АА, лізисом АК та АсАТ ($r = 0,53$; $p < 0,05$), АЛАТ ($r = 0,48$; $p < 0,05$), СМП та МА ер ($r = 0,65$; $p < 0,05$), СМП та ПЗ ($r = 0,76$; $p < 0,05$), СМП та рівнем постпрандіальної глюкози ($r = 0,55$; $p < 0,05$), СМП та НОМА ІР ($r = 0,63$; $p < 0,05$), між ОФВ1 та лізисом АА ($r = -0,54$; $p < 0,05$), лізисом АК ($r = -0,48$; $p < 0,05$), СМП 254 ($r = -0,42$; $p < 0,05$), СМП 280 ($r = -0,46$; $p < 0,05$) свідчать про те, що дані коморбідні нозології взаємообтяжують перебіг одна одної за рахунок ОС, ЕІ, гальмування АОЗ, що супроводжується посиленням фіброзуванням печінки.

Аналізуючи дані отримані шляхом патогістохімічного дослідження, встановлено, що прояви альтерації, такі як стеатоз та жировий некроз гепатоцитів, мали найбільш суттєві відмінності. Так за коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ виявлено максимальний відсоток гепатоцитів у стані стеатозу (у 1,9 раза більше від показника при НАСГ із ожирінням, $p < 0,05$). Однак, при ізольованому ХОЗЛ також відмічався стеатоз гепатоцитів менше 5%. Пояснити стеатоз гепатоцитів при ХОЗЛ можна з огляду на гіпоксію, яка розвивається при хронічній патології легень, яка в деяких клітинах (гепатоцити, нейроцити, кардіоміоцити) окрім оборотного набухання та онкозу призводить до характерного порушення обміну ліпідів з розвитком стеатозу [31, 32, 34, 218, 220, 223]. Також саме за поєднаної патології спостерігалась найбільша частка гепатоцитів у стані жирового некрозу (у 1,6 раза більше від показника при НАСГ, $p < 0,05$), онкозу (у 2,1 раза, $p < 0,05$), а також ліпофусцинозу (у 3,1 раза більше від показника при НАСГ із ожирінням, $p < 0,05$), що свідчить про істотніші дисметаболичні розлади та активність запального процесу в гепатоцитах. Отже, з огляду на вищевикладене, можна констатувати, що альтеративні явища в гепатоцитах у пацієнтів із ожирінням при НАСГ та ХОЗЛ мали найбільше поширення та тяжкість серед усіх груп дослідження.

Коморбідне ХОЗЛ у хворих на НАСГ та ожиріння сприяло вищому ступеню активації компонентів сполучної тканини у паренхімі печінки у порівнянні з показниками при НАСГ на тлі ожиріння без ХОЗЛ, із зростанням об'єму сполучної тканини (у 1,9 раза, $p < 0,05$), питомого об'єму колагенових волокон (у 1,4 раза, $p < 0,05$), оптичної густини забарвлення

колагенових волокон (у 1,2 раза, $p < 0,05$). Хоча, у хворих на ізольованій ХОЗЛ також зростав питомий об'єм СТ та колагенових волокон у 2,2 та 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з групою ПЗО. Зміни властивостей СТ в печінці при ізольованому ХОЗЛ можна пояснити так само, як і стеатоз гепатоцитів, – хронічною гіпоксією, оскільки при гіпоксії активуються фібробласти в плані клітинної проліферації, продукції колагену та інших білків СТ [13, 23, 78, 86, 116, 118]. Отже, у групі пацієнтів з ожирінням, НАСГ та ХОЗЛ відмічаються найбільш виражені процеси ФП у порівнянні з іншими групами пацієнтів [416, 418, 421, 423, 437].

У хворих на ХОЗЛ, НАСГ та ожиріння відмічається найвища активація ступеня фіброзу легеневої тканини серед всіх груп дослідження (за зростанням питомого об'єму СТ в легенях у 1,2 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з ізольованим перебігом ХОЗЛ та в 2,7 раза порівняно з ПЗО, ($p < 0,05$)). Перебіг НАСГ на тлі ожиріння супроводжувався зростанням оптичної густини колагенових волокон в тканині легень у порівнянні з показником у ПЗО в 1,3 раза ($p < 0,05$), що може свідчити про вплив коморбідного НАСГ на прогресування фіброзу легень у хворих на ХОЗЛ. Поєднаний перебіг ожиріння, НАСГ та ХОЗЛ сприяв істотному зростанню кількості ліпоцитів у легенях (у 29,6 раза, $p < 0,05$) у порівнянні з показником при ХОЗЛ, а також зростанню їх діаметра (у 1,8 раза, $p < 0,05$).

Коморбідність НАСГ, на тлі ожиріння та ХОЗЛ, сприяє зростанню десквамованих клітин у респіраторних відділах легень, що є маркерами їх пошкодження (у 9,4 раза ($p < 0,05$) проти 1,3 раза ($p < 0,05$) при ізольованому ХОЗЛ), а також зростанню в перибронхіальній СТ об'єму кровоносних судин з максимально вираженими явищами тромбозу венозних судин як у перибронхіальній СТ (перевищують показник при ХОЗЛ в 1,2 раза), так і в респіраторних відділах легень (у 2,4 раза) ($p < 0,05$) [431, 432].

Для корекції виявлених порушень у хворих на НАСГ, ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ доцільно обирати препарати, котрі володіють політропністю ефектів та низкою плейотропних ефектів, які доцільно було б отримати за даної коморбідності. Так в нашому дослідженні ми встановлювали ефективність антралю та фітостатину (полікозанолу) на клінічний перебіг НАСГ та ХОЗЛ, ФЗД, порушення ліпідного та вуглеводного спектру крові, адипоцитокінові розлади, вплив на систему ВРОЛ та АОЗ, протеолізу та ендотоксикозу, системного запального процесу та інтенсивність фіброзувальних реакцій.

Дослідження клінічного перебігу та ймовірних ланок патогенезу НАСГ на тлі ожиріння вказують на те, що в лікуванні цих хворих слід застосовувати препарати протизапальної, антиоксидантної дії зі здатністю позитивно впливати на процеси обміну жирів і вуглеводів, нормалізувати білоксинтезувальну та дезінтоксикаційну функції печінки [6, 7, 41, 69, 349, 353].

Обстежено 90 хворих на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ. Сформовано 3 групи порівняння по 30 пацієнтів в кожній групі. I група отримували базисну терапію НАСГ (“Ессенціале форте Н” в дозі 300 мг по 2 капс. 3 рази на день протягом 60 днів) та базисну терапію ХОЗЛ (будесонід 160 мкг / д + формотеролу фумарат 4,5 мкг / д) інгаляційно 2 рази на день 60 днів; (іпратропіум / фенотерол (250 / 500 мкг / мл) небулайзерні інгаляції 2 рази на день, азитроміцин 500 мг 1 раз в день 10 днів у випадку інфекційного загострення). Друга група (II група - 30 хворих) крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ в якості гепатопротектора отримували антраль 200 мг 3 рази на день 60 днів. Третя група (III група - 30 хворих) крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ в якості гепатопротектора отримували антраль 200 мг 3 рази в день та, додатково, “Фітостатин” (полікозанол) 20 мг після вечері упродовж 60 днів. При наявності мокротиння, хворим призначалися муколітичні препарати (лазолван, АЦЦ Лонг, флуацил бронхо та інші). Щодня оцінювали скарги пацієнтів та проводили об’єктивне обстеження, отримані результати діагностичних методів оцінювали до лікування, на 14-й та 60-й день. Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не встановлено. Пацієнтам було рекомендовано модифікувати спосіб життя: дієтичне харчування зі зниженою калорійністю (500 – 1000 ккал / добу), збільшити епізоди фізичної активності до 5 разів на тиждень або 150 хв на тиждень.

Під впливом антралю та полікозанолу покращення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного синдрому, симптомів диспепсії у пацієнтів III групи реєстрували на 3-4 день від початку лікування, тоді як у хворих I групи лише з 9-10 дня. Після двотижневої терапії у більшості хворих II та III груп зменшилися прояви абдомінально-больового синдрому, диспепсії, холестазу та астено-вегетативного синдромів, в той час як в I групі спостерігалася лише тенденція до їх зниження. Більш інтенсивне зниження клінічної симптоматики спостерігалось після двомісячного лікування. Однак гепатомегалія та спленомегалія, котра навіть після 60-денного лікування залишається у хворих усіх груп

обстежуваних, ймовірно, потребує продовження курсу отриманого лікування на більший термін (до 6 міс).

Аналіз маркерів основних біохімічних синдромів НАСГ у динаміці лікування вказує також на вищу ефективність запропонованої схеми патогенетичної терапії хворих на НАСГ із ХОЗЛ та ожирінням II та III груп. На 60-й день отриманого лікування у хворих III групи повністю зникли ознаки цитолітичного і мезенхімально-запального синдромів, холестатичний синдром зберігався лише у 6,7% ($p < 0,05$) хворих, а синдром ПКН - у 3,3% ($p < 0,05$). Таким чином, препарат антраль у комбінації з полікозанолом у комплексній терапії НАСГ за коморбідності з ожирінням та ХОЗЛ продемонстрував потужні протизапальні властивості, здатність усувати прояви цитолізу, холестазу, відновлення альбумінсинтезуючої та дезінтоксикаційної функції печінки, позитивно впливав на коморбідну патологію, зокрема, ожиріння та ХОЗЛ. Так, після курсу отриманої терапії у хворих II та III груп нормалізувався рівень загального білірубіну, в тому числі його кон'югованої та некон'югованої фракції, досягли нормативних значень рівні АсАТ та АлАТ, ГГТ, ЛФ, тимолова проба, повністю відновився пул протеїнів, альбумінів, нормалізувався показник А/Г коефіцієнту. Водночас, у хворих I групи, котрі отримували традиційну терапію есенціальними фосфоліпідами, навіть на 60-й день не спостерігалися нормалізації показників жодного з біохімічних синдромів, що без сумніву свідчить про ефективність антралю та комбінації антралю з полікозанолом, про їх потужні гепато- та мембранопротекторні властивості [368, 370, 436, 443, 445].

Свідченням того, що антраль та антраль з полікозанолом усувають прояви цитолітичного синдрому у хворих на НАСГ та ХОЗЛ було вірогідне зниження активності АсАТ вже після двотижневого лікування в 1,55 та 1,58 рази ($p < 0,05$) проти лише тенденції до зниження в I групі ($p > 0,05$), вже після 60-го дня терапії показник знижувався у 3,17 та 3,2 разів ($p < 0,05$) проти 1,45 рази в I групі ($p < 0,05$). АсАТ знижувалась аналогічно найбільш інтенсивно на 60-й день терапії у 3,1 та 3,5 рази з повною нормалізацією показника в III групі та наявною достовірною різницею між I і II, II та III, I і III групами ($p < 0,05$).

У динаміці лікування встановлено потужний протизапальний ефект антралю та підсилення його за допомогою полікозанолу. Показник тимолової проби на 60-й день досяг нормативних значень знизившись в 1,5 рази ($p < 0,05$) проти 1,3 рази в I групі ($p < 0,05$). Нами

встановлені значні дезінтоксикаційні властивості антралю та його можливість нівелювати холестатичну складову НАСГ: у хворих II та III груп ГГТ та ЛФ протягом двомісячного курсу знизилась до норми, а показники в I групі так і не досягли нормативних значень, з наявністю вірогідної різниці показника між I і II, I та III групами ($p < 0,05$). В динаміці лікування також вірогідно зростала білоксинтезуюча функція печінки: так у хворих II та III груп альбуміни підвищились на 43,1% та 43,7%, а загальний білок - на 24,1% та 24,3% з повною нормалізацією показників проти тенденції до їх зростання в I групі, що пояснюється ефектами антралю підвищувати синтез білка та фосфоліпідів, що зменшує проникність клітинних мембран, внаслідок чого знижується інтенсивність пошкодження ядра, що в кінцевому результаті стимулює репаративні процеси в печінці [361, 362, 364, 366, 372]. Окрім впливу на цитолітичний синдром, нами не встановлено вірогідних змін між II та III групою в динаміці лікування ($p > 0,05$). Отримані нами результати збігаються з літературними даними щодо ефективності антралю щодо зниження вмісту білірубину в крові, активності амінотрансфераз, ГГТ та ЛФ, глобулінів [367, 368, 370, 371, 374] у хворих на НАЖХП. Особливістю є те, що препарат не володіє жовчогінним ефектом, за рахунок чого може застосовуватись у хворих з внутрішньопечінковим холестазом [369, 371, 374]. Доведена його ефективність покращення біохімічних функціональних тестів при поєднаному перебігу НАСГ та хронічного панкреатиту [358, 361, 362], ЦД [367], дуоденіту [365].

Важливим аспектом обраної стратегії лікування був позитивний вплив щодо усунення стеатозу печінки. Беручи до уваги, що накопичення нейтрального жиру, а саме ТГ більше 5% в гепатоцитах вважається патоморфологічною основою стеатозу печінки, ефективність запропонованих препаратів можна оцінити шляхом аналізу показників стеатотесту [170, 171, 315]. У динаміці лікування показник стеатотесту максимально знизився у хворих III групи у 1,9 рази ($p < 0,05$), що, ймовірно, вказує на сумачію гіполіпідемічних ефектів антралю та полікозанолу. Запропонована терапія також позитивно вплинула на зниження ІМТ у хворих II та III груп. Можна припустити, що саме завдяки гіполіпідемічним та гіпоглікемізуючим властивостям антраль, а особливо в комбінації з полікозанолом, сприяли зниженню маси тіла [435, 442, 446, 447]. Після курсу терапії спостерігалось покращення УСГ показників, встановлено вірогідне зменшення

гепатомегалії у хворих II та III груп, спленомегалії, зникнення дорзального згасання УСГ-сигналу, зниження жорсткості паренхіми печінки на 11,9% та 13,2%, що свідчить про внесок антралю в зменшення ФП [436, 443, 445].

Дослідження впливу запропонованої терапії на ХОЗЛ встановило, що на 60-й день лікування показники ФЗД вірогідно зросли: постбронходилятаційний ОФВ1 інтенсивніше зростав у II та III групах – на 25,7% ($p < 0,05$) та 27,1% ($p < 0,05$) проти 17,7% в I групі ($p < 0,05$), що свідчить про покращення бронхіальної прохідності за рахунок комбінації базисної терапії ХОЗЛ та антралю з полікозанолом. Показники ФЖЄЛ вірогідно зростали лише в II та III групах ($p < 0,05$). Індекс Тіффно хоч і вірогідно зростав у всіх групах, однак максимально - у II та III групах - на 16,3% та 17,1% ($p < 0,05$) відповідно проти 13,0% ($p < 0,05$) в I групі. Запропонована терапія також сприяла підвищенню ЖЄЛ - максимально в 2 та 3 групі на 21,6% та 23,4% проти 14,8% в I групі. ПОШВ вірогідно зростала лише у хворих, котрі приймали комбіновану терапію антралем та полікозанолом. Отже, отримані результати вказують на позитивну динаміку вентиляційних порушень у хворих, що отримували антраль та комбінацію антраль та полікозанол у складі посиленої терапії додатково до базисного лікування ХОЗЛ. Однак, для нормалізації показників необхідне продовження або повторення курсу лікування (до 6 міс.) [399, 400, 406, 437, 438]. Ймовірний механізм впливу антралю та антралю з полікозанолом на ФЗД полягає в плейотропності його ефектів: протизапального, метаболічного, імуномодулюючого, протіоксидантного [363, 365, 368, 370, 371], що сприяє зменшенню компонентів пошкодження слизової оболонки бронхів, усуненню гіперчутливості м'язів бронхів, зниження активності генерації сполучної тканини із попередженням формування пневмосклерозу та ремоделювання бронхів і, таким чином, зменшення ступеня бронхообструктивного синдрому [401-403].

Доведено, що антраль сприяє відновленню глікогенутворюючої та протеїнсинтезуючої функції печінки [361, 364, 366, 370, 371]. Позитивна динаміка після 60 днів лікування спостерігалася також щодо корекції порушень IP та вуглеводного профілю. У хворих II та III груп спостерігалася достовірне зниження натщесерцевої та постпрандіальної гіперглікемії, зниження вмісту інсуліну та глікозильованого гемоглобіну ($p < 0,05$), що зумовлює, ймовірно, протективний вплив антралю щодо процесів

глікозилювання білків та відновлення чутливості інсулінових рецепторів порівняно з відсутністю такого впливу есенціале Н у хворих на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ.

Про позитивний ефект антралю та полікозанолу на ступінь ІР, а саме, відновлення чутливості периферичних тканин до інсуліну, свідчить зниження індексу НОМА ІР [362, 363, 369], який найінтенсивніше знижувався також під впливом антралю та полікозанолу. Ефективність усунення ІР антралю у комбінації із полікозанолом у порівнянні з есенціальними фосфоліпідами сої становить OR 3,47 ДІ 95% [1,23-9,79], а при застосуванні лише антралю без будь-яких додаткових гіпоглікемізуючих засобів - OR 3,09 ДІ 95% [1,11-8,63]. Нормалізація вуглеводного спектру крові та зниження ступеня у хворих з поєднаним перебігом НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ завдяки ефектам антралю та полікозанолу визначає їх рекомендацію в підвищенні ефективності терапії НАСГ за даного коморбідного перебігу [435, 441, 444, 447]. Механізм зниження рівня глюкози після навантаження та ступеня ІР зумовлений ефектами N-(2,3-диметил)-фенілантранілової (мефенамінової) кислоти, котра разом з алюмінієм є складниками антралю [356, 370, 372].

В Україні проведено низку клінічних досліджень та встановлено, що антраль за рахунок зв'язування АФК в крові та тканинах, попереджає ліпопероксидацію мембран, ініціює протиоксидантну захисну систему, потенціює процеси тканинного дихання, активуючи систему цитохромів і, як наслідок, є інсуліновим сенситайзером (відновлює чутливість периферичних тканин до інсуліну), стимулює β -окиснення жирних кислот та підсилює синтез фосфоліпідів [358-362]. У свою чергу такі ефекти антралю покращують перебіг енергетичних процесів в клітині, нормалізують функціонування монооксигеназних систем, наслідком чого є зниження накопичення жиру в гепатоцитах, зменшення ступеня ураження гепатоцитів і клітин Купфера, стимуляція відновних процесів у гепатоцитах [361, 363, 365, 366]. Також препарат нормалізує імунорегуляторний індекс, знижує рівень циркулюючих імунних комплексів, що зменшує метаболічний токсикоз [360, 363, 365, 372]. Вищезазначені дані співпали з отриманими результатами щодо нормалізації показників ліпідного спектру крові. Хоча базисна терапія НАСГ включала досить ефективний ліпотропний препарат – есенціале форте Н, показники ліпідного профілю крові після 60- денного курсу лікування знизились не так інтенсивно як під впливом антралю та полікозанолу. Так, у хворих II та III груп нормалізувались рівні загальних ліпідів, ХС ЛПНЩ

та ХС ЛПВЩ, спостерігалось вірогідне зниження загального ХС, ТГ серед всіх груп порівняння. Важливим є вплив комбінації антралю та полікозанолу на рівень ТГ, який становить основу стеатозу печінки, адже спостерігалось його максимальне достовірне зниження саме в хворих 3 групи, за наявності статистичної різниці між II та III групами і, звісно, між I та III групами [435, 442, 444, 447]. Ймовірно, потужний гіполіпідемічний ефект зумовлений потенціюванням дії антралю та особливо полікозанолу, котрий є сумішшю жирних спиртів, виділених з воскової маси цукрової тростини. Його ефект полягає в покращенні ліпідного спектру крові та, завдяки антиоксидантним властивостям, захисту ХС ЛПНЩ від руйнування при впливі вільних радикалів. Полікозанол знижує триацилгліцеролемію [374, 378, 427, 446], пригнічує надлишкову агрегацію тромбоцитів, поліпшує ефективність статинотерапії при комбінованому застосуванні [372, 375, 376]. Отже, найкраще коригує ліпідний спектр щодо вмісту ХС, ліпопротеїнів та ТГ у хворих на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ, базисна терапія ХОЗЛ у поєднанні з антралем та полікозанолом. Водночас, не всі показники досягли нормативних значень, що, ймовірно, зумовлено необхідністю продовжити запропоноване лікування.

Визначався також вплив антралю та полікозанолу на корекцію балансу адипоцитокінів. У динаміці лікування вірогідно змінювався лише вміст лептину в крові: зниження склало 25,5% та 26,3% ($p < 0,05$) відповідно у хворих II та III груп. Рівень адипонектину вірогідно не змінювався ($p < 0,05$) [409, 422, 441].

Потужний протизапальний ефект антралю встановлено за зниженням рівня СРБ: у 1,9 раза в II групі ($p < 0,05$), 2,0 раза в III групі ($p < 0,05$). В I групі хворих зниження було не вірогідним ($p > 0,05$). Зниження СРБ свідчить про протизапальну ефективність призначеного лікування завдяки препарату антраль, який має виражену пролонговану протизапальну та імунomodulivnu дію, із досягненням стабілізації мембран лізосом, припиненням виходу з них лізосомальних гідролаз, пригніченням процесу міграції клітин в осередок запалення, що гальмує утворення АТФ з пригніченням вивільнення базофілами прозапальних цитокінів, інгібує циклооксигеназу, що призводить до порушення секреції простагландинів і прозапальних цитокінів, пригнічує як синтез, так і активність брадикініну та інших нейроактивних речовин [70, 155, 164, 210].

Препарат антраль у вигляді монотерапії та в комбінації з полікозанолом після 60-денного курсу лікування у хворих на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ вірогідно пригнічує процеси анаболізму колагену IV типу та вуглеводно-білкових компонентів ПКМ печінки та легень, ймовірно, потенціює їх розпад, сприяє відновленню пулу H₂S у крові. Використання антралю сприяє гальмуванню фіброзування печінки із зниженням інтегрального показника FibroTest у 1,2 раза ($p < 0,05$), що збігається з даними інших досліджень [170, 171, 416, 418, 423].

Встановлено позитивний вплив антралю окремо та комбінації антралю з полікозанолом на відновлення пулу H₂S. Після курсу лікування показник зріс у 1,6 раза ($p < 0,05$) у хворих II групи та в 1,7 раза ($p < 0,05$) в III групі проти 1,2 раза в I групі. Зростання в крові регулюючої фіброз субстанції H₂S, зниження колагену IV типу та глікопротеїнів, посилення колагенолізу, ймовірно, зумовлено властивостями антралю знижувати рівень прозапального фактору некрозу пухлин- α , підвищувати рівні протизапального інтерлейкіну-4, за рахунок чого відбувається зменшення продукції колагену, що свідчить про ефективну здатність впливати на маркери фіброзуючих процесів в печінці [55-58, 406, 407, 411, 413, 417]. Рівень цитокератину-18 під впливом запропонованої терапії також вірогідно знижувався у пацієнтів II та III груп ($p < 0,05$).

При застосуванні терапії, що включала антраль і комбінацію антралю з полікозанолом у хворих на НАСГ та ХОЗЛ, нами встановлено суттєве зниження інтенсивності ПОЛ, протеолізу та ендогенної інтоксикації, а також підвищення показників системи АОЗ. Так, МА ер, ППЗ та ДК найбільш суттєво знижувалися під впливом антралю окремо та антралю з полікозанолом, а рівень МА ер. взагалі досяг нормативних значень. Варто відзначити, що зниження ППЗ під впливом антралю та полікозанолу вірогідно відрізнялося порівняно з хворими II та I груп. В групі хворих, що отримували есенціале форте Н зниження показників не було таким інтенсивним та жодний не досяг нормалізації. Аналіз впливу комплексної терапії на систему АОЗ встановив максимальне вірогідне підвищення ГВ та каталази у хворих, котрі приймали комбінацію антралю з полікозанолом, що зумовлено сумацією їх ефектів щодо зниження ліпопероксидації біомембран. Також встановлений вплив антралю та комбінації антралю з полікозанолом на інтенсивність НС, який вірогідно знижувався лише у хворих II та III груп [433].

Під час проведеного дослідження нами було встановлене значне зростання показників протеолізу (інтенсивність лізису АК, АА, КЛА) в групах порівняно з групою ПЗО ($p < 0,05$). На нашу думку, на активацію низки протеолітичних ферментів і залучення їх у процеси деградації білкових компонентів впливають лізосомальні протейнази, які під час впливу процесів ВРОЛ та ОМБ на клітини вивільняються з них при їх руйнуванні [415, 419, 434]. Пептидгідролази, що вивільняються з клітин, каталізують специфічні реакції обмеженого протеолізу та здійснюють, на нашу думку, активацію неактивних попередників ферментів та видалення специфічних інгібіторів протеолізу [18, 19, 20, 415, 434]. Отже, розвиток дисбалансу протейназо-інгібіторної системи при НАСГ на тлі ожиріння, за коморбідності з ХОЗЛ спричиняється підсиленням неконтрольованого підвищення протеолітичної активності плазми крові. Щодо ступеня ендогенної інтоксикації, відомо, що він залежить не лише від вираженості і характеру запалення в легенях, а й від функціонального стану детоксикаційної системи печінки [21, 22, 142, 361], що збігається з даними нашого дослідження. Значний рівень ендотоксикозу, який ми встановили за вмістом в крові СМП 254 та СМП 280, спостерігався у хворих із коморбідним перебігом НАСГ та ХОЗЛ у порівнянні з іншими групами ($p < 0,05$).

Не викликає сумнівів факт причетності активації системного протеолізу та ендотоксикозу до мембранодеструктивних явищ в гепатоцитах, що зумовлює доцільність проведення корекції такого виду коморбідності препаратами, що мають детоксикаційні, протизапальні, мембраностабілізуючі ефекти. Такими властивостями наділений вітчизняний препарат антраль [361, 362, 364, 366, 370]. У групах хворих, які отримували додатково препарат антраль, ступінь ЕІ зменшився, було зареєстровано вірогідне зниження інтенсивності лізису АА, АК, колагену ($p < 0,05$). Через стимуляцію β -окиснення жирних кислот та вплив на синтез фосфоліпідів антраль покращує енергетичні процеси в клітинах та впорядковує функціонування монооксигеназних систем і, як наслідок, в гепатоцитах знижується накопичення жиру, зменшується ступінь пошкодження гепатоцитів і клітин Купфера, стимулюються репаративні процеси у печінці [124, 224, 312, 417]. Також є дані про вплив антралю на імунну регуляцію, а саме: на Т-хелпери, зниження рівня циркулюючих імунних комплексів, що сприяє зменшенню вираженості «метаболічного токсикозу» [133, 233, 411,]. Щодо комбінації антралю з полікозанолом, нами зареєстровані

кращі результати на систему протеолізу та істотніше зниження рівня ендотоксикозу у 3-й групі хворих, що отримувала дану схему терапії як доповнення до базисного лікування ($p < 0,05$) [433, 434].

Таким чином, ми рекомендуємо застосовувати хворим на НАСГ, ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ комбінацію препаратів антралю та полікозанолу, оскільки це дозволить вплинути на більшість патогенетичних ланок механізмів взаємообтяження даної поєднаної патології: усуває клінічні та біохімічні синдроми, знижує ступінь стеатозу печінки, жорсткості паренхіми печінки, знижує ступінь IP, оксидативного та нітрозитивного стресу, гіпер- та дисліпідемії, підсилює активність системи АОЗ, сприяє гальмуванню апоптозу та фіброзувальних реакцій у печінці внаслідок зниження вмісту в крові цитокератину-18, С-реактивного протеїну, відновлення пулу H_2S , а також знижує ступінь бронхообструктивного синдрому ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення результатів комплексного дослідження особливостей клінічного перебігу, морфофункціональних змін печінки та бронхолегеневого апарату, інтенсивності ендогенної інтоксикації, оксидативного та нітрозитивного стресу, розладів ліпідного та вуглеводного обміну у взаємозв'язку з показниками інтенсивності апоптозу та фіброзування печінки та їх регуляції гідрогену сульфідом при неалкогольному стеатогепатиті за коморбідності з ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням, що сприяло новому вирішенню актуального науково-практичного завдання внутрішньої медицини – підвищенню ефективності їх лікування за допомогою антралю та полікозанолу (фітостатину).

1. Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ожирінням та ХОЗЛ характеризується вищою частотою та інтенсивністю клінічних синдромів у порівнянні з хворими на НАСГ без ХОЗЛ: астено-вегетативного, абдомінального дискомфорту, портальної гіпертензії (спленомагалія), холестазу, вищим ступенем стеатозу печінки, а також вищою частотою біохімічних синдромів у порівнянні з хворими на НАСГ без ХОЗЛ: мезенхімального запалення, холестазу, печінковоклітинної недостатності та їх інтенсивністю ($p < 0,05$).
2. Патоморфологічно за коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ виявлено вищий відсоток гепатоцитів у стані стеатозу (у 1,9 раза більше від показника при НАСГ, $p < 0,05$), вищу частку гепатоцитів у стані жирового некрозу (у 1,6 раза, $p < 0,05$), онкозу (у 2,1 раза, $p < 0,05$), а також ліпофусцинозу (у 3,1 раза, $p < 0,05$). Коморбідне ХОЗЛ у хворих на НАСГ та ожиріння сприяло вищому ступеню активації компонентів сполучної тканини у паренхімі печінки у порівнянні з показниками при НАСГ із зростанням об'єму сполучної тканини (у 1,9 раза, $p < 0,05$), питомого об'єму колагенових волокон (у 1,4 раза, $p < 0,05$), оптичної густини забарвлення колагенових волокон (у 1,2 раза, $p < 0,05$). Для перебігу НАСГ із ожирінням характерне зростання оптичної густини

колагенових волокон в тканині легень (в 1,3 раза ($p<0,05$)).

3. Коморбідні НАСГ та ожиріння сприяли вищому ступеню активації фіброзу легень у хворих на ХОЗЛ: патоморфологічно - зростання питомого об'єму сполучної тканини в легенях у 1,2 раза ($p<0,05$), зростанню кількості ліпоцитів у легенях (у 29,6 раза, $p<0,05$) та їх діаметру (у 1,8 раза, $p<0,05$) у порівнянні з показником при ізольованому ХОЗЛ; клінічно – тяжчому перебігу легеневої недостатності обструктивного типу та зростанню легеневої недостатності рестриктивного типу ($p<0,05$).
4. Для хворих на НАСГ із супровідними ХОЗЛ та ожирінням у порівнянні з НАСГ без ХОЗЛ характерний вищий вміст у крові постпрандіальної глюкози (у 1,3 проти 1,2 раза), інсуліну (у 2,9 проти 2,4 раза), вищий ступінь інсулінорезистентності (НОМА IR) (у 2,9 проти 2,4 раза), які корелюють зі ступенем стеатозу печінки ($r=0,56-0,73$), індексом фіброзу ($r=0,52-0,65$), активністю цитолізу ($r=0,42-0,53$), холестазу ($r=0,34-0,47$) та мезенхімального запалення ($r=0,45-0,61$) і залежать від вмісту в крові лептину ($r=0,69-0,78$) та адипонектину ($r= - 0,56-0,69$) ($p<0,05$).
5. Наявність ХОЗЛ у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом та ожирінням є додатковим, потужним індукуючим фактором ліпідного дистрес-синдрому із вірогідно вищим (у порівнянні з НАСГ без патології легень) вмістом у крові ТГ (у 2,2 проти 1,9 раза), загального ХС (у 1,5 проти 1,4 раза), ХС ЛПНЩ (зростання у 1,2 раза проти 1,6 при НАСГ), вмісту ЛПВЩ (зростання у 1,6 раза проти зниження у 1,4 раза при НАСГ) ($p<0,05$), що супроводжуються гіперлептинемією (у 5,4 раза проти 4,7), дефіцитом адипонектину (у 2,4 раза проти 1,7), які корелюють зі ступенем стеатозу печінки ($r=0,75-0,79$), індексом фіброзу ($r=0,55-0,57$), активністю цитолізу ($r=0,37-0,55$), холестазу ($r=0,52-0,63$), мезенхімального запалення ($r=0,34-0,54$) та взаємопов'язані з гіперлептинемією ($r=0,67-0,72$), гіпоадипонектинемією ($r= - 0,53-0,57$).
6. За умов коморбідності НАСГ на тлі ожиріння та ХОЗЛ відбувається істотніша, ніж за ізольованого НАСГ, інтенсифікація процесів ПОЛ, що сприяє

прогресуванню активності патологічних процесів в печінці та легенях, і відображається накопиченням проміжних (ППЗ, ДК) та кінцевих (МА) метаболітів ВРОЛ ($p < 0,05$), які сприяють максимальній інтенсивності оксидативного стресу та нітрозитивного стресу (зростання вмісту NO ($p < 0,05$)) на тлі істотного дисбалансу системи АОЗ: підвищення активності каталази (в 1,7 раза ($p < 0,05$) проти 1,5 раза ($p < 0,05$) при НАСГ та 1,4 раза ($p < 0,05$) при ХОЗЛ), церулоплазмину (в 2,2 раза ($p < 0,05$) проти 1,6 раза ($p < 0,05$)) та дефіциту вмісту в еритроцитах глутатіону відновленого (в 1,6 раза ($p < 0,05$) проти 1,4 раза ($p < 0,05$)) у хворих з НАСГ та 1,3 раза ($p < 0,05$) із ХОЗЛ). Активація ОС та НС за умов коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння із ХОЗЛ сприяли істотному зростанню інтенсивності апоптозу гепатоцитів (вмісту в крові ЦК-18 у 7,0 раза проти 6,3 раза при НАСГ без ХОЗЛ ($p < 0,05$)), що підтверджується встановленими кореляційними взаємозв'язками маркерів ОС та ЦК-18 ($r = 0,52-0,54$; $p < 0,05$), нітрозитивним стресом ($r = 0,62-0,68$; $p < 0,05$), ГВ та NO ($r = -0,54$; $p < 0,05$), ЦП та індексом фіброзу ($r = 0,54$; $p < 0,05$).

7. Важливим патогенетично значимим чинником взаємообтяження НАСГ із ХОЗЛ є протеїназо-інгібіторний дисбаланс та системна ендогенна інтоксикація, які за інтенсивністю перевищують таку при ізольованому перебігу НАСГ та ХОЗЛ ($p < 0,05$) із максимальним зростанням інтенсивності лізису низько- та високомолекулярних білків, колагенолізу та підвищенням вмісту в крові маркерів ендотоксикозу (СМП 254 та СМП 280) у групі хворих на НАСГ та ХОЗЛ, які корелюють з цитолізом гепатоцитів ($r = 0,48-0,53$; $p < 0,05$), оксидативним стресом ($r = 0,65-0,76$; $p < 0,05$), інсулінорезистентністю ($r = 0,55-0,63$; $p < 0,05$), бронхообструктивним синдромом ($r = -0,48-0,54$; $p < 0,05$).
8. У хворих на НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ встановлено глибший дисбаланс обміну компонентів сполучної тканини за рахунок зростання синтезу колагену IV типу, вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу печінки, підвищення деградації фукоглікопротеїнів та новоутвореного колагену внаслідок активації колагенолізу у порівнянні з ізольованим перебігом НАСГ, що призводить до стимуляції як фіброзування

печінки, так і розвитку пневмосклерозу. Стадія фіброзу печінки при НАСГ та ХОЗЛ у сильній взаємозалежності корелює з дефіцитом вмісту в крові H₂S ($p < 0,05$). Зниження H₂S залежало від ступеня важкості ХОЗЛ, максимально виражене в групі хворих на НАСГ та ХОЗЛ 3 С, D (у 2,7 рази, $p < 0,05$).

9. Комплексне застосування антралю та полікозанолу при неалкогольному стеатогепатиті, ожирінні за коморбідності з ХОЗЛ є ефективною програмою патогенетичної терапії, яка усуває ознаки основних клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, знижує ступінь стеатозу печінки, жорсткості паренхіми печінки, знижує ступінь ІР, справляє гіполіпідемічну дію, знижує інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу, ендотоксикозу, протеолізу, підсилює активність системи АОЗ, сприяє гальмуванню апоптозу (зниження вмісту в крові цитокератину-18) та фіброзувальних реакцій у печінці внаслідок відновлення пулу H₂S, а також знижує ступінь бронхообструктивного синдрому ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. До плану обстеження пацієнтів із НАСГ, ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ, крім загальноприйнятих інструментальних та лабораторних методів дослідження, рекомендовано включити вміст у крові гідрогену сульфіді, глутатіону відновленого, середньомолекулярних пептидів, монооксиду нітрогену, цитокератину-18, колагену IV типу та параметрів системного протеолізу.

2. До плану обстеження пацієнтів із ХОЗЛ за коморбідності з НАСГ та ожирінням, крім загальноприйнятих інструментальних та лабораторних методів дослідження, рекомендовано включити розгорнуту ліпідограму, вміст у крові глюкози та інсуліну натще із обчисленням НОМА IR, вміст у крові гідрогену сульфіді, глутатіону відновленого, монооксиду нітрогену, середньомолекулярних пептидів, колагену IV типу та показників інтенсивності протеолізу, а також показників комп'ютерної спірограми, які свідчать про рестриктивні зміни (ЖЄЛ).

3. До базисного лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ рекомендоване додавання препаратів антралю (200 мг 3 рази на день) у комбінації з фітостатином (20 мг на добу) курсами по 60 днів при НАСГ із ХОЗЛ 2В – 2 рази на рік, при НАСГ із ХОЗЛ 3 С, Д – 3 рази на рік. Комплексна терапія сприятиме усуненню клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, зниженню ступеня гіперта дисліпідемії, ступеня IP, зниженню інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресу, ендотоксикозу, системного запалення, протеолізу, апоптозу гепатоцитів, ступеня стеатозу та індексу фіброзу печінки, зниженню ступеня пошкодження легень та ступеня бронхообструктивного синдрому.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. 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;23(47):8263-76. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263
2. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015;313(22):2263-73. doi: 10.1001/jama.2015.5370
3. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2020[cited 2021 Sep 07];5:16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7063528/pdf/tgh-05-2019.09.08.pdf> doi: 10.21037/tgh.2019.09.08
4. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-71. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
5. Rinella M, Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. *Hepatology.* 2016;64(1):19-22. doi: 10.1002/hep.28524
6. Землянщина ОВ, Дунаєва ІП, Савенков ВІ, Сінайко ВМ, Мальцева ЮВ, Кравчун НО. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, етіологія і патогенез, напрямки діагностики та терапії (огляд літератури та власні дані). *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018;14(7):684-93. doi: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148777
7. Степанов ЮМ, Філіппова, ОЮ. Еволюція уявлень про неалкогольну жирову хворобу печінки: від ризику до катастрофи. *Запорожский медицинский журнал.* 2020;2:267-74. doi: 10.14739/2310-1210.2020.2.200637
8. Єфіменко ТІ, Микитюк МР. Неалкогольна жирова хвороба печінки: час для змін. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2021;17(4):334-45. doi: 10.22141/2224-0721.17.4.2021.237350
9. Коваль ТВ, Чопей ІВ, Чубірко КШ, Гнепа ЯЮ. Новий погляд на стару проблему неалкогольної хвороби печінки, як патології, що пов'язана з змінами

мікробіоти. Україна. Здоров'я нації. 2021;1(1):118-22. doi: 10.24144/2077-6594.1.1.2021.227165

10. 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;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431

11. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851-64. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.052

12. Zhai M, Long J, Liu S, Liu C, Li L, Yang L, et al. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(1):279-300. doi: 10.18632/aging.104127

13. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):913-24. doi: 10.1002/hep.23784

14. Chalasani N, Szabo G, editors. *Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* [Internet]. Cham: Springer; 2016[cited 2021 Aug 17]. Chowdhury A, Younossi ZM. Global Epidemiology and Risk Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease, p. 21-40. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-20538-0_2

15. Liu Z, Jiang Y, Yuan H, Fang Q, Cai N, Suo C, et al. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: results from the global burden of disease study 2016 and implications for liver cancer prevention. *J Hepatol*. 2019;70(4):674–83. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.001

16. Dhamija E, Paul SB, Kedia S. Non-alcoholic fatty liver disease associated with hepatocellular carcinoma: An increasing concern. *Indian J Med Res*. 2019;149(1):9-17. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1456_17

17. Massoud O, Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):201-11. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.014

18. Cholankeril G, Patel R, Khurana S, Satapathy SK. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management. *World J Hepatol*. 2017;9(11):533-43. doi: 10.4254/wjh.v9.i11.533

19. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med* [Internet]. 2019[cited 2021 Sep 14];17(1):95. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6526616/pdf/12916_2019_Article_1321.pdf doi: 10.1186/s12916-019-1321-x
20. Yeh H, Chiang CC, Yen TH. Hepatocellular carcinoma in patients with renal dysfunction: Pathophysiology, prognosis, and treatment challenges. *World J Gastroenterol*. 2021;27(26):4104-42. doi: 10.3748/wjg.v27.i26.4104
21. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748-55. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.057
22. Alukal JJ, Thuluvath PJ. Reversal of NASH fibrosis with pharmacotherapy. *Hepatol Int*. 2019;13(5):534-45. doi: 10.1007/s12072-019-09970-3
23. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97 doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
24. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22-7. doi: 10.1097/TP.0000000000002484
25. Yang C, Huang X, Liu Z, Qin W, Wang C. Metabolism-associated molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Mol Oncol*. 2020;14(4):896-913. doi: 10.1002/1878-0261.12639
26. Визель АА, Визель ИЮ. Глобальная инициатива GOLD и национальные рекомендации по ведению больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ): место двойной бронходилатации. *Медицинский совет*. 2019;15:17-21.
27. Adeloye D, Agarwal D, Barnes PJ, Bonay M, van Boven JF, Bryant J, et al. Research priorities to address the global burden of chronic obstructive pulmonary disease

(COPD) in the next decade. *J Glob Health* [Internet]. 2021[cited 2021 Sep 12];11:15003. Available from: <https://jogh.org/documents/2021/jogh-11-15003.pdf> doi: 10.7189/jogh.11.15003

28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2020[cited 2021 Jul 23]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf

29. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.06.2013 № 555 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2013[цитовано 2021 Сер 14]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13#Text>

30. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* [Internet]. 2017[cited 2021 Sep 04];49(3):1600791. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/49/3/1600791.full> doi: 10.1183/13993003.00791-2016

31. Blanco I, Diego I, Bueno P, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by Geographic Information System maps. *Eur Respir J* [Internet]. 2019[cited 2021 Jul 18];54(1):1900610. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/54/1/1900610.full.pdf> doi: 10.1183/13993003.00610-2019

32. Будневский АВ, Овсянников ЕС, Мальцева ЮС, Полякова НВ, Шкатова ЯС. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома. *Наука молодых - Eruditio Juvenium*. 2020;8(2):164-71.

33. Варварина ГН, Макарова ЕВ, Пластинина СС, Милютин МЮ, Меньков НВ, Сальцев СГ. Обструктивные заболевания легких и нарушения углеводного

обмена: в фокусе - гипергликемия у госпитализированных больных. *Терапия*. 2019;5(6):143-50. doi: 10.18565/therapy.2019.6.143-150

34. Higham A, Singh D. Increased ACE2 Expression in Bronchial Epithelium of COPD Patients who are Overweight. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(9):1586-9. doi: 10.1002/oby.22907

35. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.06.2005 № 271 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2005[цитовано 2021 Сер 08]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0271282-05#Text>

36. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine [Internet]*. 2016[cited 2021 Jul 19];95(28):e4225. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956822/pdf/medi-95-e4225.pdf> doi: 10.1097/MD.00000000000004225

37. Величко ВІ, Колотвіна ЛІ, Гур'єв АМ, Колотвін АО. Ожиріння й неалкогольна жирова хвороба печінки з позиції кардіоваскулярного ризику в практиці сімейного лікаря. *Медицина транспорту України*. 2014;1:79-82.

38. Черелюк НІ. Співвідношення основних філотипів кишкової мікробіоти у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та ожиріння. *Сучасна гастроентерологія*. 2019;5:26-33. doi: 10.30978/MG-2019-5-26

39. Яринич ЮМ, Маценко ВІ, Сидорчук ЛП, Боднаршек ОІ. Маркери функціонування гепатоцитів у хворих на артеріальну гіпертензію, ожиріння та метаболічний синдром. *Буковинський медичний вісник*. 2016;20(1):188-92. doi: 10.24061/2413-0737.XX.1.77.2016.42

40. Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr [Internet]*. 2020[cited 2021 Sep 03];12:60. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7359287/pdf/13098_2020_Article_570.pdf doi: 10.1186/s13098-020-00570-y

41. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
42. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387(10026):1377-96. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X
43. Kim D, Chung GE, Kwak MS, Seo HB, Kang JH, Kim W, et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):132-8. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.024
44. Фадєєнко ГД, Кушнір ІЕ, Гріднев ОЄ, Чернова ВМ, Соломенцева ТА, Нікіфорова ЯВ, та ін. Нові патогенетичні механізми розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічного синдрому: фокус на мікро РНК. *Сучасна гастроентерологія.* 2019;2:9-15. doi: 10.30978/MG-2019-2-9
45. Ткач СМ, Чеверда ТЛ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2016;1:60-71. doi: 10.24026/1818-1384.1(53).2016.75839
46. Храмцова ІО, Дербак МА. Маркери імунного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки коморбідну із хронічним обструктивним захворюванням легень. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2021;6(4):119-23. doi: 10.26693/jmbs06.04.119
47. Дербак МА, Храмцова ІО, Коваль ВЮ, Лазур ЯВ, Жованик НВ. Клініко-лабораторні особливості неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Вісник проблем біології і медицини.* 2020;4:122-5. doi: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-122-125
48. Храмцова ІО, Дербак МА, Ганич ТМ, Свистак ВВ, Ганич ОТ. Частота уражень печінки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за

результатами неінвазивних методів дослідження. Вістник проблем біології і медицини. 2021;3:153-7. doi: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-153-157

49. Moon SW, Kim SY, Jung JY, Kang YA, Park MS, Kim YS, et al. Relationship between obstructive lung disease and non-alcoholic fatty liver disease in the Korean population: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2010. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2603-11. doi: 10.2147/COPD.S166902

50. Viglino D, Jullian-Desayes I, Minoves M, Aron-Wisnewsky J, Leroy V, Zarski JP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* [Internet]. 2017[cited 2021 Sep 07];49(6):1601923. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/6/1601923.full.pdf> doi: 10.1183/13993003.01923-2016

51. Davison BA, Harrison SA, Cotter G, Alkhouri N, Sanyal A, Edwards C, et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol*. 2020;73(6):1322-32. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.025

52. Longerich T, Schirmacher P. Determining the reliability of liver biopsies in NASH clinical studies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):653-4. doi: 10.1038/s41575-020-00363-8

53. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):362-73. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30383-8

54. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Методичних рекомендацій для лікарів загальної практики - сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14.01.2013 № 16 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2013[цитовано 2021 Сер 08]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0016282-13#Text>

55. Murphy B, Bhattacharya R, Mukherjee P. Hydrogen sulfide signaling in mitochondria and disease. *FASEB J*. 2019;33(12):13098-125. doi: 10.1096/fj.201901304R

56. Dilek N, Papapetropoulos A, Toliver-Kinsky T, Szabo C. Hydrogen sulfide: An endogenous regulator of the immune system. *Pharmacol Res* [Internet]. 2020[cited 2021 Sep 06];161:105119. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661820314274?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.phrs.2020.105119
57. Zaorska E, Tomasova L, Koszelewski D, Ostaszewski R, Ufnal M. Hydrogen Sulfide in Pharmacotherapy, Beyond the Hydrogen Sulfide-Donors. *Biomolecules* [Internet]. 2020[cited 2021 Jun 10];10(2):323. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072623/pdf/biomolecules-10-00323.pdf> doi: 10.3390/biom10020323
58. Матолінець НВ. Динаміка сироваткових рівнів метаболітів оксиду азоту та сульфідру водню як маркерів розвитку органної дисфункції в гострому періоді політравми. *Медицина неотложных состояний*. 2018;4:107-12.
59. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 [cited 2019 Aug 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374135/>
60. European Association for the Study of the Liver. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
61. Esler WP, Bence KK. Metabolic Targets in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(2):247-67. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.04.007
62. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361-73. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
63. Sberna AL, Bouillet B, Rouland A, Brindisi MC, Nguyen A, Mouillot T, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease:

evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2018;35(3):368-75. doi: 10.1111/dme.13565

64. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019

65. Weng G, Dunn W. Effect of alcohol consumption on nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019[cited 2021 Sep 12];4:70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789297/pdf/tgh-04-2019.09.02.pdf> doi:10.21037/tgh.2019.09.02

66. Åberg F, Färkkilä M, Männistö V. Interaction Between Alcohol Use and Metabolic Risk Factors for Liver Disease: A Critical Review of Epidemiological Studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020;44(2):384-403. doi: 10.1111/acer.14271

67. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06.11.2014 № 826. [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2014[цитовано 2021 Сер 10]. Доступно: https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014_11_06&an=19

68. Haga Y, Kanda T, Sasaki R, Nakamura M, Nakamoto S, Yokosuka O. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatic cirrhosis: Comparison with viral hepatitis-associated steatosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(46):12989-95. doi: 10.3748/wjg.v21.i46.12989

69. Журавльова ЛВ, Огнева ОВ, Журавльова АК. Основи діагностики, лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки. Київ: Медкнига; 2018. 92 с.

70. Castera L. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2015;35(3):291-303. doi: 10.1055/s-0035- 1562948

71. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K, Lopez R, Akras Z, Zein N, et al. Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis-Associated Cirrhosis in the United

States: An Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(4):581-7. doi: 10.1038/ajg.2017.5

72. Півторак КВ, Фєджага ІВ, Яковлева ОО. Діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки при профілактичному огляді. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017;3(2):25-8.

73. Schattenberg JM, Ekstedt M. Assessing the disease burden of non-alcoholic fatty liver disease in the real world - big data and big numbers. *BMC Med* [Internet]. 2019[cited 2021 Sep 13];17(1):123. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6610815/pdf/12916_2019_Article_1357.pdf doi: 10.1186/s12916-019-1357-y

74. Fan R, Wang J, Du J. Association between body mass index and fatty liver risk: A dose-response analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2018[cited 2021 Jul 29];8(1):15273. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-33419-6.pdf> doi: 10.1038/s41598-018-33419-6

75. Kim D, Kim WR. Nonobese fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(4):474-85. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.028

76. Wei JL, Leung JC, Loong TC, Wong GL, Yeung DK, Chan RS, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1306-14. doi: 10.1038/ajg.2015.235

77. 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;46(2):85-95. doi: 10.1111/apt.14112

78. Leung JCF, Loong TCW, Wei JL, Wong GLH, Chan AWH, Choi PCL, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients. *Hepatology* 2017;65(1):54-64. doi: 10.1002/hep.28697

79. Ioachimescu OC, Stoller JK. Assessing small airway disease in GLI versus NHANES III based spirometry using area under the expiratory flow-volume curve. *BMJ Open Respir Res* [Internet]. 2019[cited 2021 Jul 12];6(1):e000511. Available from:

<https://bmjopenrespres.bmj.com/content/bmjresp/6/1/e000511.full.pdf> doi:
10.1136/bmjresp-2019-000511

80. Smiley A, King D, Bidulescu A. The Association between Sleep Duration and Metabolic Syndrome: The NHANES 2013/2014. *Nutrients* [Internet]. 2019[cited 2021 Sep 02];11(11):2582. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893635/pdf/nutrients-11-02582.pdf> doi: 10.3390/nu11112582

81. Goyal A, Arora H, Arora S. Prevalence of fatty liver in metabolic syndrome. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(7):3246-50. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1108_19

82. Tsou P, Wu CJ. Serum Vitamin E Levels of Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Inverse Relationship with All-Cause Mortality in Non-Diabetic but Not in Pre-Diabetic or Diabetic Subjects. *J Clin Med* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 08];8(7):1057. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678235/pdf/jcm-08-01057.pdf> doi: 10.3390/jcm8071057

83. Subramani SK, Mahajan S, Chauhan P, Yadav D, Mishra M, Pakkirisamy U, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Gwalior region of Central India: A comparative study using NCEP ATP III, IDF and Harmonized criteria. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):816-21. doi: 10.1016/j.dsx.2018.12.003

84. Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2009;8(Suppl 1):S18-24.

85. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(2):234-8. doi: 10.1016/j.cgh.2008.11.005

86. Patton HM, Yates K, Unalp-Arida A, Behling CA, Huang TT, Rosenthal P, et al. Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(9):2093-102. doi: 10.1038/ajg.2010.152

87. Käräjämäki AJ, Bloigu R, Kauma H, Kesäniemi YA, Koivurova OP, Perkiömäki J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome:

Different long-term outcomes. *Metabolism*. 2017;66:55-63. doi: 10.1016/j.metabol.2016.06.009

88. Yang KC, Hung HF, Lu CW, Chang HH, Lee LT, Huang KC. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance. *Sci Rep* [Internet]. 2016[cited 2021 Jul 16];6:27034. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep27034.pdf> doi: 10.1038/srep27034

89. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107(4):1103-9. doi: 10.1016/0016-5085(94)90235-6

90. Lee C, Kim J, Jung Y. Potential Therapeutic Application of Estrogen in Gender Disparity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Cells* [Internet]. 2019[cited 2021 Sep 11];8(10):1259. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835656/pdf/cells-08-01259.pdf> doi: 10.3390/cells8101259

91. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, Guy CD, Smith AD, Diehl AM, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014;59(4):1406-14. doi: 10.1002/hep.26761

92. Klair JS, Yang JD, Abdelmalek MF, Guy CD, Gill RM, Yates K, et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64(1):85-91. doi: 10.1002/hep.28514

93. Venetsanaki V, Polyzos SA. Menopause and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review Focusing on Therapeutic Perspectives. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):546-55. doi: 10.2174/1570161116666180711121949

94. Romero FA, Jones CT, Xu Y, Fenaux M, Halcomb RL. The Race to Bash NASH: Emerging Targets and Drug Development in a Complex Liver Disease. *J Med Chem*. 2020;63(10):5031-73. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01701

95. Rich NE, Oji S, Mufti AR, Browning JD, Parikh ND, Odewole M, et al. Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):198-210. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.041

96. Patel P, Muller C, Paul S. Racial disparities in nonalcoholic fatty liver disease clinical trial enrollment: A systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol.* 2020;12(8):506-18. doi: 10.4254/wjh.v12.i8.506
97. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine.* 2012;91(6):319-27. doi: 10.1097/MD.0b013e3182779d49
98. Singh S, Kuftinec GN, Sarkar S. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in South Asians: A Review of the Literature. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(1):76-81. doi: 10.14218/JCTH.2016.00045
99. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2014;6(5):274-83. doi: 10.4254/wjh.v6.i5.274
100. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1611-25. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043
101. Singh D. Pharmacological treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2021;26(7):643-51. doi: 10.1111/resp.14046
102. Menezes AM, Muiño A, López-Varela MV, Valdivia G, Lisboa C, Jardim JR, et al. A population-based cohort study on chronic obstructive pulmonary disease in Latin America: methods and preliminary results. The PLATINO Study Phase II. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(1):10-7. doi: 10.1016/j.arbres.2013.07.014
103. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007;370(9589):741-50. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4
104. Viglino D, Plazanet A, Bailly S, Benmerad M, Jullian-Desayes I, Tamisier R, et al. Impact of Non-alcoholic Fatty Liver Disease on long-term cardiovascular events and death in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Sci Rep [Internet].* 2018[cited 2021 Aug 22];8(1):16559. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224555/pdf/41598_2018_Article_34988.pdf doi: 10.1038/s41598-018-34988-2

105. Mapel DW, Marton JP. Prevalence of renal and hepatobiliary disease, laboratory abnormalities, and potentially toxic medication exposures among persons with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:127-34. doi: 10.2147/COPD.S40123

106. Viglino D, Martin M, Almeras N, Després JP, Coxson HO, Pépin JL, et al. Low Liver Density Is Linked to Cardiovascular Comorbidity in COPD: An ECLIPSE Cohort Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:3053-61. doi: 10.2147/COPD.S233834

107. Qin L, Zhang W, Yang Z, Niu Y, Li X, Lu S, et al. Impaired lung function is associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in middle-aged and elderly Chinese. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):18. doi: 10.1186/s12902-017-0168-4

108. Minakata Y, Ueda H, Akamatsu K, Kanda M, Yanagisawa S, Ichikawa T, et al. High COPD prevalence in patients with liver disease. *Intern Med.* 2010;49(24):2687-91. doi: 10.2169/internalmedicine.49.3948

109. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Гринюк ОЄ. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування. Чернівці; 2018. 188 с.

110. Reddy DS, Bharath R, Rajalakshmi P. Classification of Nonalcoholic Fatty Liver Texture Using Convolution Neural Networks. In: *Proceedings of 2018 IEEE 20th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services (Healthcom); 2018 Sep 17-20; Ostrava. Ostrava; 2018, p. 1-5.* doi: 10.1109/HealthCom.2018.8531193

111. Buzás GM. Helicobacter pylori and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2020;66(3):267-79. doi: 10.23736/S1121-421X.20.02671-9

112. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* 2017;49(2):197-211. doi: 10.1080/03602532.2017.1293683

113. Маршалко ДВ, Пчелин ІЮ, Шишкин АН. Неалкогольная жировая болезнь печени: коморбидность, клиническое значение и методы диагностики фиброза печени. *Juvenis scientia.* 2018;2:14-7.

114. Степанов ЮМ, Філіпова ОЮ. Морфологічні основи оцінки стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. Гастроентерологія. 2017;3:196-204.
115. Matteoni C, Younossi Z, Gramlich T, Voparai N, Liu Y, Mccullough A. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70506-8
116. Brunt E, Janney C, Di Bisceglie A, Neuschwander-Tetri B, Bacon B. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-74. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x
117. Brunt E, Kleiner D, Wilson L, Belt P, Neuschwander-Tetri B. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-20. doi: 10.1002/hep.24127
118. Brunt E, Neuschwander-Tetri B, Oliver D, Wehmeier K, Bacon B. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2004;35(9):1070-82. doi: 10.1016/j.humpath.2004.04.017
119. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21. doi: 10.1002/hep.20701
120. Canet MJ, Hardwick RN, Lake AD, Dzierlenga AL, Clarke JD, Cherrington NJ. Modeling human nonalcoholic steatohepatitis-associated changes in drug transporter expression using experimental rodent models. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(4):586-95. doi: 10.1124/dmd.113.055996
121. Nascimbeni F, Bedossa P, Fedchuk L, Pais R, Charlotte F, Lebray P, et al. Clinical validation of the FLIP algorithm and the SAF score in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2020;72(5):828-38. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.008
122. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56(5):1751-9. doi: 10.1002/hep.25889

123. Kleiner DE, Makhlouf HR. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):293-312. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.011
124. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221-31. doi: 10.1056/NEJMra011775
125. Півторак КВ. Антропометричне дослідження хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Запорожський медичинський журнал.* 2017;19(5):623-8. doi: 10.14739/2310-1210.2017.5.110169
126. Свінцицький АС, Соловійова ГА, Динник НВ, Богомаз ВМ, Бака ОМ. Застосування неінвазивних методів верифікації стеатозу та фіброзу печінки для вдосконалення діагностичного алгоритму у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки. *Львівський клінічний вісник.* 2016;1:58-64. doi: 10.25040/lkv2016.01.058
127. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999;30(6):1356-62. doi: 10.1002/hep.510300604
128. Rath MM, Panigrahi MK, Pattnaik K, Bhuyan P, Kar SK, Misra B, et al. Histological Evaluation of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Its Correlation with Different Noninvasive Scoring Systems with Special Reference to Fibrosis: A Single Center Experience. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;6(4):291-6. doi: 10.1016/j.jceh.2016.08.006
129. Alkhouri N, McCullough AJ. Noninvasive Diagnosis of NASH and Liver Fibrosis Within the Spectrum of NAFLD. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2012;8(10):661-8.
130. Chen YY, Yeh MM. Non-alcoholic fatty liver disease: A review with clinical and pathological correlation. *J Formos Med Assoc.* 2021;120(1 Pt 1):68-77. doi: 10.1016/j.jfma.2020.07.006
131. Козлов ОП. Клінічна характеристика хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з кардіоваскулярною патологією. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2016;16(2):108-12.

132. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Ляхович ОД, Косар ЛЮ. Особливості перебігу неалкогольного стеатозу печінки та стеатогепатиту залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(5):238-43. doi: 10.26693/jmbs04.05.238
133. Хухліна ОС, Кузьмінська ОБ, Воєвідка ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Кропива ВВ. Клінічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ішемічною хворобою серця. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(1):149-54. doi: 10.26693/jmbs04.01.149
134. Анохіна АА. Неалкогольна жирова хвороба печінки як мультисистемне метаболічне захворювання: особливості профілактики та лікування. Практикуючий лікар. 2018;7(3):35-40.
135. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. Gastroenterol Hepatol. 2018;41(5):328-49. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.003
136. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. World J Gastroenterol. 2014;20(28):9330-7. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9330
137. Paul J. Recent advances in non-invasive diagnosis and medical management of non-alcoholic fatty liver disease in adult. Egypt Liver J [Internet]. 2020[cited 2021 Sep 09];10:37. Available from: <https://eglj.springeropen.com/track/pdf/10.1186/s43066-020-00043-x.pdf> doi: 10.1186/s43066-020-00043-x
138. Marchesini G, Marzocchi R. Metabolic syndrome and NASH. Clin Liver Dis. 2007;11(1):105-17. doi: 10.1016/j.cld.2007.02.013
139. Marchesini G, Avagnina S, Barantani EG, Ciccarone AM, Corica F, Dall'Aglio E, et al. Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. J Endocrinol Invest. 2005;28(4):333-9. doi: 10.1007/BF03347199

140. Thamer C, Tschritter O, Haap M, Shirkavand F, Machann J, Fritsche A, et al. Elevated serum GGT concentrations predict reduced insulin sensitivity and increased intrahepatic lipids. *Horm Metab Res*. 2005;37(4):246-51. doi: 10.1055/s-2005-861411

141. Fujii H, Doi H, Ko T, Fukuma T, Kadono T, Asaeda K, et al. Frequently abnormal serum gamma-glutamyl transferase activity is associated with future development of fatty liver: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 15];20(1):217. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350574/pdf/12876_2020_Article_1369.pdf doi: 10.1186/s12876-020-01369-x

142. Feng G, Feng L, Zhao Y. Association between ratio of γ -glutamyl transpeptidase to high-density lipoprotein cholesterol and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020[cited 2021 Jul 27];8(10):634. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290624/pdf/atm-08-10-634.pdf> doi:10.21037/atm-19-4516

143. Антонів АА. Особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу печінки за коморбідності з хронічною хворобою нирок і-ііі стадії. *Клінічна та експериментальна патологія* 2021;20(1):3-9. doi: 10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.1

144. Яринич ЮМ. Особливості клінічно-біохімічних показників у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Буковинський медичний вісник*. 2018;22(2):138-43. doi: 10.24061/2413-0737. XXII.2.86.2018.46

145. Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudenheim JL, Farinaro E, Russell M, et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology*. 2004;39(3):754-63. doi: 10.1002/hep.20149

146. Хухліна ОС, Ляхович ОД, Коваленко СВ, Дудка ІВ, Дудка ТВ, Мандрик ОЄ. Показники пошкодження та функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням та остеоартрозом на фоні застосування метадоксину та гуарової смоли. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019;18(3):83-9. doi: 10.24061/1727-4338.XVIII.3.69.2019.14

147. Targher G, Bertolini L, Scala L, Poli F, Zenari L, Falezza G. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese individuals. *Clin Endocrinol.* 2004;61(6):700-3. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02151.x

148. Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, Yano H, Tsuchishima M, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):1931-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01322.x

149. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Franchini M, Zoppini G, Muggeo M, Day CP. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(6):1394-9. doi: 10.1038/oby.2008.64

150. Хухліна ОС, Антонів АА, Воевідка ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Гайдичук ВС, Андрусак ВС. Інтенсивність механізмів взаємообтяження неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок на тлі ожиріння. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2019;4(2):187-94. doi: 10.26693/jmbs04.02.187

151. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Гайдичук ВС, Андрусак ОВ. Ступінь розвитку та роль ендотеліальної дисфункції у виникненні та прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок у пацієнтів з ожирінням. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2019;7(2):109-15. doi: 10.21272/eumj.2

152. Просоленко КО. Динаміка вмісту адипонектину, прозапальних цитокінів та деяких метаболічних показників у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою при використанні комбінованої терапії. *Сучасна гастроентерологія.* 2016;2:21-8.

153. Жук ТВ, Яворская СД, Востриков ВВ. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(4):16-22. doi: 10.14341/OMET2017416-22

154. Ханюков ОО. Динаміка рівнів С-реактивного білка та інтерлейкінів плазми крові на тлі комплексного медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом і цукровим діабетом. *Медичні перспективи.* 2012;17(3):36-42.

155. Kumar R, Porwal YC, Dev N, Kumar P, Chakravarthy S, Kumawat A. Association of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Asian Indians: A cross-sectional study. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(1):390-4. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_887_19
156. Масленников РВ, Евсютина ЮВ. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(4):84-90. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-4-84-90
157. Ахмедов ВА, Гаус ОВ. Роль кишечной микробиоты в формировании неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):143-8. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000051
158. Albhaisi SAM, Bajaj JS. The Influence of the Microbiome on NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(1):15-8. doi: 10.1002/cld.1010
159. Schwimmer JB, Johnson JS, Angeles JE, Behling C, Belt PH, Borecki I, et al. Microbiome Signatures Associated With Steatohepatitis and Moderate to Severe Fibrosis in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1109-22. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.028
160. Panasevich MR, Pepler WT, Oerther DB, Wright DC, Rector RS. Microbiome and NAFLD: potential influence of aerobic fitness and lifestyle modification. *Physiol Genomics*. 2017;49(8):385-99. doi: 10.1152/physiolgenomics.00012.2017
161. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fung SK, Fischer SE, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;58(1):120-7. doi: 10.1002/hep.26319
162. Жирков ИИ, Гордиенко АВ, Сердюков ДЮ, Дорохов ГЮ, Фомичев АВ. Стратегия диагностики неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2019;3:195-200.
163. Tian G, Kong D, Jiang T, Li L. Complications After Percutaneous Ultrasound-Guided Liver Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis of a Population of More Than 12,000 Patients From 51 Cohort Studies. *J Ultrasound Med*. 2020;39(7):1355-65. doi: 10.1002/jum.15229

164. Drescher HK, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Current Status in Testing for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Cells* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 14];8(8):845. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6721710/pdf/cells-08-00845.pdf> doi:10.3390/cells8080845
165. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1264-81. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036
166. Chang JW, Lee HW, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Hepatic Steatosis Index in the Detection of Fatty Liver in Patients with Chronic Hepatitis B Receiving Antiviral Therapy. *Gut Liver*. 2021;15(1):117-27. doi: 10.5009/gnl19301
167. Huang X, Xu M, Chen Y, Peng K, Huang Y, Wang P, et al. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015[cited 2021 Jul 17];94(40):e1682. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616754/pdf/medi-94-e1682.pdf> doi: 10.1097/MD.0000000000001682
168. Hamzeh B, Pasdar Y, Mirzaei N, Faramani RS, Najafi F, Shakiba E, et al. Visceral adiposity index and atherogenic index of plasma as useful predictors of risk of cardiovascular diseases: evidence from a cohort study in Iran. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2021[cited 2021 Aug 14];20(1):82. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12944-021-01505-w.pdf> doi: 10.1186/s12944-021-01505-w
169. Hong S, Han K, Park CY. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. *BMC Med* [Internet]. 2020[cited 2021 Sep 05];18(1):361. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-020-01824-2.pdf> doi: 10.1186/s12916-020-01824-2
170. Bril F, McPhaul MJ, Caulfield MP, Castille JM, Poynard T, Soldevila-Pico C, et al. Performance of the SteatoTest, ActiTest, NashTest and FibroTest in a multiethnic

cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med*. 2019;67(2):303-11. doi: 10.1136/jim-2018-000864

171. Poynard T, Lassailly G, Diaz E, Clement K, Caiazzo R, Tordjman J, et al. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data. *PLoS One* [Internet]. 2012[cited 2021 Jul 15];7(3):e30325. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303768/pdf/pone.0030325.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0030325

172. Netanel C, Goitein D, Rubin M, Kleinbaum Y, Katsheginsky S, Hermon H, et al. The impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease as measured using non-invasive tests. *Am J Surg*. 2021;222(1):214-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.11.045

173. Кролевец ТС, Ливзан МА. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;7:43-51.

174. Ливзан МА, Ахмедов ВА, Кролевец ТС, Гаус ОВ, Черкащенко НА. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2016;12:62-8. doi: 10.17116/terarkh2016881262-68

175. Михайловська НС, Мінняйленко ЛЄ, Сергєєва ЛН, Олійник ТВ. Маркери ранньої діагностики стеатозу печінки у хворих на ішемічну хворобу серця. *Буковинський медичний вісник*. 2018;22(2):47-54. doi: 10.24061/2413-0737.XXII.2.86.2018.32

176. Андреев ДН, Маев ИВ, Дичева ДТ, Кузнецова ЕИ. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор Европейских рекомендаций 2016 года. *Consilium medicum*. 2017;19(8):8-13. doi: 10.26442/2075-1753_19.8.8-13

177. Селиверстов ПВ, Джадхав СН, Цурцумия ДБ, Ситкин СИ, Радченко ВГ. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности диагностики. *Русский Медицинский Журнал. Гастроэнтерология*. 2019;27(5):36-40.

178. Lăpădat AM, Jianu IR, Ungureanu BS, Florescu LM, Gheonea DI, Sovaila S, et al. Non-invasive imaging techniques in assessing non-alcoholic fatty liver disease: a

current status of available methods. *J Med Life*. 2017;10(1):19-26. doi: 10.25122/jml-2017-0019

179. Pirmoazen AM, Khurana A, El Kaffas A, Kamaya A. Quantitative ultrasound approaches for diagnosis and monitoring hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Theranostics*. 2020;10(9):4277-89. doi: 10.7150/thno.40249

180. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2009;51(6):1061-7. doi: 10.1016/j.jhep.2009.09.001

181. Wang J-H, Hung C-H, Kuo F-Y, Eng H-L, Chen C-H, Lee C-M, et al. Ultrasonographic quantification of hepatic-renal echogenicity difference in hepatic steatosis diagnosis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(10):2993-3000. doi: 10.1007/s10620-013-2769-8

182. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(4):909-14. doi: 10.2214/AJR.07.4016

183. Chauhan A, Sultan LR, Furth EE, Jones LP, Khungar V, Sehgal CM. Diagnostic accuracy of hepatorenal index in the detection and grading of hepatic steatosis. *J Clin Ultrasound*. 2016;44(9):580-6. doi: 10.1002/jcu.22382

184. Borges VF de AE, Diniz ALD, Cotrim HP, Rocha HLOG, Andrade NB. Sonographic hepatorenal ratio: a noninvasive method to diagnose nonalcoholic steatosis. *J Clin Ultrasound*. 2013;41(1):18-25. doi: 10.1002/jcu.21994

185. Xia M-F, Yan H-M, He W-Y, Li X-M, Li C-L, Yao X-Z, et al. Standardized ultrasound hepatic/renal ratio and hepatic attenuation rate to quantify liver fat content: an improvement method. *Obesity*. 2012;20(2):444-52. doi: 10.1038/oby.2011.302

186. AlShaalan R, Aljiffry M, Al-Busafi S, Metrakos P, Hassanain M. Nonalcoholic fatty liver disease: Noninvasive methods of diagnosing hepatic steatosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2015;21:64-70. doi: 10.4103/1319-3767.153812

187. Mancini M, Prinster A, Annuzzi G, Liuzzi R, Giacco R, Medagli C, et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1) H magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism*. 2009;58(12):1724-30. doi: 10.1016/j.metabol.2009.05.032

188. Petzold G, Lasser J, Rühl J, Bremer SCB, Knoop RF, Ellenrieder V, et al. Diagnostic accuracy of B-Mode ultrasound and Hepatorenal Index for graduation of hepatic steatosis in patients with chronic liver disease. PLoS One [Internet]. 2020[cited 2021 Sep 04];15(5):e0231044. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194436/pdf/pone.0231044.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0231044
189. Фейса СВ, Рудакова СО. Використання інструментальних методів для діагностики метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Грааль науки. 2021;10:512-4. doi: 10.36074/grail-of-science.19.11.2021.099
190. Naganawa S, Enooku K, Tateishi R, Akai H, Yasaka K, Shibahara J, et al. Imaging prediction of nonalcoholic steatohepatitis using computed tomography texture analysis. Eur Radiol. 2018;28(7):3050-8. doi: 10.1007/s00330-017-5270-5
191. Halligan S, Menu Y, Mallett S. Why did European Radiology reject my radiomic biomarker paper? How to correctly evaluate imaging biomarkers in a clinical setting. Eur Radiol. 2021;31(12):9361-8. doi: 10.1007/s00330-021-07971-1
192. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. Cells [Internet]. 2020[cited 2021 Sep 07];9(4):1005. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226476/pdf/cells-09-01005.pdf> doi: 10.3390/cells9041005
193. Grąt K, Grąt M, Rowiński O. Usefulness of Different Imaging Modalities in Evaluation of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Biomedicines [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 23];8(9):298. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556032/pdf/biomedicines-08-00298.pdf> doi: 10.3390/biomedicines8090298
194. Sarkar S, Matsukuma KE, Spencer B, Chen S, Olson KA, Badawi RD, et al. Dynamic Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging Correlate of Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(11):2441-3. doi: 10.1016/j.cgh.2020.10.029

195. Marshall RH, Eissa M, Bluth EI, Gulotta PM, Davis NK. Hepatorenal index as an accurate, simple, and effective tool in screening for steatosis. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(5):997-1002. doi: 10.2214/ajr.11.6677
196. Im WH, Song JS, Jang W. Correction to: Noninvasive staging of liver fibrosis: review of current quantitative CT and MRI-based techniques. *Abdom Radiol (NY)* [Internet]. 2021[cited 2021 Dec 22]. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00261-021-03252-z.pdf> doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03252-z>
197. Zhang X, Gao X, Liu BJ, Ma K, Yan W, Liling L, et al. Effective staging of fibrosis by the selected texture features of liver: Which one is better, CT or MR imaging? *Comput Med Imaging Graph.* 2015;46(Pt 2):227-36. doi: 10.1016/j.compmedimag.2015.09.003
198. Lubner MG, Graffy PM, Said A, Watson R, Zea R, Malecki KM, et al. Utility of Multiparametric CT for Identification of High-Risk NAFLD. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;216(3):659-68. doi: 10.2214/ajr.20.22842
199. Cannella R, Borhani AA, Tublin M, Behari J, Furlan A. Diagnostic value of MR-based texture analysis for the assessment of hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Abdom Radiol (NY).* 2019;44(5):1816-24. doi: 10.1007/s00261-019-01931-6
200. Costa-Silva L, Ferolla SM, Lima AS, Vidigal PVT, Ferrari TCA. MR elastography is effective for the non-invasive evaluation of fibrosis and necroinflammatory activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Radiol.* 2018;98:82-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.11.003
201. Liang Y, Li D. Magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a pooled analysis of the diagnostic accuracy. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2020[cited 2021 Jul 28];20(1):89. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7137512/pdf/12876_2020_Article_1234.pdf doi: 10.1186/s12876-020-01234-x
202. McDonald N, Eddowes PJ, Hodson J, Semple SIK, Davies NP, Kelly CJ, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for quantitation of liver disease: a two-centre

cross-sectional observational study. *Sci Rep* [Internet]. 2018[cited 2021 Aug 13];8(1):9189. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6003924/pdf/41598_2018_Article_27560.pdf doi: 10.1038/s41598-018-27560-5

203. Tonev D, Shumbayawonda E, Tetlow LA, Herdman L, French M, Rymell S, et al. RADICAL1. The Effect of Multi-Parametric Magnetic Resonance Imaging in Standard of Care for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Protocol for a Randomized Control Trial. *JMIR Res Protoc* [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 05];9(10):e19189. Available from: <https://scholarlypublications.universiteitleiden.nl/access/item%3A3182351/view> doi: 10.2196/19189

204. Imajo K, Tetlow L, Dennis A, Shumbayawonda E, Mouchti S, Kendall TJ, et al. Quantitative multiparametric magnetic resonance imaging can aid non-alcoholic steatohepatitis diagnosis in a Japanese cohort. *World J Gastroenterol*. 2021;27(7):609-23. doi: 10.3748/wjg.v27.i7.609

205. Wildman-Tobriner B, Middleton MM, Moylan CA, Rossi S, Flores O, Chang ZA, et al. Association Between Magnetic Resonance Imaging-Proton Density Fat Fraction and Liver Histology Features in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease or Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1428-35. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.018

206. Middleton MS, Van Natta ML, Heba ER, Alazraki A, Trout AT, Masand P, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2018;67(3):858-72. doi: 10.1002/hep.29596

207. Ajmera V, Park CC, Caussy C, Singh S, Hernandez C, Bettencourt R, et al. Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Associates With Progression of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;155(2):307-10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.014

208. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303-29. doi: 10.7150/thno.18650

209. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. Principles of ultrasound elastography. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(4):773-85. doi: 10.1007/s00261-018-1475-6
210. Tsai E, Lee TP. Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Noninvasive Biomarkers and Transient Elastography. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):73-92. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.004
211. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2015[cited 2021 Jul 17];1(1):CD010542. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081746/pdf/CD010542.pdf> doi: 10.1002/14651858.CD010542.pub2
212. Laroia ST, Srinivasan SV, Yadav K, Rastogi A, Kumar S, Kumar G, et al. Performance of shear wave elastography: A single centre pilot study of mixed etiology liver disease patients with normal BMI. *Australas J Ultrasound Med*. 2021;24(3):120-36. doi: 10.1002/ajum.12244
213. Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantisani V, Schiavone C. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage. *Ultraschall Med*. 2016;37(1):1-5. doi: 10.1055/s-0035-1567037
214. Диомидова ВН, Тарасова ЛВ, Трухан ДИ, Цыганова ЮВ, Виноградова ВС. Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни печени. *Практическая медицина*. 2018;1:81-5.
215. Степанов ЮМ, Завгородня НЮ, Завгородня ОЮ, Коненко ІС, Ягмур ВБ, Дементій НП, та ін. Неінвазивна діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей: роль зсувнохвильової еластографії та стеатометрії. *Здоров'я дитини*. 2020;15(6):409-19. doi: 10.22141/2224-0551.15.6.2020.215526
216. Su Y, Ma Y, Rao W, Yang G, Wang S, et al. Association between body mass index and diabetes in northeastern China: based on dose-response analyses using restricted cubic spline functions. *Asia Pacific Journal of Public Health*. 2016;28(6):486-97. doi: 10.1177/1010539516656436

217. Velarde-Ruiz Velasco JA, García-Jiménez ES, García-Zermeño KR, Morel-Cerda EC, Aldana-Ledesma JM, Castro-Narro GE, et al. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease: Its impact beyond the liver. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(4):472-81. doi: 10.1016/j.rgm.2019.05.004

218. Hong KS, Kim MC, Ahn JH. Sarcopenia Is an Independent Risk Factor for NAFLD in COPD: A Nationwide Survey (KNHANES 2008-2011). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1005-14. doi: 10.2147/COPD.S249534

219. Yong SH, Leem AY, Kim YS, Park MS, Chang J, Kim SU, et al. Hepatic Fibrosis Assessed Using Fibrosis-4 Index Is Predictive of All-Cause Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:831-39. doi: 10.2147/COPD.S242863

220. Song JU, Jang Y, Lim SY, Ryu S, Song WJ, Byrne CD, et al. Decreased lung function is associated with risk of developing non-alcoholic fatty liver disease: A longitudinal cohort study. *PLoS One [Internet].* 2019[cited 2021 Aug 06];14(1):e0208736. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6343945/pdf/pone.0208736.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0208736

221. Kwak MS, Kim E, Jang EJ, Lee CH. The association of non-alcoholic fatty liver disease with lung function: A survey design analysis using propensity score. *Respirology.* 2018;23(1):82-8. doi: 10.1111/resp.13127

222. Mantovani A, Lonardo A, Vinco G, Zoppini G, Lippi G, Bonora E, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and decreased lung function in adults: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2019;45(6):536-44. doi: 10.1016/j.diabet.2019.04.008

223. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2005;25(4):226-32. doi: 10.1097/00008483-200507000-00010

224. Park HJ, Leem AY, Lee SH, Song JH, Park MS, Kim YS, et al. Comorbidities in obstructive lung disease in Korea: data from the fourth and fifth Korean National Health

and Nutrition Examination Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1571-82. doi: 10.2147/COPD.S85767

225. Jo YS, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee SM, Yim JJ, et al. The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a cross-sectional study using data from KNHANES 2010-2012. *Respir Med*. 2015;109(1):96-104. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.015

226. Пивторак ЕВ, Яковлева ОА, Пивторак НА, Феджага ИВ, Дорошенко ИА. Метаболические особенности жировой ткани и клиническое значение адипокинов у больных неалкогольной жировой болезнью печени (обзор). *Georgian Medical News*. 2021;(316-317):135-41.

227. Півторак КВ, Шевчук НА, Півторак НА. Корекція інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Буковинський медичний вісник*. 2019;23(3):87-95. doi: 10.24061/2413-0737.XXIII.3.91.2019.66

228. Чернецька НВ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Диференційоване застосування аторвастатину в лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з цукровим діабетом типу 2. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020;19(1):119-26. doi: 10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.18

229. Suzuki A, Diehl AM. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Annu Rev Med*. 2017;68:85-98. doi: 10.1146/annurev-med-051215-031109

230. Pei K, Gui T, Kan D, Feng H, Jin Y, Yang Y, et al. An Overview of Lipid Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed Res Int [Internet]*. 2020[cited 2021 Sep 21];2020:4020249. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383338/pdf/BMRI2020-4020249.pdf> doi: 10.1155/2020/4020249

231. Філіппова ОЮ. Клінічна характеристика хворих на стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від індексу маси тіла. *Медичні перспективи*. 2016;21(1):70-9. doi: 10.26641/2307-0404.2016.1.63478

232. Косюра СД, Павловская ЕВ, Стародубова АВ, Строкова ТВ, Красилова АА, Поленова НВ. Поражение поджелудочной железы при ожирении. Лечебное дело. 2016;3:100-4.

233. Губергриц НБ, Беляева НВ, Можина ТЛ, Моногарова НЕ, Бородий КН, Юрьева АВ. Стеатоз поджелудочной железы: гигантский шаг вперед или признание своего невежества. Вестник клуба панкреатологов. 2020;4(49):21-40.

234. Karim G, Jornayvaz F. Pathophysiology of NASH in endocrine diseases. *Endocr Connect* [Internet]. 2021[cited 2021 Jul 21];10(2):R52-R65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7983516/pdf/EC-20-0490.pdf> doi: 10.1530/EC-20-0490

235. Lonardo A, Mantovani A, Lugari, Targher G. NAFLD in some common endocrine diseases: prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019[cited 2021 Sep 16];20(11):2841. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600657/pdf/ijms-20-02841.pdf> doi: 10.3390/ijms20112841

236. Ткач СМ, Чеверда ТЛ. Неалкогольний стеатогепатит у хворих з ендокринною патологією. Огляд літератури. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2021;2:82-93. doi: 10.30978/CEES-2021-2-82

237. He S, Yang J, Li X, Gu H, Su Q, Qin L. Visceral adiposity index is associated with lung function impairment: a population-based study. *Respir Res* [Internet]. 2021[cited 2021 Oct 07];22(1):2. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789783/pdf/12931_2020_Article_1599.pdf doi: 10.1186/s12931-020-01599-3

238. Watanabe M, Caruso D, Tuccinardi D, Risi R, Zerunian M, Polici M, et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. *Metabolism* [Internet]. 2020[cited 2021 Sep 10];111:154319. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7377788/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.metabol.2020.154319

239. Дронь ЛА, Купновицька ІГ. Поліпшення ендотеліальної функції та функції зовнішнього дихання у пацієнтів з коморбідністю (артеріальна гіпертензія та

хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня) шляхом застосування донатора азоту оксиду - L-аргініну. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2018;4:66-72. doi: 10.30978/ТВ2018-4-66

240. Капустник ВА, Архіпкіна ОЛ. Клінічні аспекти рівню ендотеліну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі гіпертонічної хвороби. Вісник проблем біології і медицини. 2018;2(1):125-9. doi: 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-125-129

241. Григорьева НЮ, Майорова МВ, Королева МЕ, Самолюк МО. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2019;91(1):43-7. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000027

242. Колесникова ОМ. Хроническое обструктивное заболевание легких и его сочетание с ишемической болезнью сердца: механизмы прогрессирования и медико-социальная значимость коморбидности. Sciences of Europe. 2017;18:39-47.

243. Elliot JG, Donovan GM, Wang KCW, Green FHY, James AL, Noble PB. Fatty airways: implications for obstructive disease. Eur Respir J [Internet]. 2019[cited 2021 Oct 22];54(6):1900857. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/54/6/1900857.full.pdf> doi: 10.1183/13993003.00857-2019

244. Mokari-Yamchi A, Jabbari M, Sharifi A, Barati M, Kheirouri S. Low FEV1 Is Associated With Increased Risk Of Cachexia In COPD Patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:2433-40. doi: 10.2147/COPD.S221466

245. Scoditti E, Massaro M, Garbarino S, Toraldo DM. Role of Diet in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevention and Treatment. Nutrients [Internet]. 2019[cited 2021 Sep 23];11(6):1357. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627281/pdf/nutrients-11-01357.pdf> doi: 10.3390/nu11061357

246. Ждан ВМ, Хайменова ГС, Бабаніна МЮ, Волченко ГВ, Ткаченко МВ. Особливості показників ліпідного профілю крові у пацієнтів з хронічним

обструктивним захворюванням легень. Вісник проблем біології і медицини. 2018;1(4):73-5.

247. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2020[cited 2021 Jul 24];29(158):200199. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7651840/pdf/ERR-0199-2020.pdf> doi: 10.1183/16000617.0199-2020

248. Choe EK, Kang HY, Lee Y, Choi SH, Kim HJ, Kim JS. The longitudinal association between changes in lung function and changes in abdominal visceral obesity in Korean non-smokers. *PLoS One* [Internet]. 2018[cited 2021 Sep 07];13(2):e0193516. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5825142/pdf/pone.0193516.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0193516

249. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, Fortier I, Cai Y, De Matteis S, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 19];54(1):1802140. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/54/1/1802140.full.pdf> doi: 10.1183/13993003.02140-2018

250. Fuller-Thomson E, Howden K, Fuller-Thomson LR, Agbeyaka S. A Strong Graded Relationship between Level of Obesity and COPD: Findings from a National Population-Based Study of Lifelong Nonsmokers. *J Obes* [Internet]. 2018[cited 2021 Oct 12];2018:6149263. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/job/2018/6149263.pdf> doi: 10.1155/2018%2F6149263

251. Whyand T, Hurst JR, Beckles M, Caplin ME. Pollution and respiratory disease: can diet or supplements help? A review. *Respir Res* [Internet]. 2018[cited 2021 Sep 13];19:79. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5930792/pdf/12931_2018_Article_785.pdf doi: 10.1186/s12931-018-0785-0

252. Борисова ЕП, Кылбанова ЕС. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у лиц якутской национальности с метаболическим синдромом. *Медицинские науки*. 2014;7:241-5.

253. Будневский АВ, Ромашов ББ, Полякова НВ, Малыш ЕЮ. Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения сочетания хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета. *Терапия*. 2016;1:36-41.

254. Бичкова НГ, Бичкова СА. Продукція та рівень прозапальних цитокінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане з метаболічним синдромом. *Медична наука України*. 2015;11(3-4):45-9.

255. Li J, Lu Y, Li N, Li P, Wang Z, Ting W, et al. Chemerin: A Potential Regulator of Inflammation and Metabolism for Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Rehabilitation. *Biomed Res Int* [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 29];2020:4574509. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166297/pdf/BMRI2020-4574509.pdf> doi: 10.1155/2020/4574509

256. Крахмалова ОО, Шторх ВВ, Гетман ОА, Калашник ДМ, Колеснікова ОМ. Хронічне обструктивне захворювання легень і супутні патологічні стани. *Український терапевтичний журнал*. 2016;2:119-23.

257. Katsiki N, Stoian AP, Steiropoulos P, Papanas N, Suceveanu AI, Mikhailidis DP. Metabolic Syndrome and Abnormal Peri-Organ or Intra-Organ Fat (APIFat) Deposition in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Overview. *Metabolites* [Internet]. 2020[cited 2021 Sep 19];10(11):465. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7696438/pdf/metabolites-10-00465.pdf> doi: 10.3390/metabo10110465

258. Недомолкина СА. Особенности цитокинового статуса и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2 типа [автореферат]. Воронеж; 2018. 23 с.

259. Nambiar S, Clynick B, How BS, King A, Walters EH, Goh NS, et al. There is detectable variation in the lipidomic profile between stable and progressive patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Respir Res* [Internet]. 2021[cited 2021 Jul

26];22(1):105. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12931-021-01682-3.pdf> doi: 10.1186/s12931-021-01682-3

260. Kotlyarov S, Bulgakov A. Lipid Metabolism Disorders in the Comorbid Course of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cells* [Internet]. 2021[cited 2021 Oct 10];10(11):2978. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8616072/pdf/cells-10-02978.pdf> doi: 10.3390/cells10112978

261. Fujii W, Kapellos TS, Baßler K, Händler K, Holsten L, Knoll R, et al. Alveolar macrophage transcriptomic profiling in COPD shows major lipid metabolism changes. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00915-2020. doi: 10.1183/23120541.00915-2020

262. Liu D, Meister M, Zhang S, Vong CI, Wang S, Fang R, et al. Identification of lipid biomarker from serum in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* [Internet]. 2020[cited 2021 Sep 09];21(1):242. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7507726/pdf/12931_2020_Article_1507.pdf doi: 10.1186/s12931-020-01507-9

263. Liu S, Zhou Y, Liu S, Chen X, Zou W, Zhao D, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax*. 2017;72(9):788-95. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208910

264. Stephenson DJ, Hoeflerlin LA, Chalfant CE. Lipidomics in translational research and the clinical significance of lipid-based biomarkers. *Transl Res*. 2017;189:13-29. doi: 10.1016/j.trsl.2017.06.006

265. Han X. Lipidomics for studying metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(11):668-79. doi: 10.1038/nrendo.2016.98

266. O'Donnell VB, Ekroos K, Liebisch G, Wakelam M. Lipidomics: Current state of the art in a fast moving field. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* [Internet]. 2020[cited 2021 Oct 14];12(1):e1466. Available from: <https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wsbm.1466> doi: 10.1002/wsbm.1466

267. Ekroos K, Lavrynenko O, Titz B, Pater C, Hoeng J, Ivanov NV. Lipid-based biomarkers for CVD, COPD, and aging - A translational perspective. *Prog Lipid Res* [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 17];78:101030. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163782720300102?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.plipres.2020.101030
268. Zhou J, Li Q, Liu C, Pang R, Yin Y. Plasma Metabolomics and Lipidomics Reveal Perturbed Metabolites in Different Disease Stages of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:553-65. doi: 10.2147/COPD.S229505
269. Chen H, Li Z, Dong L, Wu Y, Shen H, Chen Z. Lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1009-18. doi: 10.2147/COPD.S196210
270. Reed RM, Iacono A, DeFilippis A, Eberlein M, Girgis RE, Jones S. Advanced chronic obstructive pulmonary disease is associated with high levels of high-density lipoprotein cholesterol. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(6):674-8. doi: 10.1016/j.healun.2010.12.010
271. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ*. 1989;298(6676):784-8. doi: 10.1136/bmj.298.6676.784
272. Mjøes OD. Lipid effects of smoking. *Am Heart J*. 1988;115(1 Pt 2):272-5. doi: 10.1016/0002-8703(88)90649-7
273. Burkart KM, Manichaikul A, Wilk JB, Ahmed FS, Burke GL, Enright P, et al. APOM and high-density lipoprotein cholesterol are associated with lung function and percent emphysema. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1003-17. doi: 10.1183/09031936.00147612
274. Fortis S, Comellas A, Make BJ, Hersh CP, Bodduluri S, Georgopoulos D, et al. COPD Gene Investigators—Clinical Centers: Ann Arbor VA. Combined Forced Expiratory Volume in 1 Second and Forced Vital Capacity Bronchodilator Response, Exacerbations, and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(7):826-35. doi: 10.1513/AnnalsATS.201809-601OC

275. Xuan L, Han F, Gong L, Lv Y, Wan Z, Liu H, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and serum lipid levels: a meta-analysis. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2018[cited 2021 Sep 18];17(1):263. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6249772/pdf/12944_2018_Article_904.pdf doi: 10.1186/s12944-018-0904-4
276. Yakar HI, Kanbay A. Could monocyte level/HDL cholesterol ratio predict cardiovascular diseases in patients with COPD? *Niger J Clin Pract*. 2020;23(4):450-5. doi: 10.4103/njcp.njcp_54_19
277. Burg N, Swendeman S, Worgall S, Hla T, Salmon JE. Sphingosine 1-Phosphate Receptor 1 Signaling Maintains Endothelial Cell Barrier Function and Protects Against Immune Complex-Induced Vascular Injury. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1879-89. doi: 10.1002/art.40558
278. Cantalupo A, Gargiulo A, Dautaj E, Liu C, Zhang Y, Hla T, et al. S1PR1 (Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1) Signaling Regulates Blood Flow and Pressure. *Hypertension*. 2017;70(2):426-34. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09088
279. Sukocheva O, Wadham C, Gamble J, Xia P. Sphingosine-1-phosphate receptor 1 transmits estrogens' effects in endothelial cells. *Steroids*. 2015;104:237-45. doi: 10.1016/j.steroids.2015.10.009
280. Zafirova-Ivanovska B, Stojkovic J, Dokic D, Anastasova S, Debresliovska A, Zejnel S, et al. The Level of Cholesterol in COPD Patients with Severe and Very Severe Stage of the Disease. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016;4(2):277-82. doi: 10.3889/oamjms.2016.063
281. Santos-Laso A, Gutiérrez-Larrañaga M, Alonso-Peña M, Medina JM, Iruzubieta P, Arias-Loste MT, et al. Pathophysiological Mechanisms in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Drivers to Targets. *Biomedicines* [Internet]. 2021[cited 2021 Dec 29];10(1):46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8773141/pdf/biomedicines-10-00046.pdf> doi: 10.3390/biomedicines10010046
282. Філіппова ОЮ. Ліпідно-фосфоліпідні порушення у пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та ожирінням на тлі

патології біліарного тракту залежно від маси тіла. Світ медицини та біології. 2016;3:85-90.

283. Філіппова ОЮ. Надлишкова маса тіла та ожиріння як причина прогресування ендогенної інтоксикації в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. Запорозький медичинський журнал. 2016;3:63-6. doi: 10.14739/2310-1210.2016.3.76985

284. Takada S, Sabe H, Kinugawa S. Abnormalities of Skeletal Muscle, Adipocyte Tissue, and Lipid Metabolism in Heart Failure: Practical Therapeutic Targets. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2020[cited 2021 Jul 22];7:79. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235191/pdf/fcvm-07-00079.pdf> doi: 10.3389/fcvm.2020.00079

285. Liu F, He J, Wang H, Zhu D, Bi Y. Adipose Morphology: a Critical Factor in Regulation of Human Metabolic Diseases and Adipose Tissue Dysfunction. *Obes Surg*. 2020;30(12):5086-100. doi: 10.1007/s11695-020-04983-6

286. Yao S, Yuan Y, Zhang H, Meng X, Jin L, Yang J, et al. Berberine attenuates the abnormal ectopic lipid deposition in skeletal muscle. *Free Radic Biol Med*. 2020;159:66-75. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.028

287. Єрмоленко НО, Зарудна ОІ, Голик ІВ. Ожиріння – проблема сучасності. *Медсестринство*. 2016;1:23-6.

288. Мітченко ОІ, Мамедов МН, Колесник ТВ, Дєєв АД, Романов ВЮ, Кулик ОЮ, та ін. Поширеність порушень ліпідного обміну в міській популяції України залежно від ступеня й типу ожиріння. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015;5:13-8. doi: 10.22141/2224-0721.5.69.2015.75066

289. Kang SH, Cho Y, Jeong SW, Kim SU, Lee JW. From nonalcoholic fatty liver disease to metabolic-associated fatty liver disease: Big wave or ripple? *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(2):257-69. doi: 10.3350/cmh.2021.0067

290. Zhao L, Zhang C, Luo X, Wang P, Zhou W, Zhong S, et al. CD36 palmitoylation disrupts free fatty acid metabolism and promotes tissue inflammation in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2018;69(3):705-17. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.006

291. Soto-Angona Ó, Anmella G, Valdés-Florido MJ, De Uribe-Viloria N, Carvalho AF, Penninx BWJH, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a neglected metabolic companion of psychiatric disorders: common pathways and future approaches. *BMC Med* [Internet]. 2020[cited 2021 Sep 11];18:261. Available from: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-020-01713-8.pdf> doi: 10.1186/s12916-020-01713-8

292. Roeb E, Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - current treatment recommendations and future developments. *Z Gastroenterol*. 2019;57(4):508-17. doi: 10.1055/a-0784-8827

293. Eaton SA, Sethi JK. Immunometabolic Links between Estrogen, Adipose Tissue and Female Reproductive Metabolism. *Biology (Basel)* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 27];8(1):8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6466614/pdf/biology-08-00008.pdf> doi: 10.3390/biology8010008

294. Fitzgerald SJ, Janorkar AV, Barnes A, Maranon RO. A new approach to study the sex differences in adipose tissue. *J Biomed Sci* [Internet]. 2018[cited 2021 Aug 10];25(1):89. Available from: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12929-018-0488-3.pdf> doi: 10.1186/s12929-018-0488-3

295. Ступницька ГЯ. Роль адипокінів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень залежно від нутрітивного статусу. *Світ медицини та біології*. 2014;4-2:63-6.

296. Угай ЛГ, Кочеткова ЕА, Невзорова ВА. Связь между лептином, адипонектином и костным метаболизмом при хронической обструктивной болезни легких. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012;3:10-3.

297. Філенко ЯМ. Адипокіни та гіпертонічна хвороба: клінічне та терапевтичне значення. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020;2:35-40. doi: 10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11301

298. Землянціна ОВ. Роль резистину, інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6 та церулоплазміну у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на

цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2021;76(2):27-34. doi: 10.21856/j-PEP.2021.2.04

299. Wang L, Guo J, Lu J. Risk factor compositions of nonalcoholic fatty liver disease change with body mass index in males and females. *Oncotarget*. 2016;7(24): 35632-42. doi: 10.18632/oncotarget.9691

300. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012

301. РЫЖОВ ЮР, Шпаков АО. Адипонектин, как эндогенный регулятор гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. *Трансляционная медицина*. 2018;5(5):26-36. doi: 10.18705/2311-4495-2018-5-5-26-36

302. Mykhailovska NS, Miniailenko LYe. The peculiarities of adiponectin and resistin interrelationships with the components of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease and concomitant nonalcoholic fatty liver disease. *Запорожский медицинский журнал*. 2016;5:25-30. doi: 10.14739/2310-1210.2016.5.82568

303. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2011;60(3):313-26. doi: 10.1016/j.metabol.2010.09.003

304. Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, Katsiki E, Patsiaoura K, Zafeiriadou E, et al. Adipocytokines and cytokeratin-18 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Introduction of CHA index. *Ann Hepatol*. 2013;12(5):749-57. doi: 10.1016/S1665-2681(19)31316-X

305. Małecki P, Mania A, Tracz J, Łuczak M, Mazur-Melewska K, Figlerowicz M. Adipocytokines as Risk Factors for Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;11(6):646-53. doi: 10.1016/j.jceh.2021.03.002

306. Dermitzaki E, Avgoustinaki PD, Spyridaki EC, Simos P, Malliaraki N, Venihaki M, et al. Adiponectin levels may help assess the clinical repercussions of obesity irrespective of body mass index. *Hormones (Athens)*. 2017;16:271-81. doi: 10.14310/horm.2002.1746

307. Assad NA, Sood A. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases. *Biochimie*. 2012;94(10):2180-9. doi: 10.1016/j.biochi.2012.03.006

308. Радченко ОМ, Пилипів ЛІ. Лептин крові та функція зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Буковинський медичний вісник. 2017;21(1):164-6. doi: 10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.34

309. Радченко ОМ, Пилипів ЛІ. Вплив ожиріння на функцію зовнішнього дихання у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017;5(1):593-6.

310. Радченко ОМ, Пилипів ЛІ. Гіперлептинемія як маркер тривожно-депресивних розладів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. В: Фадєєнко ГД, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє; 2017 Кві 20; Харків. Харків; 2017, с. 236.

311. Enomoto N, Oyama Y, Yasui H, Karayama M, Hozumi H, Suzuki Y, et al. Analysis of serum adiponectin and leptin in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Sci Rep [Internet]. 2019[cited 2021 Jul 16];9(1):10484. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6642131/pdf/41598_2019_Article_46990.pdf doi: 10.1038/s41598-019-46990-3

312. Swaroop JJ, Rajarajeswari D, Naidu JN. Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. Indian J Med Res. 2012;135(1):127-30. doi: 10.4103/0971-5916.93435

313. Prasun P, Ginevic I, Oishi K. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease and alcohol related liver disease. Transl Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021[cited 2021 Sep 09];6:4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7792990/pdf/tgh-06-20-125.pdf> doi: 10.21037/tgh-20-125

314. Dornas W, Schuppan D. Mitochondrial oxidative injury: a key player in nonalcoholic fatty liver disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol [Internet]. 2020[cited 2021 Jul 18];319(3):G400-11. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpgi.00121.2020> doi: 10.1152/ajpgi.00121.2020

315. Schultz Moreira AR, Rüschenbaum S, Schefczyk S, Hendgen-Cotta U, Rassaf T, Broering R, et al. 9-PAHSA Prevents Mitochondrial Dysfunction and Increases the Viability of Steatotic Hepatocytes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2021 Sep 11];21(21):8279. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7663845/pdf/ijms-21-08279.pdf> doi: 10.3390/ijms21218279
316. van den Hoek AM, Verschuren L, Worms N, van Nieuwkoop A, de Ruiter C, Attema J, et al. A Translational Mouse Model for NASH with Advanced Fibrosis and Atherosclerosis Expressing Key Pathways of Human Pathology. *Cells* [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 04];9(9):2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7565967/pdf/cells-09-02014.pdf> doi: 10.3390/cells9092014
317. Arroyave-Ospina JC, Wu Z, Geng Y, Moshage H. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Implications for Prevention and Therapy. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2021[cited 2021 Jul 19];10(2):174. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7911109/pdf/antioxidants-10-00174.pdf> doi: 10.3390/antiox10020174
318. García-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Mitochondrial Oxidative Stress and Antioxidants Balance in Fatty Liver Disease. *Hepatol Commun*. 2018;2(12):1425-39. doi: 10.1002/hep4.1271
319. Кытикова ОЮ, Гвозденко ТА, Виткина ТИ, Новгородцев АД. Генотоксический эффект окислительного стресса у больных хронической обструктивной болезнью легких старшего возраста. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015;56:46-9.
320. Максим ХЯ, Марущак МІ. Роль оксидативного стресу в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень. *Медична та клінічна хімія*. 2019;21(1):120-25. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v0.i1.9892
321. Olivares S, Henkel AS. Endoplasmic reticulum stress induces hepatic plasminogen activator inhibitor 1 in murine nonalcoholic steatohepatitis. *FASEB Bioadv*. 2020;2(12):695-704. doi: 10.1096/fba.2020-00056

322. Lachkar F, Papaioannou A, Ferré P, Fougelle F. Stress du réticulum endoplasmique et stéatopathies métaboliques. *Biol Aujourd'hui*. 2020;214(1-2):15-23. doi: 10.1051/jbio/2020007
323. Makarev E, Izumchenko E, Aihara F, Wysocki PT, Zhu Q, Buzdin A, et al. Common pathway signature in lung and liver fibrosis. *Cell Cycle*. 2016;15(13):1667-73. doi: 10.1080/15384101.2016.1152435
324. Raevens S, Boret M, De Pauw M, Fallon MB, Van Vlierberghe H. Pulmonary Abnormalities in Liver Disease: Relevance to Transplantation and Outcome. *Hepatology*. 2021;74(3):1674-86. doi: 10.1002/hep.31770
325. Bolaki M, Antoniou KM. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(2):177-83. doi: 10.1055/s-0040-1708058
326. Hage R, Gautschi F, Steinack C, Schuurmans MM. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE) Clinical Features and Management. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:167-77. doi: 10.2147/COPD.S286360
327. Bates MN, Crane J, Balmes JR, Garrett N. Investigation of hydrogen sulfide exposure and lung function, asthma and chronic obstructive pulmonary disease in a geothermal area of New Zealand. *PLoS One* [Internet]. 2015[cited 2021 Sep 08];10(3):e0122062. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378981/pdf/pone.0122062.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0122062
328. Suzuki Y, Saito J, Munakata M, Shibata Y. Hydrogen sulfide as a novel biomarker of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int*. 2021;70(2):181-9. doi: 10.1016/j.alit.2020.10.003
329. Фадєєнко ГД, Кушнір ІЕ, Соломенцева ТА, Чернова ВМ, Курінна ОГ, Шуть ІВ. Цитокератин-18 - патогенетичний чинник прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічного синдрому. *Сучасна гастроентерологія*. 2020;2:5-10. doi: 10.30978/MG-2020-2-5
330. Arab JP, Hernández-Rocha C, Morales C, Vargas JI, Solís N, Pizarro M, et al. Serum cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive marker of nonalcoholic steatohepatitis

in the chilean population. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(6):388-94. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.02.009

331. Wen L, Krauss-Etschmann S, Petersen F, Yu X. Autoantibodies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2018[cited 2021 Sep 11];9:66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5788885/pdf/fimmu-09-00066.pdf> doi: 10.3389/fimmu.2018.00066

332. Liang Z, Wang F, Zhang D, Long F, Yang Y, Gu W, et al. Sputum and serum autoantibody profiles and their clinical correlation patterns in COPD patients with and without eosinophilic airway inflammation. *J Thorac Dis.* 2020;12(6):3085-3100. doi: 10.21037/jtd-20-545

333. Ma A, Wen L, Yin J, et al. Serum Levels of Autoantibodies Against Extracellular Antigens and Neutrophil Granule Proteins Increase in Patients with COPD Compared to Non-COPD Smokers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:189-200. doi: 10.2147/COPD.S235903

334. Xia MF, Bian H, Gao X. NAFLD and Diabetes: Two Sides of the Same Coin? Rationale for Gene-Based Personalized NAFLD Treatment. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019[cited 2021 Sep 11];10:877. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6691129/pdf/fphar-10-00877.pdf> doi: 10.3389/fphar.2019.00877

335. Portillo-Sanchez P, Cusi K. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016[cited 2021 Aug 04];2:9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471954/pdf/40842_2016_Article_27.pdf doi: 10.1186/s40842-016-0027-7

336. Kazemi R, Aduli M, Sotoudeh M, Malekzadeh R, Seddighi N, Sepanlou SG, et al. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Middle East J Dig Dis.* 2012;4(1):16-22.

337. Blazina I, Selph S. Diabetes drugs for nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Syst Rev* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 26];8(1):295. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6884753/pdf/13643_2019_Article_1200.pdf doi: 10.1186/s13643-019-1200-8

338. Guy CD, Suzuki A, Abdelmalek MF, Burchette JL, Diehl AM, NASH CRN. Treatment response in the PIVENS trial is associated with decreased Hedgehog pathway activity. *Hepatology*. 2015;61(1):98-107. doi: 10.1002/hep.27235

339. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, Lomonaco R, Soldevila-Pico C, Liu IC, et al. Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(4):558-66. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.001

340. Yaghoubi M, Jafari S, Sajedi B, Gohari S, Akbarieh S, Heydari AH, et al. Comparison of fenofibrate and pioglitazone effects on patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(12):1385-8. doi: 10.1097/meg.0000000000000981

341. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Targher G. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites* [Internet]. 2021[cited 2021 Sep 03];11(2):73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7911747/pdf/metabolites-11-00073.pdf> doi: 10.3390/metabo11020073

342. Півторак КВ. Особливості фармакотерапії неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Запорозький медичинський журнал*. 2017;19(4):520-4. doi: 10.14739/2310-1210.2017.4.105301

343. Dhir G, Cusi K. Glucagon like peptide-1 receptor agonists for the management of obesity and non-alcoholic fatty liver disease: a novel therapeutic option. *J Investig Med*. 2018;66(1):7-10. doi: 10.1136/jim-2017-000554

344. Namisaki T, Noguchi R, Moriya K, Kitade M, Aihara Y, Douhara A, et al. Beneficial effects of combined ursodeoxycholic acid and angiotensin-II type 1 receptor blocker on hepatic fibrogenesis in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2016;51(2):162-72. doi: 10.1007/s00535-015-1104-x

345. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2013[cited 2021 Aug 15];13:140. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3848865/pdf/1471-230X-13-140.pdf> doi: 10.1186/1471-230X-13-140
346. Venetsanaki V, Karabouta Z, Polyzos SA. Farnesoid X nuclear receptor agonists for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Pharmacol*. 2019;863:172661. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172661
347. Massafra V, Pellicciari R, Gioiello A, van Mil SWC. Progress and challenges of selective Farnesoid X Receptor modulation. *Pharmacol Ther*. 2018;191:162-77. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.009
348. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
349. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Loomba R, Anstee QM, Ratziu V, et al. Obeticholic Acid Impact on Quality of Life in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: REGENERATE 18-Month Interim Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021[cited 2021 Sep 28]:S1542-3565(21)00751-5. Available from: <https://www.cghjournal.org/action/showPdf?pii=S1542-3565%2821%2900751-5> doi: 10.1016/j.cgh.2021.07.020
350. Fraile JM, Palliyil S, Barelle C, Porter AJ, Kovaleva M. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) – A Review of a Crowded Clinical Landscape, Driven by a Complex Disease. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:3997-4009. doi: 10.2147/DDDT.S315724
351. Antraco VJ, Hirata BKS, de Jesus Simão J, Cruz MM, da Silva VS, da Cunha de Sá RDC, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Prevent Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and Stimulate Adipogenesis. *Nutrients* [Internet]. 2021[cited 2021 Aug 22];13(2):622. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7918199/pdf/nutrients-13-00622.pdf> doi: 10.3390/nu13020622

352. Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, Gottstein J, Gardikiotes K, Green RM, et al. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol*. 2011;10(3):277-86. doi: 10.1016/S1665-2681(19)31539-X

353. Sigler MA, Congdon L, Edwards KL. An Evidence-Based Review of Statin Use in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Med Insights Gastroenterol* [Internet]. 2018[cited 2021 Sep 08];11:1179552218787502. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6043943/pdf/10.1177_1179552218787502.pdf doi: 10.1177/1179552218787502

354. Ganesh S, Rustgi VK. Current Pharmacologic Therapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):351-64. doi: 10.1016/j.cld.2015.10.009

355. Губергриц НБ, Можина ТЛ, Беляева НВ. Проблема неалкогольної жирової хвороби печінки, метаболічного синдрому та атеросклероза: від єдиності патогенезу до можливості корекції урсодезоксихолевої кислотою. *Вісник Клубу панкреатології*. 2020;3:91-102. doi: 10.33149/vkr.2020.03.12

356. Haak AJ, Kostallari E, Sicard D, Ligresti G, Choi KM, Caporarello N, et al. Selective YAP/TAZ inhibition in fibroblasts via dopamine receptor D1 agonism reverses fibrosis. *Sci Transl Med* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 13];11(516):eaau6296. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7066514/pdf/nihms-1560942.pdf> doi: 10.1126/scitranslmed.aau6296

357. Ou W, Xu W, Liu F, Guo Y, Huang Z, Feng T, et al. Increased expression of yes-associated protein/YAP and transcriptional coactivator with PDZ-binding motif/TAZ activates intestinal fibroblasts to promote intestinal obstruction in Crohn's disease. *EBioMedicine* [Internet]. 2021[cited 2021 Aug 26];69:103452. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2352-3964%2821%2900245-0> doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103452

358. Анохіна ГА, Романенко МС, Герасименко ОМ, Копиловська ТО. Патогенетичне обґрунтування застосування Антралю в лікуванні пацієнтів із

хронічними захворюваннями підшлункової залози. *Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія.* 2016;3:54-5.

359. Кірієнко ВТ, Потій ВВ. Ефективність антралю у хворих на хронічний гепатит С. *Вісник наукових досліджень.* 2015;3. doi: 10.11603/2415-8798.2015.3.5182

360. Дербак МА, Архій ЕЙ, Коваль ВЮ, Дербак ЯС. Використання антралю у комплексній терапії хворих на хронічний вірусний гепатит із супутнім стеатозом печінки. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина.* 2011;2:304-7.

361. Хухліна ОС, Дудка ІВ, Дудка ТВ, Смандич ВС, Павлюк ВО. Вплив цитопротектора Антраль® на оксидантно-антиоксидантний гомеостаз у хворих на хронічний панкреатит. *Здоров'я України Здоров'я України 21 сторіччя.* 2020;16:59-60.

362. Хухліна ОС, Дудка ІВ, Дудка ТВ, Смандич ВС. Клінічна ефективність препарату Антраль® у хворих на хронічний панкреатит. *Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія.* 2020;3:17.

363. Наконечна СІ. Досвід застосування системного антимікотика гризеофульвіну в комбінації з гепатопротекторним препаратом антраль для терапії мікроспорії *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2015;4:51-5.

364. Бабак ОЯ, Фадеєнко ГД, Колесникова ЕВ. Опыт применения препарата Антраль в составе комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія.* 2010;1:26-7.

365. Кузьмінов БП, Матисік СІ, Зазуляк ТС, Микитчак ТІ. Оцінка гострої токсичності гепатопротектора антралю на альтернативних тест-системах. *Environment & Health.* 2016;2:43-6.

366. Тутик СВ. Антраль - ефективний препарат для лікування захворювань печінки. В: Чемич МД, Ільїна НІ, редактори. *Матеріали наук.-практ. конф. і Пленуму Сумського обласного науково-медичного товариства інфекціоністів Інфекційні хвороби - загальномедична проблема; 2007 Чер 14; Суми. Суми: СумДУ; 2007, с. 57-9.*

367. Фадєєнко ГД, Кушнір ІЕ, Чернова ВМ, Соломенцева ТА, Нікіфорова ЯВ, Курінна ОГ, та ін. Нутригенетична характеристика хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі метаболічного синдрому. Сучасна гастроентерологія. 2018;6:7-13. doi: 10.30978/MG-2018-6-7

368. Прудникова ІВ. Вплив комбінації «Гепаліну» та «Антралю» на показники перекисного окиснення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з ожирінням. Сучасна гастроентерологія. 2010;6:47-52.

369. Прудникова ІВ. Вплив комбінації Гепаліну та Антралю на клітинну ланку імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з ожирінням. Український медичний альманах. 2010;13(3):159-62.

370. Самогальська ОЕ. Ефективність препарату «Антраль» при неалкогольній жировій хворобі печінки. Сучасна гастроентерологія. 2009;5:85-8.

371. Фролов ВМ, Григорьєва АС. Антраль - эффективный препарат для лечения заболеваний печени. Український медичний часопис. 2003;2:65-8.

372. Фадєєнко ГД, Нікіфорова ЯВ. Клінічний досвід застосування полікозанолу для корекції дисліпідемії у хворих з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби на тлі вісцерального ожиріння. Сучасна гастроентерологія. 2017;2:49-55.

373. Середюк НМ, Середюк ВН, Деніна РВ, Звонар ПП, Белінський МВ, Андрійців ЗС. Менеджмент пацієнтів з дисліпідеміями в практиці сімейної медицини. Art of Medicine. 2021;3:69-80. doi: 10.21802/artm.2021.3.19.69

374. Фадєєнко ГД, Нікіфорова ЯВ. Сучасні можливості корекції дисліпідемії у хворих з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби на тлі вісцерального ожиріння шляхом комплексного лікування з призначенням полікозанолу. Сучасна гастроентерологія. 2017;4:104-10.

375. Lim SM, Yoo JA, Lee EY, Cho KH. Enhancement of High-Density Lipoprotein Cholesterol Functions by Encapsulation of Policosanol Exerts Anti-Senescence and Tissue Regeneration Effects Via Improvement of Anti-Glycation, Anti-Apoptosis, and Cholesteryl Ester Transfer Inhibition. Rejuvenation Res. 2016;19(1):59-70. doi: 10.1089/rej.2015.1712

376. Li C, Ding Y, Si Q, Li K, Xu K. Multiple functions of policosanol in elderly patients with dyslipidemia. *J Int Med Res* [Internet]. 2020[cited 2021 Dec 10];48(7):300060520936082. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383675/pdf/10.1177_0300060520936082.pdf doi: 10.1177/0300060520936082
377. Askarpour M, Ghaedi E, Roshanravan N, Hadi A, Mohammadi H, Symonds ME, et al. Policosanol supplementation significantly improves blood pressure among adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2019;45:89-97. doi: 10.1016/j.ctim.2019.05.023
378. Sharma R, Matsuzaka T, Kaushik MK, Sugawara T, Ohno H, Wang Y, et al. Octacosanol and policosanol prevent high-fat diet-induced obesity and metabolic disorders by activating brown adipose tissue and improving liver metabolism. *Sci Rep* [Internet]. 2019[cited 2021 Aug 07];9(1):5169. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-41631-1.pdf> doi: 10.1038/s41598-019-41631-1
379. Otte A, Maier-Lenz H, Dierckx RA. Good clinical practice: historical background and key aspects. *Nucl Med Commun*. 2005;26(7):563-74. doi: 10.1097/01.mnm.0000168408.03133.e3
380. Schoukens P. The right to access health care: health care according to European social security law instruments. *Medical Law*. 2008;27(3):501-33.
381. Roscam Abbing HDC. Developments in international. *Eur J Health Law*. 2009;16(1):81-8. doi: 10.1163/157180909x400240
382. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *Bull Med Ethics*. 2002;182:17-23.
383. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690 [Інтернет]. Київ: МОЗ

України; 2009[цитовано 2021 Вер 03]. Доступно:
<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>

384. Williams N. The CAGE questionnaire. *Occup Med (Lond)*. 2014;64(6):473-4. doi: 10.1093/occmed/kqu058

385. Королев ВА. Гликированный гемоглобин: методические аспекты применения. *Военная медицина*. 2011;3:92-8.

386. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. doi: 10.1007/bf00280883

387. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.

388. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*. 1982;126(1):131-8. doi: 10.1016/0003-2697(82)90118-X

389. Магальяс ВМ, Міхеєв АО, Роговий ЮЄ, Щербініна АВ, турчинець ТГ, Чіпко ТМ. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Чернівці: Буковинська державна медична академія; 2001. 42 с.

390. Волчегорский ИА, Налимов АГ, Яровинский БГ, Лифшиц РЙ. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах. *Вопросы медицинской химии*. 1989;35(1):127-31

391. Владимиров ЮА, Арчаков АМ. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва: Наука; 1972. 252 с.

392. Мещишен ІФ, Хавич ОО, Григор'єва НП. Глутатіонова система організму людини. *Хист*. 1997;1:165-73.

393. Королюк МА, Иванова МИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988;1:16-9.

394. Lillie RD. A Nile blue staining technic for the differentiation of melanin and lipofuscins. *Stain Technol.* 1956;31(4):151-3. doi: 10.3109/10520295609113795
395. Слинченко НЗ. Быстрая и прочная окраска соединительной ткани, гиалина, фибрина и фибриноидов. *Архив патологии.* 1964;26(2):84.
396. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med.* 2013;4(2):627-35.
397. Khukhlina OS, Hryniuk OYe, Voievidka OS, Haidychuk VS, Mandryk OYe, Kosar LYu. Clinical course features of non-alcoholic steatohepatitis on obesity background in comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. *Буковинський медичний вісник.* 2020;24(1):158-66 doi: 10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.21
398. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OY, Hryniuk OY, Kovalenko SV, Drozd VY, et al. Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with bronchial asthma on the background of obesity. *Wiad Lek.* 2018;71(2 pt 1):376-9
399. Hryniuk OE, Khukhlina OS, Mandryk OE, Viligorska KV. Peculiarities of changes of external breathing's function in patients with nonalcoholic steatohepatitis depending on the presence of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and obesity of I degree. In: *Proceedings of 40th International medical scientific congress; 2017 May 12-15; Scopje, Macedonia.* Scopje; 2017, p. 99.
400. Гринюк ОЄ. Функція зовнішнього дихання у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі метаболічного синдрому. В: *Матеріали Буковинського міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2018; 2018 Кві 4-6; Чернівці.* Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 326.
401. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Коваленко СВ, Антофійчук МП, Гайдичук ВС. Характеристика показників функції зовнішнього дихання у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. В: *Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Пульмонологія та коморбідність; 2019 Бер 28-29; Чернівці.* Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 59-61.

402. Khukhlina OS, Hryniuk OYe. External breathing function in patients with chronic obstructive pulmonary disease, for comorbidity with nonalcoholic steatohepatitis and obesity. В: Пашковська НВ, редактор. Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань; 2019 Чер 20-25; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 90-1.

403. Hryniuk O, Khukhlina O, Mandryk O. Variability of external breathing's function in patients with non-alcoholic steatohepatitis and obesity for comorbid chronic obstructive pulmonary disease. In: Proceedings International Student Congress ISC 2019; May 30th-June 1st; Graz, Austria. Graz; 2019, p. 68.

404. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI столітті; 2020 Тра 22-23; Львів. Львів; 2020, с. 83.

405. Mandryk OY, Khukhlina OS, Antoniv AA, Dudka TV, Hryniuk OY. The indicators of the liver's dynamic state in patients with nonalcoholic steatohepatitis, depending on the presence of comorbid bronchial asthma and obesity. In: Akiseva A, Nejkov VE, Petkova N, editors. Proceedings of XVI International medical conference for students and young doctors; 2018 Oct 8-13; Pleven, Bulgaria. Pleven; 2018, p. 124.

406. Khukhlina OS, Hryniuk OY, Dudka IV, Kovalenko SV, Dudka TV, Mandryk OY. The role of hydrogen sulfide in the progression of chronic obstructive pulmonary disease in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Wiad Lek.* 2019;72(10):1878-82. doi: 10.36740/WLek201910104

407. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Мандрик ОЄ, Каушанська ОВ, Смандич ВС. Вплив дефіциту гідрогену сульфїду на патогенетичні механізми прогресування хронічного обструктивного захворювання легень та неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019;1:149-54. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10067

408. Hryniuk O, Khukhlina O, Liakhovych O, Hutsuliak V, Hnatkovych S. Metabolic and adipocytokine preconditions for progression of non-alcoholic steatohepatitis

in obesity patients due to comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of CBU in Medicine and Pharmacy*. 2020;1:28-35. doi: 10.12955/pmp.v1.94

409. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА, Каушанська ОВ. Порушення вуглеводного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;16(6):489-95. doi: 10.22141/2224-0721.16.6.2020.215388

410. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС, Воевідка ОС. Роль гідрогену сульфід у прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на неалкогольний стеатогепатит. В: *Матеріали I Національного конгресу пульмонологів України*; 2018 Жов 18-19; Київ. Київ; 2018, с. 40-1.

411. Khukhlina OS, Hryniuk OY, Mandryk OE. Peculiarities of hydrogen sulfide homeostasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the presence of non-alcoholic steatohepatitis. In: Akiseva A, Nejkov VE, Petkova N, editors. *Proceedings of XVI International medical conference for students and young doctors*; 2018 Oct 8-13; Pleven, Bulgaria. Pleven; 2018, p. 119.

412. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Коваленко СВ, Мандрик ОЄ, Воевідка ОС. Обґрунтування ролі гідрогену сульфід у як індикатора механізмів взаємообтяження поєданого перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. В: Хухліна ОС, редактор. *Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Пульмонологія та коморбідність*; 2019 Бер 28-29; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 61-2.

413. Hryniuk O, Ursuliak A, Khukhlina O. The state of proteolytic and collagenolytic activity of blood plasma in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic obstructive pulmonary disease. *The Medical-Surgical Journal-Revista Medico-Chirurgicala*. 2019;123(1):78.

414. Гринюк ОЄ. Показники метаболізму сполучної тканини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та неалкогольний стеатогепатит. В: Бойчук ТМ, редактор. *Матеріали Буковинського міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2019*; 2019 Кві 2-5; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 69.

415. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Мандрик ОЄ. Дослідження гомеостазу гідрогену сульфідів за неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини; 2019 Кві 19; Київ. Київ; 2019, с. 37-38.

416. Hryniuk OYe, Khukhlina OS, Mandryk OYe. Content of the indicators of the metabolism of connective tissue in the serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-alcoholic steatohepatitis. In: Proceedings of 15th Warsaw International Medical Congress; 2019 May 9-12; Warsaw. Poland. Warsaw; 2019, p. 232.

417. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Стан протеолітичної та колагенолітичної активності плазми крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. В: Пашковська НВ, редактор. Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань; 2019 Чер 20-25; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 85-6.

418. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС. Патогенетичні механізми розвитку інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Біловол ОМ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб; 2019 Жов 15-16; Харків. Харків; 2019, с. 49- 50.

419. Hryniuk OYe. Exchange features of extracellular matrix components in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-alcoholic steatohepatitis. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 129-30.

420. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Метаболічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння залежно від коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Ожиріння та метаболічний синдром:

міждисциплінарні аспекти; 2020 Чер 25-26; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 92.

421. Hryniuk OYe, Khukhlina OS. Peculiarities of metabolism of hydrocarbon-protein components of the extracellular matrix and their role in the progression of non-alcoholic steatohepatitis and chronic obstructive pulmonary disease in their comorbidity. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти; 2020 Чер 25-26; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 92.

422. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС. Стан вуглеводного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння за умов коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Проблемні питання ендокринології; 2021 Чер 22-23; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 36.

423. Hryniuk OYe, Khukhlina OS, Mandryk OE. Features of lipid profile of blood in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-alcoholic steatohepatitis depending on comorbid hypertonic disease and obesity. *Przegląd Lekarski*. 2018;75(1):43.

424. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС, Мандрик ОЄ. Особливості вуглеводного спектру у хворих на неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Лісовий ВМ, М'ясоєдов ВВ, Журавльова ЛВ, редактори. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини; 2017 Вер 07; Харків. Харків; 2017, с. 28

425. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Мандрик ОЄ, Антонів АА, Дудка ТВ. Особливості ліпідного профілю крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та неалкогольний стеатогепатит залежно від коморбідних гіпертонічної хвороби та ожиріння. В: Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини; 2017 Жов 5-6; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 146.

426. Bissonnette EY, Lauzon-Joset JF, Debley JS, Ziegler SF. Cross-Talk Between Alveolar Macrophages and Lung Epithelial Cells is Essential to Maintain Lung Homeostasis. *Front Immunol* [Internet]. 2020[cited 2021 Aug 21];11:583042. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7593577/pdf/fimmu-11-583042.pdf> doi: 10.3389/fimmu.2020.583042

427. Suzuki T, McCarthy C, Carey BC, Borchers M, Beck D, Wikenheiser-Brokamp KA, et al. Increased Pulmonary GM-CSF Causes Alveolar Macrophage Accumulation. Mechanistic Implications for Desquamative Interstitial Pneumonitis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020;62(1):87-94. doi: 10.1165/rcmb.2018-0294OC

428. Гринюк ОЄ, Давиденко ІС, Хухліна ОС, Антонів АА, Гайдичук ВС. Патоморфологія фіброзувальних процесів у печінці та легенях у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):18-26. doi: 10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.3

429. Hryniuk OYe, Khukhlina OS. Pathomorphological features of liver and lung fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis and obesity for comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Proceedings of 16th Warsaw International Medical Congress; 2021 May 29-30; Warsaw, Poland. Warsaw; 2021, p. 34.*

430. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Інтенсивність оксидативного стресу та стан окремих чинників антиоксидантного захисту в динаміці лікування антралем хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2020;8(2):129-36. doi: 10.21272/eumj.2020;8(2):129-136

431. Khukhlina OS, Hryniuk OYe, Liakhovych OD. Intensity of systemic proteolysis and endotoxycosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis associated with obesity and comorbid chronic obstructive pulmonary disease in the dynamics of treatment with hepatoprotectors. *Гастроентерологія*. 2020;54(2):101-6. doi: 10.22141/2308-2097.54.2.2020.206228

432. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння за коморбідності з хронічним

обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпідемії та інсулінорезистентності. Сучасна гастроентерологія. 2020;4:29-36. doi: 10.30978/MG-2020-4-29

433. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Клінічна ефективність гепатопротекторів в комплексній терапії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Сучасна гастроентерологія. 2021;1:17-24. doi: 10.30978/MG-2021-1-17

434. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Рощук ОІ, Ляхович ОД. Патогенетичне обґрунтування застосування Антралю пацієнтам із коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень – вплив на компоненти сполучної тканини та вміст у крові гідрогену сульфідів. Вісник проблем біології і медицини. 2021;2:148-52. doi: 10.29254/2077-4214-2021-2-160-148-152

435. Хухліна ОС, Антонів АА, Гринюк ОЄ, Махрова ЄГ, Гарвасюк ОВ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Патент України № 144359. 2020 Вер 26.

436. Хухліна ОС, Антонів АА, Гринюк ОЄ, Махрова ЄГ, Гарвасюк ОВ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Патент України № 144360. 2020 Вер 26.

437. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Методи патогенетичної корекції у хворих на неалкогольний стеатогепатит та хронічне обструктивне захворювання легень на фоні ожиріння. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії; 2020 Жов 23-24; Львів. Львів; 2020, с. 26-8.

438. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС. Рівень глікемії та його корекція у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення; 2020 Лис 6-7; Київ. Київ; 2020, с. 27-8.

439. Hryniuk OYe. Correction of metabolic disorders in non-alcoholic steatohepatitis and chronic obstructive pulmonary disease, efficiency of antral. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 132.

440. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС, Гайдичук ВС. Ефективність медикаментозної корекції клінічних проявів та патогенетичних передумов коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. В: Матеріали наук.-практ. конф. Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 96.

441. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Раціоналізаторська пропозиція № 41/20. Чернівці: БДМУ; 2020.

442. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Спосіб корекції коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. Раціоналізаторська пропозиція № 42/20. Чернівці: БДМУ; 2020.

443. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Спосіб корекції ліпідного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит та хронічне обструктивне захворювання легень. Раціоналізаторська пропозиція № 45/20. Чернівці: БДМУ; 2020.

444. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Спосіб корекції неалкогольного стеатогепатиту на фоні ожиріння 2 ступеня. Раціоналізаторська пропозиція № 44/20. Чернівці: БДМУ; 2020.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OY, Hryniuk OY, Kovalenko SV, Drozd VY, et al. Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with bronchial asthma on the background of obesity. *Wiad Lek.* 2018;71(2 pt 1):376-9.
2. Khukhlina OS, Hryniuk OY, Dudka IV, Kovalenko SV, Dudka TV, Mandryk OY. The role of hydrogen sulfide in the progression of chronic obstructive pulmonary disease in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Wiad Lek.* 2019;72(10):1878-82.
3. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Мандрик ОЄ, Каушанська ОВ, Смандич ВС. Вплив дефіциту гідрогену сульфїду на патогенетичні механізми прогресування хронічного обструктивного захворювання легень та неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019;1:149-54. doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10067>
4. Khukhlina OS, Hryniuk OYe, Voievidka OS, Haidychuk VS, Mandryk OYe, Kosar LYu. Clinical course features of non-alcoholic steatohepatitis on obesity background in comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. *Буковинський медичний вісник.* 2020;24(1):158-66. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.21](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.21)
5. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Інтенсивність оксидативного стресу та стан окремих чинників антиоксидантного захисту в динаміці лікування антралем хворих на неалкогольний стетогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. *Східноукраїнський медичний журнал.* 2020;8(2):129-36. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8\(2\):129-136](https://doi.org/10.21272/eumj.2020;8(2):129-136)
6. Khukhlina OS, Hryniuk OYe, Liakhovych OD. Intensity of systemic proteolysis and endotoxycosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis associated with obesity and comorbid chronic obstructive pulmonary disease in the dynamics of treatment with hepatoprotectors. *Гастроентерологія.* 2020;54(2):101-6. doi: [10.22141/2308-2097.54.2.2020.206228](https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.2.2020.206228)

7. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпідемії та інсулінорезистентності. Сучасна гастроентерологія. 2020;4:29-36. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-4-29>

8. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА, Каушанська ОВ. Порушення вуглеводного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(6):489-95. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215388>

9. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Клінічна ефективність гепатопротекторів в комплексній терапії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Сучасна гастроентерологія. 2021;1:17-24. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2021-1-17>

10. Гринюк ОЄ, Давиденко ІС, Хухліна ОС, Антонів АА, Гайдичук ВС. Патоморфологія фіброзувальних процесів у печінці та легенях у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(1):18-26. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.3>

11. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Рощук ОІ, Ляхович ОД. Патогенетичне обґрунтування застосування Антралю пацієнтам із коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень – вплив на компоненти сполучної тканини та вміст у крові гідрогену сульфиду. Вісник проблем біології і медицини. 2021;2:148-52. doi: [10.29254/2077-4214-2021-2-160-148-152](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-2-160-148-152)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

12. Hryniuk OE, Khukhlina OS, Mandryk OE, Viligorska KV. Peculiarities of changes of external breathing's function in patients with nonalcoholic steatohepatitis depending on the presence of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and obesity of I degree. Materials 40th International medical scientific congress; 2017 May 12-15; Scopje, Macedonia. Scopje; 2017, p. 99.

13. Гринюк ОЄ. Функція зовнішнього дихання у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі метаболічного синдрому. Матеріали Буковинського міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2018; 2018 Кві 4-6; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с. 326.

14. Khukhlina OS, Hryniuk OY, Mandryk OE. Peculiarities of hydrogen sulfide homeostasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the presence of non-alcoholic steatohepatitis. In: Akiseva A, Nejkov VE, Petkova N, editors. Materials XVI International medical conference for students and young doctors; 2018 Oct 8-13; Pleven, Bulgaria. Pleven; 2018, p. 119.

15. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС, Воєвідка ОС. Роль гідрогену сульфідіду в прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на неалкогольний стеатогепатит. В: Матеріали I Національного конгресу пульмонологів України; 2018 Жов 18-19; Київ. Київ; 2018, с. 40-1.

16. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Коваленко СВ, Антофійчук МП, Гайдичук ВС. Характеристика показників функції зовнішнього дихання у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. В: Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Пульмонологія та коморбідність; 2019 Бер 28-29; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 59-61.

17. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Коваленко СВ, Мандрик ОЄ, Воєвідка ОС. Обґрунтування ролі гідрогену сульфідіду як індикатора механізмів взаємообтяження поєданого перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. В: Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Пульмонологія та коморбідність; 2019 Бер 28-29; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 61-2.

18. Hryniuk O, Ursuliak A, Khukhlina O. The state of proteolytic and collagenolytic activity of blood plasma in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic obstructive pulmonary disease. The Medical-Surgical Journal- Revista Medico-Chirurgicala. 2019;123(1):78.

19. Гринюк ОЄ. Показники метаболізму сполучної тканини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та неалкогольний стеатогепатит. В: Бойчук ТМ, редактор. Матеріали Буковинського міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 69.

20. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Мандрик ОЄ. Дослідження гомеостазу гідрогену сульфідів за неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини; 2019 Кві 19; Київ. Київ; 2019, с. 37-38.

21. Hryniuk OYe, Khukhlina OS, Mandryk OYe. Content of the indicators of the metabolism of connective tissue in the serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-alcoholic steatohepatitis. In: Materials 15th Warsaw International Medical Congress; 2019 May 9-12; Warsaw. Poland. Warsaw; 2019, p. 232.

22. Hryniuk O, Khukhlina O, Mandryk O. Variability of external breathing's function in patients with non-alcoholic steatohepatitis and obesity for comorbid chronic obstructive pulmonary disease. In: Materials International Student Congress ISC 2019; May 30th-June 1st; Graz, Austria. Graz; 2019, p. 68

23. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Стан протеолітичної та колагенолітичної активності плазми крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. В: Пашковська НВ, редактор. Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань; 2019 Чер 20-25; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 85-6.

24. Khukhlina OS, Hryniuk OYe. External breathing function in patients with chronic obstructive pulmonary disease, for comorbidity with nonalcoholic steatohepatitis and obesity. В: Пашковська НВ, редактор. Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань; 2019 Чер 20-25; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 90-1.

25. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС. Патогенетичні механізми розвитку інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Біловол ОМ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб; 2019 Жов 15-16; Харків. Харків; 2019, с. 49- 50.

26. Hryniuk O.Ye. Exchange features of extracellular matrix components in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-alcoholic steatohepatitis. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 101-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10, 12, 17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 129-30.

27. Hryniuk O, Khukhlina O, Liakhovych O, Hutsuliak V, Hnatkovych S. Metabolic and adipocytokine preconditions for progression of non-alcoholic steatohepatitis in obesity patients due to comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of CBU in Medicine and Pharmacy. 2020;1:28-35. doi: <https://doi.org/10.12955/pmp.v1.94>

28. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI столітті; 2020 Тра 22-23; Львів. Львів; 2020, с. 83.

29. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Метаболічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння залежно від коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти; 2020 Чер 25-26; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 92.

30. Hryniuk OYe, Khukhlina OS. Peculiarities of metabolism of hydrocarbon-protein components of the extracellular matrix and their role in the progression of non-alcoholic steatohepatitis and chronic obstructive pulmonary disease in their comorbidity. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю Ожиріння та

метаболический синдром: междисциплинарные аспекты; 2020 Чер 25-26; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 92.

31. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ. Методи патогенетичної корекції у хворих на неалкогольний стеатогепатит та хронічне обструктивне захворювання легень на фоні ожиріння. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії; 2020 Жовт 23-24; Львів. Львів; 2020, с.26-28.

32. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС. Рівень глікемії та його корекція у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення; 2020 Лист 6-7; Київ. Київ; 2020, с. 27-28.

33. Hryniuk OYe. Correction of metabolic disorders in non-alcoholic steatohepatitis and chronic obstructive pulmonary disease, efficiency of antral. В: Бойчук ТМ, Іващук ОІ, Безрук ВВ, редактори. Матеріали 102-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 08, 10, 15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с.132.

34. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС, Гайдичук ВС. Ефективність медикаментозної корекції клінічних проявів та патогенетичних передумов коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. В: Матеріали наук.-практ. конф. Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини; 2021 Кві 15-16; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 96.

35. Hryniuk OYe, Khukhlina OS. Pathomorphological features of liver and lung fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis and obesity for comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. In: Materials 16th Warsaw International Medical Congress; 2021 May 29-30; Warsaw, Poland. Warsaw; 2021, p. 34.

36. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС. Стан вуглеводного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння за умов коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Матеріали наук.-практ. інтернет-

конференції з міжнар. участю Проблемні питання ендокринології; 2021 Чер 22-23; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 36.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

37. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС, Мандрик ОЄ. Особливості вуглеводного спектру у хворих на неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічну хворобу у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. В: Лісовий ВМ, М'ясоєдов ВВ, Журавльова ЛВ, редактори. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини; 2017 Вер 07; Харків. Харків; 2017, с. 28.

38. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Мандрик ОЄ, Антонів АА, Дудка ТВ. Особливості ліпідного профілю крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та неалкогольний стеатогепатит залежно від коморбідних гіпертонічної хвороби та ожиріння. : Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини; 2017 Жов 5-6; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 146.

39. Гринюк ОЄ, Хухліна ОС, Мандрик ОЄ, Антонів АА, Смандич ВС. Інсулінорезистентність та стан вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу та неалкогольний стеатогепатит на фоні ожиріння. В: Хухліна ОС, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини; 2017 Жов 5-6; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с. 146.

40. Hryniuk OYe, Khukhlina OS, Mandryk OE. Features of lipid profile of blood in patients with chronic obstructive pulmonary disease and non-alcoholic steatohepatitis depending on comorbid hypertonic disease and obesity. *Przegląd Lekarski*. 2018;75(1):43.

41. Mandryk OY, Khukhlina OS, Antoniv AA, Dudka TV, Hryniuk OY. The indicators of the liver's dynamic state in patients with nonalcoholic steatohepatitis, depending on the presence of comorbid bronchial asthma and obesity. In: Akiseva A, Nejkov VE, Petkova N, editors. *Materials XVI International medical conference for students and young doctors*; 2018 Oct 8-13; Pleven, Bulgaria. Pleven; 2018, p. 124.

42. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Гринюк ОЄ. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування. Чернівці: БДМУ. 2018. 188 с.

43. Хухліна ОС, Антонів АА, Гринюк ОЄ, Махрова ЄГ, Гарвасюк ОВ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Патент України № 144359. 2020 Вер 26.

44. Хухліна ОС, Антонів АА, Гринюк ОЄ, Махрова ЄГ, Гарвасюк ОВ, винахідники; Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», патентовласник. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Патент України № 144360. 2020 Вер 26.

45. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Раціоналізаторська пропозиція № 41/20. Чернівці: БДМУ; 2020.

46. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Спосіб корекції коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. Раціоналізаторська пропозиція № 42/20. Чернівці: БДМУ; 2020.

47. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Спосіб корекції ліпідного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит та хронічне обструктивне захворювання легень. Раціоналізаторська пропозиція № 45/20. Чернівці: БДМУ; 2020.

48. Хухліна ОС, Гринюк ОЄ, Антонів АА. Спосіб корекції неалкогольного стеатогепатиту на фоні ожиріння 2 ступеня. Раціоналізаторська пропозиція № 44/20. Чернівці: БДМУ; 2020.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. 40th International medical scientific congress (2017 May 12-15, Scopje, Macedonia) *(доповідь, публікація)*.
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини» (2017 Вер 07; Харків) *(публікація)*.
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (2017 Жов 5-6; Чернівці) *(доповідь, публікація)*.
4. Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених ВІМСО (2018 Кві 4-6; Чернівці) *(доповідь, публікація)*.
5. 26th International Medical Students' Conference (2018 Apr 19-21; Cracow, Poland) *(доповідь, публікація)*.
6. XVI International medical conference for students and young doctors (2018 Oct 8-13; Pleven, Bulgaria) *(доповідь, публікація)*.
7. I Національний конгрес пульмонологів України (2018 Жов 18-19; Київ) *(публікація)*.
8. International Conference on Innovations in Science and education (2019, March 18– 20, Prague, Czechia) *(доповідь, публікація)*.
9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Пульмонологія та коморбідність» (2019 Бер 28-29; Чернівці) *(доповідь, публікація)*.
10. Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених ВІМСО (2019 Кві 2-5; Чернівці) *(доповідь, публікація)*.
11. International Congress for Medical Students and Young Doctors (2019 Apr 11-14; Iasi, Romania) *(публікація)*.
12. Науково-практична конференція молодих вчених «Перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини» (2019 Кві 19; Київ) *(публікація)*.
13. 15th Warsaw International Medical Congress (2019, May 9-12; Warsaw, Poland) *(доповідь, публікація)*;

14. International Student Congress ISC (2019, May 30th-June 1st; Graz, Austria) *(доповідь, публікація)*.
15. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Мультидисциплінарний підхід до менеджменту ендокринних захворювань» (2019 Чер 20-25; Чернівці) *(публікація)*.
16. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб» (2019 Жов 15-16; Харків) *(публікація)*.
17. 101-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці 10, 12, 17 лютого 2020 року) *(доповідь, публікація)*.
18. Науково-практична конференція «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI столітті» (2020 Тра 22-23; Львів) *(публікація)*.
19. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти» (2020 Чер 25-26, Чернівці) *(публікація)*.
20. Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії» (2020 Жовт 23-24; Львів) *(публікація)*.
21. Науково-практична конференція «Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення» (2020 Лист 6-7; Київ) *(публікація)*.
22. 102-а підсумкова наукова конференція професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці 8, 10, 15 лютого 2021 року) *(доповідь, публікація)*.
23. Науково-практична конференції «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 15-16 квітня 2021 року) *(доповідь, публікація)*.
24. IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації (Чернівці, 19-21 травня 2021 року) *(доповідь, публікація)*.

25. 16th Warsaw International Medical Congress (2021 May 29-30; Warsaw, Poland. Warsaw) *(доповідь, публікація)*.

26. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Проблемні питання ендокринології» (2021 Чер 22-23; Чернівці) *(публікація)*.

ДОДАТОК В

ДОДАТОК В 1

Розподіл хворих згідно з віковим та гендерним діапазоном

Вік, роки	Вимір.	Групи обстежених хворих						ПЗО, n=30	
		НАСГ+Ож (група 1)		НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2)		ХОЗЛ (група 3)			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
40-49	Чол	3	8,6	10	11,1	4	11,4	5	16,7
	Жін	4	11,4	12	13,3	3	8,6	4	13,3
	Заг	7	20	22	24,4	7	20	9	30
50-59	Чол	9	25,8	21	23,3	8	22,9	8	26,7
	Жін	8	22,9	14	15,6	5	14,3	4	13,3
	Заг	17	48,6	35	38,9	13	37,2	12	40
60-69	Чол	4	11,4	17	18,8	9	25,8	7	23,3
	Жін	7	20	16	17,8	4	11,4	2	6,7
	Заг	11	31,4	33	36,7	13	37,2	9	30
Разом	Чол	16	45,7	48	53,3	21	60	20	66,7
	Жін	19	54,3	42	46,6	14	40	10	33,3
	Заг.	35	100	90	100	35	100	30	100

ДОДАТОК В 2

Розподіл обстежених груп хворих за тривалістю НАСГ

Тривалість захворювання	НАСГ+Ож (група 1) N=35		НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2) N=90	
	Абсол.	%	Абсол.	%
До 5 років	17	48,6	31	34,5
6-10 років	15	42,8	46	51,1
Більше 10 років	3	8,6	13	14,4

ДОДАТОК В 3

Тривалість ожиріння в обстежуваних групах

Тривалість захворювання	НАСГ+Ож (група 1) N=35		НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2) N=90	
	Абсол.	%	Абсол.	%
До 5 років	17	48,6	17	18,9
6-10 років	13	37,1	48	53,3
Більше 10 років	5	14,3	25	27,8

ДОДАТОК В 4

Розподіл обстежених груп хворих за тривалістю ХОЗЛ

Тривалість захворювання	ХОЗЛ (група 3), n=35		НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2) n=90	
	Абсол.	%	Абсол.	%
До 10 років	11	31,4	37	61,7
11-20 років	18	51,4	15	25
Більше 21 років	6	17,2	8	13,3

ДОДАТОК В 5

Розподіл обстежених груп хворих за GOLD 2020

ЛН		ХОЗЛ N=35			ХОЗЛ+НАСГ N=90		
		2 B	3 C	3 D	2 B	3 C	3 D
1	2	3	4	5	6	7	8
I	Абсол.	17	-	-	26	-	-
	%	48,6	-	-	28,9	-	-
II	Абсол.	1	4	5	21	7	10
	%	2,8	11,43	14,3	23,3	7,8	11,12

Продовження додатку В 5

1	2	3	4	5	6	7	8
III	Абсол.	-	2	6		6	21
	%	-	5,7	17,1		6,7	23,3
Разом	Абсол.	18	6	11	47	13	32
	%	51,4	17,1	31,43	52,2	14,5	35,5

ДОДАТОК В 6

Частота виникнення клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ, %

Синдроми	Групи обстежених хворих					
	НАСГ, n=35 (група 1)		НАСГ + ХОЗЛ, n=90 (група 2)		OR	
	Абс.	%	Абс.	%	OR	ДІ 95%
Астено-вегетативний	15	42,6	78	87,2	8,67*	3,51-21,41
Диспепсія	14	40,5	63	70,1	3,50*	1,55-7,89
Холестаза клінічно	10	28,6	56	62,5	4,12*	1,76-9,62
Абдомінально-больовий	8	22,6	48	53,7	3,86*	1,58-9,40
Гепатомегалія	33	94,8	89	98	5,39*	0,47-61,48
Спленомегалія	5	13,4	32	36,1	3,31*	1,17-9,37
Цитоліз	35	100,0	90	100,0	1,0	0,58-62,50
Холестаза, б/х	12	33,7	66	73,5	5,27*	2,27-12,21
Мезенхімально-запальний	17	48,3	82	90,9	10,85*	4,06-29,0
ПКН	7	19,7	46	51,2	4,18*	1,66-10,55
ПТГ	15	44,2	84	93,4	14,0*	4,68-41,83

Примітка: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05).

ДОДАТОК В 7

Дані біохімічного дослідження крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ, (M±m)

Показники, од. вимірювання	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих	
		НАСГ, n=35 (група 1)	НАСГ +ХОЗЛ, n=90 (група 2)
АсАТ, мкмоль/год×л	0,39±0,01	0,95±0,014*	1,29±0,027*/**
АлАТ, мкмоль/год×л	0,38±0,01	1,18±0,013*	1,46±0,013*/**
Коеф.де Рітіса	1,03±0,02	0,80±0,007*	0,88±0,005*/**
Білірубін заг., мкмоль/л	19,21±1,09	27,92±1,21*	36,21±1,05*/**
Білірубін пр., мкмоль/л	4,51±0,22	8,29±0,25*	10,39±0,27*/**
Білірубін непр, мкмоль/л	14,70±0,31	19,63±0,77*	25,82±0,93*/**
ГГТ, ммоль/год×л	5,20± 0,13	6,12±0,10*	6,81±0,09*/**
ЛФ, ммоль/год×л	1,25± 0,04	1,48±0,01*	1,77±0,03*/**
Тимолова проба, у.о.	2,80± 0,12	3,72±0,13*	4,48±0,14*/**
Заг. білок, г/л	76,18±2,15	69,27±1,93	60,15±1,35*/**
Альбуміни, %	59,39±2,21	53,26±2,42	41,67±2,27*/**
Глобуліни, %	40,65±2,50	46,83±2,14	58,41±2,16*/**
А/Г коеф.	1,46±0,002	1,14±0,006*	0,71±0,003*/**
Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p <0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p <0,05).			

ДОДАТОК В 8

Показники Steato-, Nash- та Ash- тестів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ та за ізолюваного ХОЗЛ (M±m)

Показники, од. вимірювання	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих		
		НАСГ, n=35 (група 1)	НАСГ+ХОЗЛ, n=90 (група 2)	ХОЗЛ, n=35 (група 3)
Steato-test, у.о.	0,18±0,05	0,61±0,02*	0,75±0,02*/**	0,32±0,02**/**
Nash-test, у.о.	0,24±0,05	0,77±0,03*	0,81±0,02*/**	0,25±0,02**/**
Ash-test, у.о.	0,11±0,05	0,13±0,02	0,10±0,01	0,12±0,01

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ (p<0,05).

ДОДАТОК В 9

Ступінь стеатозу у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ, %

Ступінь стеатозу печінки	Групи обстежених хворих			
	НАСГ, n=35 (група 1)		НАСГ+ХОЗЛ, n=90 (група 2)	
	Абс.	%	Абс	%
S0	0	0	0	0
S1	20	57,1	15	16,3*
S2	11	31,4	52	57,9*
S3	4	11,5	23	25,8*

Примітка: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05).

ДОДАТОК В 10

Антропометричні показники обстежених пацієнтів (M±m)

Показники		ПЗО, n=30	НАСГ+Ож (група 1), n=35	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=90	ХОЗЛ (група 3), n=35
Маса тіла, кг	разом	67,55±2,61	90,53±3,26*	95,22±3,27*	69,34±2,88
	чоловіки	68,65±2,23	92,64±3,28*	97,45±3,29*	68,89±2,72
	жінки	66,45±2,18	88,42±3,25*	94,33±3,26*	66,23±2,24
Зріст, м	разом	1,71±0,04	1,70±0,03	1,69±0,03	1,71±0,06
	чоловіки	1,73±0,06	1,71±0,05	1,71±0,05	1,73±0,07
	жінки	1,69±0,02	1,69±0,02	1,67±0,02	1,69±0,04
ІМТ, кг/м ²	разом	23,10±1,46	31,50±1,43*	33,27±1,48*	23,71±1,53
	чоловіки	22,93±1,45	31,32±1,41*	33,32±1,51*	23,01±1,48
	жінки	23,26±1,47	30,95±1,54*	33,46±1,52*	23,18±1,47
ОТ, см	разом	77,05±2,41	110,01±4,34*	111,56±4,53*	78,23±3,24
	чоловіки	78,45±2,42	111,51±4,52*	116,23±4,64*	79,67±3,46
	жінки	75,65±2,40	108,48±4,37*	110,33±4,42*	76,45±1,46
ОС, см	разом	97,55±3,22	112,56±4,22*	116,34±4,33*	98,78±3,27
	чоловіки	95,43±3,21	105,46±4,08*	107,23±4,12*	96,34±3,05
	жінки	99,67±3,23	119,67±4,35*/#	126,27±4,56*/#	100,44±3,36
ОТ/ОС	разом	0,78±0,04	0,98±0,08*	0,96±0,08*	0,79±0,06
	чоловіки	0,82±0,06	1,06±0,09*	1,08±0,09*	0,83±0,07
	жінки	0,76±0,07	0,91±0,05*	0,86±0,07*	0,76±0,05
Примітки: 1. * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником 1 групи; 3. # – різниця вірогідна між чоловіками та жінками (p<0,05).					

ДОДАТОК В 11

Дані ультразвукографічного дослідження печінки та селезінки, фіброеластографії за хвилиною зсуву у хворих на НАСГ залежно від наявності коморбідності з ХОЗЛ (M±m)

Показники	Групи обстежених хворих		
	ПЗО, n=30	НАСГ, (група 1) n=35	НАСГ+ХОЗЛ, (група 2) n=90
Розмір правої долі печінки, мм	129,67±3,67	161,45±3,45*	177,52±3,34*/**
Розмір лівої долі печінки, мм	68,45±3,24	110,56±3,21*	123,34±3,37*/**
Ширина селезінки, мм	46,76±2,87	56,22±2,57*	61,48±2,67*
Довжина селезінки, мм	106,57±3,05	119,32±3,23*	126,16±3,45*
Жорсткість паренхіми печінки за хвилиною зсуву, м/с	0,97±0,01	1,28±0,01*	1,35±0,01*/**
Примітки: 1. * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p<0,05); 2. ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05).			

ДОДАТОК В 12

Якісні дані ультразвукографічного дослідження печінки у хворих на НАСГ залежно від наявності коморбідності з ХОЗЛ (M±m)

Синдроми	Групи обстежених хворих					
	НАСГ, n=35 (група 1)		НАСГ + ХОЗЛ, n=90 (група 2)		OR	
	Абс.	%	Абс.	%	OR	ДІ 95%
1	2	3	4	5	6	7
Дистальне згасання УЗ сигналу	35	100	90	100	1,0	0,58-62,5
Підвищення ехогенності паренхіми	33	94,3	88	97,7	2,67*	0,36-19,17
Нерівний контур печінки	1	2,8	3	3,1	1,17	0,12-11,67
Рівний контур печінки	34	97,1	87	96,6	0,85	0,09-8,49
Заокруглений нижній край печінки	27	77,1	74	82,2	1,37	0,53-3,57

Продовження додатку В 12

1	2	3	4	5	6	7
Збіднений судинний малюнок	24	68,6	78	86,7	2,68*	1,16-7,60
Дрібнозерниста структура печінки	30	85,7	54	60,0	0,25	0,09-0,70
Середньозерниста структура печінки	4	14,3	34	37,8	4,70*	1,57-14,49
Грубозерниста структура печінки	1	2,8	2	2,2	0,77	0,07-8,80

ДОДАТОК В 13

Матриця кореляційних зв'язків між ГРІ та антропометричними показниками, маркерами цитолізу, холестазу. (r, p) у хворих на НАСГ та ожиріння

У групі хворих на НАСГ та ожиріння					
Показник	ІМТ	ОТ/ОС	АлАТ	ЛФ	ГГТ
ГРІ	0,64*	0,57*	0,38*	0,33*	0,28*
У групі хворих на НАСГ, ожиріння та коморбідним ХОЗЛ					
ГРІ	0,71*	0,64*	0,43*	0,42*	0,45*
Примітка: * - показник вірогідний при рівні значущості $p < 0,05$.					

ДОДАТОК В 14

Динаміка показників функції зовнішнього дихання (% від належних показників) до та після проби з сальбутамолом у хворих на ХОЗЛ залежно від наявності коморбідності з НАСГ (M±m)

Показник	ПЗО	ХОЗЛ 2В n=18 (3А підгрупа)		ХОЗЛ 3С,D n=17 (3В підгрупа)		НАСГ+ХОЗЛ 2В n=47 (2А підгрупа)		НАСГ+ХОЗЛ 3С, D n=43 (2В підгрупа)	
		До інгаляції	Після інгаляції	До інгаляції	Після інгаляції	До інгаляції	Після інгаляції	До інгаляції	Після інгаляції
ОФВ ₁ , %	98,2±2,12	60,5±1,56*	67,2±1,43*/*	37,8±1,22*	41,5±1,18*	54,8±1,25*	58,2±1,32	31,8±1,26	35,7±1,26*
			*			/#	*/#	*/#	/#
ФЖЄЛ, %	105,6±2,45	94,7±1,34*	99,9±1,27*/*	90,5±1,46*	94,7±1,07*	91,0±1,53*	94,8±1,27	87,1±1,84	89,5±1,27
			*				*/#	*	*/#
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, %	93,0±2,28	63,8±1,19*	68,3±1,23*	41,8±1,29*	45,8±1,12*	60,2±1,55*	63,1±1,17	38,8±1,63	39,8±1,25*
						**	*/#	*	
ЖЄЛ, %	90,4±2,14	75,4±1,54*	82,6±1,15*/*	66,9±2,07*	70,5±1,19*	56,4±1,09*	59,6±1,42	48,5±1,34	50,8±1,42*
			*			/#	*/#	*/#	/#
ПОШВ, %	79,12±2,41	40,9±1,47*	45,5±1,87*	37,8±1,38*	41,6±1,24*	35,3±1,28*	41,9±1,65	33,6±1,73	35,4±1,33*
						/#	*	*	/#

Примітки: 1. * - зміни вірогідні у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - зміни вірогідні у порівнянні з показником до інгаляції(p<0,05); 3. # - зміни вірогідні у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ (p<0,05);

ДОДАТОК В 15

Постбронходилятаційні показники функції зовнішнього дихання (% від належних) у хворих на ХОЗЛ залежно від наявності коморбідності з НАСГ (M±m)

Показник	ПЗО	ХОЗЛ 2В n=18 (3А підгрупа)	ХОЗЛ 3С, D n=17 (3В підгрупа)	НАСГ+ХОЗЛ 2В n=47 (2А підгрупа)	НАСГ+ХОЗЛ 3С, D n=43 (2В підгрупа)
ОФВ1, %	98,2±2,12	67,2±1,43*	41,5±1,18*/**	58,2±1,32 */**/**	35,7±1,26 */**/**/#
ФЖЄЛ, %	105,6±2,45	99,9±1,27*	94,7±1,07*/**	94,8±1,27*/**	89,5±1,28 */**/**/#
ОФВ1/Ф ЖЄЛ, %	93,0±2,28	67,3±1,23*	43,8±1,12*/**	63,1±1,67 */**/**	39,8±1,25 */**/**/#
ЖЄЛ, %	90,4±2,14	82,6±1,15*	70,5±1,19*/**	59,6±1,42 */**/**	50,8±1,43 */**/**/#
ПОШВ, %	79,12±2,41	39,2±1,38*	41,6±1,24*/**	41,9±1,65*	35,4±1,33 */**/**/#
Примітки: 1. * - зміни вірогідні у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - зміни вірогідні при порівнянні показників у хворих на ХОЗЛ 2В (p<0,05); 3. *** - зміни вірогідні при порівнянні показників у хворих на ХОЗЛ 3С, D (p<0,05); 4. # - . зміни вірогідні при порівнянні показників у хворих НАСГ та ХОЗЛ 2В(p<0,05).					

ДОДАТОК В 16

Показники глікемії та регуляції обміну вуглеводів у хворих на НАСГ та ожиріння залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ (M±m)

Показник, од. вимір.	Групи обстежених хворих та ПЗО			
	ПЗО, n=30	НАСГ + Ож (група 1), n=35	НАСГ, Ож + ХОЗЛ (група 2), n=90	ХОЗЛ (група 3), n=35
Глюкоза натще, ммоль/л	5,12±0,10	5,68±0,13*	5,85±0,11*/**	5,27±0,09**/**
Глюкоза ч-з 2 год, ммоль/л	7,41±0,21	8,79±0,27*	9,96±0,25*/**	7,73±0,21**/**
Інсулін, мкОД/мл	9,93±2,11	23,35±2,38*	28,52±2,26*/**	15,85±2,14**/**
Hb A _{1c} , %	5,05±0,12	5,53±0,10*	5,67±0,11*/**	5,09±0,15**/**
НОМА-IR	1,29±0,07	3,04±0,12*	3,70±0,13*/**	2,05±0,10**/**

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ (p<0,05).

ДОДАТОК В 17

Матриця кореляційних зв'язків між вмістом в крові глюкози, маркерами ІР та маркерами цитолізу, холестази, мезенхімального запалення, ступеня стеатозу, фіброзу печінки (r, p)

Показник	Білірубін	АлАТ	ГГТ	Тимол. пр.	Steato-test	Fibro-test
Глюкоза	0,38*	0,45*	0,38*	0,47*	0,59*	0,57*
Інсулін	0,35*	0,42*	0,36*	0,45*	0,56*	0,52*
НОМА IR	0,41*	0,53*	0,47*	0,61*	0,73*	0,65*

Примітка: 1. * - показник вірогідний при рівні значущості p<0,05.

ДОДАТОК В 18

Показники ліпідного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ та у практично здорових осіб (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих		
		НАСГ+Ож (група 1), n=35	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=90	ХОЗЛ (група 3), n=35
Заг. ліпіди, ммоль/л	5,70±0,12	7,38±0,11*	7,97±0,17*/**	6,25±0,10**/**
Загальний ХС, ммоль/л	4,62±0,10	6,27±0,09*	6,73±0,11*/**	5,31±0,16**/**/**
ТГ, ммоль/л	1,37±0,05	2,55±0,08*	2,98±0,09*/**	2,21±0,07**/**/**
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	2,69±0,06	4,18±0,04*	3,26±0,03*/**	2,76±0,06**/**/**
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1,31±0,05	0,93±0,01*	2,12±0,01*/**	1,55±0,03**/**/**
ІА	2,53±0,07	5,74±0,09*	2,17±0,07*/**	2,42±0,08**

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ (p<0,05).

ДОДАТОК В 19

Матриця кореляційних зв'язків між вмістом в крові ХС, ТГ, основних фракцій ліпопротеїнів та маркерами цитолізу, холестази, мезенхімального запалення, ступеня стеатозу, фіброзу печінки (r, p)

Показник	Білірубін	АлАТ	ГГТ	Тимол. пр.	Steato-test	Fibro-test
ХС	0,33*	0,37*	0,52 *	0,34 *	0,70*	0,55*
ТГ	0,51*	0,55 *	0,63 *	0,54 *	0,79*	0,57*
ЛПНЦ	0,36*	0,39*	0,56 *	0,37 *	0,75*	0,56*
ЛПВЦ	-0,15	-0,22	-0,26	-0,34 *	-0,62*	-0,48*
ІА	0,11	0,23	0,38 *	0,30 *	0,55*	0,39*

Примітка: 1. * - показник вірогідний при рівні значущості p<0,05.

ДОДАТОК В 20

Вміст адипонектину, лептину та цитокератину-18 у хворих на НАСГ залежно від коморбідності з ХОЗЛ, (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих		
		НАСГ+Ож (група 1), n=35	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=90	ХОЗЛ (група 3), n=35
Лептин, нг/мл	7,15±0,27	33,22±1,25*	38,87±1,38**/**	9,54±0,84**/**
Адипонектин, нг/мл	7,64±0,13	4,53±0,13*	3,25±0,03**/**	7,26±0,15**/**
Лептин/адипонектин	0,93±0,21	7,31±0,69*	11,96±0,71**/**	1,31±0,49**/**
Цитокератин-18, ОД/л	53,81±2,12	338,58±3,25*	375,62±3,87**/**	142,85±2,94**/**

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ (p<0,05).

ДОДАТОК В 21

Матриця встановлених кореляційних взаємозв'язків між адипоцитокінами та ліпідним профілем крові у групі хворих на НАСГ, ожиріння та коморбідним ХОЗЛ (r, p)

Показник	ЗХС	ТГ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПВЩ	ІА
Адипонектин	-0,53*	-0,57*	-0,55*	0,59*	-0,43*
Лептин	0,67*	0,72*	0,68*	-0,53*	0,57*
Лептин/адипонектин	0,69*	0,74*	0,79*	-0,89*	0,68*

Примітка: 1. * - показник вірогідний при рівні значущості p<0,05.

ДОДАТОК В 22

Матриця встановлених кореляційних взаємозв'язків між адипоцитокінами та вуглеводним спектром крові у групі хворих на НАСГ, ожиріння та коморбідним ХОЗЛ (r, p)

Показник	Глюкоза	Інсулін	НОМА IR	ГРІ	ОТ/ОС	ІМТ
Адипонектин	-0,58*	-0,56*	-0,69*	-0,58*	-0,51*	-0,39*
Лептин	0,69*	0,72*	0,78*	0,68*	0,54*	0,58*
Лептин/адипонектин	0,71*	0,79*	0,86*	0,72*	0,57*	0,62*

Примітка: 1. * - показник вірогідний при рівні значущості $p < 0,05$.

ДОДАТОК В 23

Показники NO, СРБ та вміст у крові H₂S у хворих на НАСГ за умов поєднаного перебігу з ХОЗЛ, (M±m).

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих		
		НАСГ+Ож (група 1), n=35	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=90	ХОЗЛ (група 3), n=35
NO, мкмоль/л	17,62±1,43	42,71±1,53*	35,49±0,66*/**	32,28±0,71*/**/**
СРБ, мг/л	1,89±0,23	4,85±0,35*	8,14±0,52*/**	6,18±0,48*/**/**
H ₂ S, мкмоль/л	75,3±3,2	62,7±3,2*	31,8±1,68*/**	54,36±2,32*/**/**

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ ($p < 0,05$).

ДОДАТОК В 24

Вміст у крові метаболітів NO, СРБ та H₂S у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та за поєднаного перебігу з неалкогольним стеатогепатитом

Показники , од. вимір.	ПЗО (n=20)	Групи обстежених хворих			
		ХОЗЛ 2 В (3А підгрупа)	ХОЗЛ 3 С, D, (3В підгрупа)	НАСГ + ХОЗЛ 2 В (2А підгрупа)	НАСГ + ХОЗЛ 3 С, D (2В підгрупа)
NO, мкмоль/л	17,62±1,4 3	29,58±0,23*	33,18±0,31*/ **	34,21±0,57*/ **	36,19±0,35 **/**/**
СРБ, мг	1,89±0,23	5,98±0,47*	6,38±0,49*/ *	7,62±0,48*/ *	8,66±0,52 **/**/**
H ₂ S, мкмоль/л	75,3±3,2	59,21±1,40*	51,52±1,32*/ **	43,24±1,53*/ **/**	27,8±1,38 **/**/**/#
Примітки: 1. * - зміни вірогідні у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - зміни вірогідні при порівнянні показників у хворих на ХОЗЛ 2В(p<0,05); 3. *** - зміни вірогідні при порівнянні показників у хворих на ХОЗЛ 3 С, D (p<0,05); 4. # - . зміни вірогідні при порівнянні показників у хворих на НАСГ та ХОЗЛ 2В (p<0,05).					

ДОДАТОК В 25

Матриця встановлених кореляційних взаємозв'язків між гідрогеном сульфідом та маркерами цитолізу, ліпідним спектром крові, компонентами сполучної тканини, показниками бронхообструкції, плазмового протеолізу та нітрозитивного стресу у групі хворих на НАСГ, ожиріння та коморбідним ХОЗЛ (r, p)

Показник	АлАТ	ХС	ТГ	ЛПНЩ	ЛПВЩ	ІА
H ₂ S	-0,66*	-0,61*	-0,65*	-0,52*	-0,48*	0,38*
	БЗОП	ВОП	ГА	СК	ЦП	ОФВ1
	-0,71*	-0,65*	-0,68*	-0,66*	-0,48*	0,69*
	ІЛАА	ІЛАК	КЛА	NO		
	-0,56*	-0,52*	-0,48*	-0,55*		
Примітка.* - показник вірогідний при рівні значущості p<0,05.						

ДОДАТОК В 26

Показники стану компонентів сполучної тканини та протеолізу у хворих на неалкогольний стеатогепатит та хронічне обструктивне захворювання легень (M±m)

Показники, од. вимірювання	Групи обстежених хворих та ПЗО			
	ПЗО, n=30	НАСГ+Ож (група 1), n=35	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=90	ХОЗЛ (група 3), n=35
FibroTest, у.о.	0,18±0,01	0,31±0,02*	0,43±0,01*/**	0,23±0,01**/**
БЗОП, мкмоль/л	41,48±3,72	66,61±2,89*	92,79±3,31*/**	69,55±2,85**/**/**
ВОП, мкмоль/л	12,39±0,34	14,74±0,42*	20,86±0,67*/**	16,37±0,31**/**/**
ГА, ммоль/л	5,57±0,02	6,56±0,13*	7,58±0,17*/**	6,35±0,11**/**
СК, ммоль/л	1,92±0,03	2,46±0,04*	3,58±0,09*/**	2,62 ±0,06**/**
Колаген IV типу, нг/мл	14,23±1,17	23,38±1,93*	43,76±2,27*/**	21,42±1,93**/**
КЛА, у.о.	0,84±0,01	0,91±0,01*	1,25±0,01*/**	0,95±0,01**/**/**

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ (p<0,05).

ДОДАТОК В 27

Матриця встановлених кореляційних взаємозв'язків між показником Fibrotest та активністю цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдромів, протеолізу та компонентами сполучної тканини, ендотеліальної дисфункції, гідроген сульфідом, цитокератином-18 у групі хворих на НАСГ, ожиріння та коморбідним ХОЗЛ (r, p)

Показник	АлАТ	АсАТ	ЛФ	Тимолова проба	КЛА	H2S
FibroTest	0,66*	0,51*	0,71*	0,74*	0,28	-0,75*
	БЗОП	ВОП	ГА	СК	ЦК-18	NO
FibroTest	0,69*	0,47*	0,27	0,42*	0,73*	0,48*

Примітка.* - показник вірогідний при рівні значущості p<0,05.

ДОДАТОК В 28

Показники інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та стан чинників антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та ХОЗЛ
($M \pm m$)

Показники, од. вимірювання	Групи обстежених хворих та ПЗО			
	ПЗО, n=30	НАСГ+Ож (група 1), n=35	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=90	ХОЗЛ (група 3), n=35
МА у Ер., мкмоль/л	6,40±0,05	9,27±0,18*	10,93±0,19*/**	8,54±0,15*/**/****
ПЗ, Е220/мл крові	2,95±0,03	5,17±0,12*	6,52±0,13*/**	4,37±0,09*/**/****
ДК, Е232/мл крові	1,53±0,02	2,75±0,03*	2,97±0,04*/**	2,35±0,02*/**/****
ГВ, мкмоль/л	0,95±0,03	0,66±0,02*	0,59±0,01*/**	0,69±0,02*/**/****
Каталаза, ммоль/1хв.×1гНб	15,05±0,21	22,34±0,25*	25,66±0,23*/**	20,95±0,24*/**/****
ЦП, ммоль/л	12,63±0,12	16,21±0,47*	27,45±0,21*/**	19,87±0,73*/**/****
Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$); 3. **** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ ($p < 0,05$).				

ДОДАТОК В 29

Показники інтенсивності системного ендотоксикозу, плазмового протеолізу, колагенолізу у хворих на неалкогольний стеатогепатит із супровідним ожирінням та ХОЗЛ (M±m)

Показники, од. вимірювання	Групи обстежених хворих та ПЗО			
	ПЗО, n=30	НАСГ+Ож (група 1), n=35	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=90	ХОЗЛ (група 3), n=35
Лізис азоальбуміну, мкг/мл×год	2,91±0,06	3,59±0,04*	4,16±0,08*/**	3,31±0,01*/**/**
Лізис азоказеїну, мкг/мл×год	2,59±0,05	2,96±0,02*	3,58±0,03 */**	3,35±0,02 */**/**
Лізис азоколу, мкг/мл×год	0,84±0,04	0,91±0,01*	1,23±0,05 */**	0,98±0,03 */**/**
α ₂ -МГ, ммоль/л	2,35±0,12	3,94±0,13*	4,03±0,12*/**	3,79±0,11*/**/**
СМП 254, у.о./л	0,24±0,001	0,36±0,02 *	0,44±0,03 */**	0,39±0,02 */**/**
СМП 280, у.о./л	0,26±0,001	0,43±0,01*	0,52±0,02 */**	0,41±0,01*/**/**
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ (p<0,05).				

ДОДАТОК В 30

Показники стану гепатоцитів, згідно з даними морфологічного дослідження у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння, залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ та у практично здорових осіб (ПЗО) ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=11	Групи обстежених хворих		
		НАСГ+Ож (група 1), n=13	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=14	ХОЗЛ (група 3), n=12
Відсоток гепатоцитів у стані стеатозу (%)	відсутні	24,2±0,64*	46,4±1,12*/**	4,8±0,31*/**/**
Відсоток гепатоцитів у стані некрозу (%)	відсутні	5,2±0,27*	8,5±0,34*/**	0,2±0,01*/**/**
Відсоток гепатоцитів у стані зернистої дистрофії (%)	0,2±0,02	38,1±1,98*	38,6±1,94*	39,4±2,02*
Відсоток гепатоцитів у стані онкозу (%)	відсутні	2,6±0,12*	5,4±0,17*/**	0,8±0,03*/**/**
Відсоток гепатоцитів з ознаками ліпофусцинозу (%)	відсутні	1,4±0,10*	4,3±0,22*/**	0,1±0,01*/**/**
Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ ($p < 0,05$).				

ДОДАТОК В 31

Показники стану сполучної тканини печінки згідно з даними морфологічного дослідження у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідного

ХОЗЛ та у здорових осіб (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=11	Групи обстежених хворих		
		НАСГ+Ож (група 1), n=13	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=14	ХОЗЛ (група 3), n=12
Питомий об'єм сполучної тканини в печінці (%)	2,9±0,11	8,8±0,32*	16,6±0,48*/**	6,4±0,24*/**/**
Питомий об'єм колагенових волокон в СТ портальних трактів печінки (%)	54,1±1,64	63,2±2,46*	88,3±3,08*/**	64,2±1,97*/**/**
Оптична густина забарвлення колагенових волокон аніліновим синім при забарвленні за Н.З.Слінченком у СТ портальних трактів печінки (в.од.опт.густ.)	0,192± 0,0012	0,224± 0,0014*	0,275±0,0015* /**	0,227±0,0014*/* **
Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ (p<0,05).				

ДОДАТОК В 32

Морфологічні показники стану сполучної тканини легень у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ та у здорових осіб
($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=11	Групи обстежених хворих		
		НАСГ+Ож (група 1), n=13	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=14	ХОЗЛ (група 3), n=12
Питомий об'єм сполучної тканини в легенях (%)	7,4±0,24	9,9±0,29*	19,8±0,37*/**	16,2±0,32*/ **/**
Питомий об'єм колагенових волокон у перибронхіальній СТ (%)	52,4±1,78	60,5±2,03*	68,0±2,07*	64,9±2,01*
Оптична густина забарвлення колагенових волокон аніліновим синім за Н.З.Слінченком у пери- бронхіальній СТ (в. од. опт. густ.)	0,184± 0,0012	0,219± 0,0013*	0,284± 0,0014*/**	0,280± 0,0014*/**
Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ ($p < 0,05$).				

ДОДАТОК В 33

Показники стану ліпоцитів легень, згідно з даними морфологічного дослідження у хворих на НАСГ та ожиріння, залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ та у здорових осіб (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=11	Групи обстежених хворих		
		НАСГ+Ож (група 1), n=13	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=14	ХОЗЛ (група 3), n=12
Питомий об'єм ліпоцитів у перибронхіальній сполучній тканині (%)	0,2±0,01	8,2±0,22*	14,8±0,31*/**	0,5±0,02*/**/**
Середній діаметр ліпоцитів у перибронхіальній сполучній тканині (мкм)	22,4±0,38	34,2±0,46*	39,8±0,50*/**	22,5±0,34**/**
Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ (p<0,05).				

ДОДАТОК В 34

Показники стану кровоносних судин легень згідно з даними морфологічного дослідження у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ та у здорових осіб (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=11	Групи обстежених хворих		
		НАСГ+Ож (група 1), n=13	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=14	ХОЗЛ (група 3), n=12
Питомий об'єм кровоносних судин у перибронхіальній сполучній тканині (%)	8,0±0,33	8,2±0,27	11,5±0,44*/**	14,7±0,58 */**/**
Відсоток венозних судин з тромбозом у перибронхіальній сполучній тканині (%)	відсутні	0,8±0,03*	14,7±0,51*/**	12,0±0,38 */**/**
Відсоток венозних судин з тромбозом у респіраторних відділах легень (%)	відсутні	0,8±0,02*	11,0±0,29*/**	4,5±0,15 */**/**
Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ (p<0,05).				

ДОДАТОК В 35

Відсоток заповнення просторів респіраторних відділів легень десквамованими клітинами (%) згідно з даними морфологічного дослідження у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ та у здорових осіб (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=11	Групи обстежених хворих		
		НАСГ+Ож (група 1), n=13	НАСГ, Ож із ХОЗЛ (група 2), n=14	ХОЗЛ (група 3), n=12
Відсоток заповнення просторів респіраторних відділів легень десквамованими клітинами (%)	2,3±0,09	4,5±0,13*	21,6±0,26 */**/**	16,2±0,21 */**/**
Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ (p<0,05).				

ДОДАТОК В 36

Динаміка клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту та коморбідного хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на ожиріння на 14 та 60 отримуваної терапії (%)

Синдроми	Групи	До лікування		На 14-й день лікування		На 60-й день лікування		Показник вірогідності			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	p			
								0-14	0-60	0-14 1-2, 2-3, 1-3	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Астено- вегетативний	I	26	86,7	21	70,0	8	26,7	0,076	<0,01*	p1-2=0,155	p1-2=0,069
	II	26	86,7	18	67,2	3	10,0	0,016*	<0,01*	p2-3=0,153	p2-3=0,323
	III	27	90,0	15	50,0	2	6,7	0,0007*	<0,01*	p1-3=0,062	p1-3=0,034*
Диспепсії	I	21	70,0	16	53,3	7	23,3	0,0515	0,003*	p1-2=0,0903	p1-2=0,109
	II	20	66,7	11	36,7	3	10	0,0143*	<0,01*	p2-3=0,02056	p2-3=0,249
	III	22	73,3	10	33,3	1	3,3	0,0017*	<0,01*	p1-3=0,0625	p1-3=0,024*
Холестази клінічно	I	18	60,0	14	46,7	11	36,7	0,1213	0,0413*	p1-2=0,1979	p1-2=0,0046*
	II	19	63,3	13	43,3	4	13,3	0,0631	0,0017*	p2-3=0,1815	p2-3=0,0378*
	III	19	63,3	11	36,7	2	6,7	0,0252	<0,01*	p1-3=0,153	p1-3=0,0046*
Абдомінально- больовий	I	16	53,3	13	43,3	8	26,7	0,1522	0,0158*	p1-2=0,1211	p1-2=0,0338*
	II	17	56,7	9	30,0	2	6,7	0,0129*	<0,01*	p2-3=0,2163	p2-3=0,3814

Продовження додатку В 36

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	III	15	50,0	8	26,7	1	3,3	0,0388*	0,0002*	p1-3=0,0878	p1-3=0,0119*
Гепатомегалія	I	29	96,7	25	83,3	7	23,3	0,0854	<0,01*	p1-2=0,2469	p1-2=0,0599
	II	30	100	24	80,0	2	6,7	0,0119*	<0,01*	p2-3=0,252	p2-3=0,3814
	III	30	100	24	80,0	1	3,3	0,0119*	<0,01*	p1-3=0,2469	p1-3=0,0239*
Спленомегалія	I	10	33,3	10	33,3	6	20,0	0,1652	0,1192	p1-2=0,2102	p1-2=0,1631
	II	11	36,7	9	30,0	3	10,0	0,1864	0,0128*	p2-3=0,2213	p2-3=0,1009
	III	11	36,7	9	30,0	2	6,7	0,1864	0,0046*	p1-3=0,2102	p1-3=0,1186
Цитоліз	I	30	100	25	83,3	5	16,7	0,0261*	<0,01*	p1-2=0,2073	p1-2=0,0854
	II	30	100	23	76,7	1	3,3	0,0053*	<0,01*	p2-3=0,158	p2-3=0,5
	III	30	100	20	66,7	0	0	0,0004*	<0,01*	p1-3=0,0805	p1-3=0,0261*
Холестаза б/х	I	21	70,0	16	53,3	11	36,7	0,089	0,0075	p1-2=0,1917	p1-2=0,0128*
	II	22	73,3	15	50,0	3	10,0	0,0388	<0,01*	p2-3=0,1971	p2-3=0,3234
	III	23	76,7	14	46,7	2	6,7	0,0127*	<0,01*	p1-3=0,1788	p1-3=0,0046*
Мезенхімально-запальний	I	28	93,3	24	80,0	6	20,0	0,1009	<0,01*	p1-2=0,1597	p1-2=0,0461*
	II	27	90,0	21	70,0	1	3,3	0,0415*	<0,01*	p2-3=0,2102	p2-3=0,5
	III	27	90,0	20	66,7	0	0	0,0236*	<0,01*	p1-3=0,1192	p1-3=0,0119*
ПКН	I	15	50,0	13	43,3	7	23,3	0,1791	0,0223*	p1-2=0,1815	p1-2=0,0599

Продовження додатку В 36

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	II	16	53,3	11	36,7	2	6,7	0,0903	<0,01*	p2-3=0,1864	p2-3=0,3814
	III	15	50,0	9	30,0	1	3,3	0,0616	<0,01*	p1-3=0,1211	p1-3=0,0239*
ПТГ	I	28	93,3	25	83,3	8	26,7	0,1605	<0,01*	p1-2=0,2073	p1-2=0,0338
	II	27	90,0	23	76,7	2	6,7	0,1096	<0,01*	p2-3=0,2398	p2-3=0,3814
	III	29	96,7	21	70,0	1	3,3	0,0057*	<0,01*	p1-3=0,1175	p1-3=0,0119*

Примітки: * різниця достовірна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$); ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи 1 ($p < 0,05$); *** – різниця достовірна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи 2 ($p < 0,05$); p0-14 – достовірність різниці показників на 14-й день лікування; p0-60 – достовірність різниці показників на 60-й день лікування; p1-2 – достовірність різниці показників між хворими I та II групи; p1-3 – достовірність різниці показників між хворими I та III групи; p2-3 – достовірність різниці показників між хворими II та III групи.

ДОДАТОК В 37

Показники пошкодження та функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та ХОЗЛ у динаміці лікування, (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	Групи	До лікування	Після 14-денного лікування	Після 60-денного лікування
1	2	3	4	5	6
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,21±1,09	I	36,21±1,23*	32,82±1,53*	24,62±1,49*/**
		II	36,23±1,25*	25,54±1,24*/**/#	18,12±1,12**/#
		III	36,22±1,25*	22,26±1,28*/**/#	17,52±1,12**/#
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,51±0,22	I	10,39±0,27*	8,74±0,17*/**	7,27±0,51*/**
		II	10,38±0,26*	4,17±0,32**/#	3,89±0,19*/**/#
		III	10,37±0,27*	3,92±0,18*/**/#	3,37±0,27*/**/#
Непрямий білірубін, мкмоль/л	14,70±0,31	I	25,82±0,95*	21,56±0,81*/**	17,35±0,83**
		II	25,84±0,96*	19,37±0,73*/**/#	14,23±0,64**/#
		III	26,13±0,97*	19,23±0,65*/**/#	14,15±0,59**/#
АсАТ, ммоль/год×л	0,39±0,01	I	1,29±0,027*	1,13±0,08*	0,89±0,03*/**
		II	1,30±0,026*	0,84±0,03*/**/#	0,41±0,02**/#
		III	1,28±0,028*	0,81±0,02*/**/#	0,40±0,01**/#
АлАТ, ммоль/год×л	0,38±0,01	I	1,46±0,013*	1,38±0,04*	0,84±0,03*/**
		II	1,47±0,014*	0,78±0,02*/**/#	0,48±0,02**/#
		III	1,45±0,015*	0,71±0,01*/**/#	0,41±0,01**/#/**
ГГТ, ммоль/год×л	5,20±0,13	I	6,81±0,09*	6,72±0,08*	7,76±0,11*/**
		II	6,85±0,10*	5,94±0,07*/**/#	4,65±0,04*/**/#
		III	6,83±0,08*	5,89±0,09*/**/#	4,57±0,02*/**/#
ЛФ, ммоль/год×л	1,25±0,04	I	1,77±0,03*	1,73±0,06*	1,69±0,05*
		II	1,75±0,02*	1,70±0,04*	1,30±0,02**/#
		III	1,78±0,04*	1,69±0,03*	1,29±0,02**/#

Продовження додатку В 36

1	2	3	4	5	6
Тимолова проба, у.о.	2,80±0,12	I	4,48±0,14*	4,08±0,11*/**	3,57±0,12*/**
		II	4,51±0,12*	3,78±0,09*/**/#	2,98±0,09**/#
		III	4,49±0,10*	3,74±0,08*/**/#	2,97±0,08**/#
Загальний білок, г/л	77,13±3,14	I	60,15±1,35*	61,45±2,21*	62,30±2,32*
		II	61,19±1,37*	69,89±2,17**/#	75,93±2,19**/#
		III	60,42±1,36*	70,06±2,15**/#	75,12±2,15**/#
Альбуміни, %	59,39±2,21	I	41,68±2,27*	42,95±2,22*	53,52±2,28**
		II	41,67±2,26*	49,34±2,19*/**/#	59,63±2,17**/#
		III	41,65±2,28*	48,98±2,16*/**/#	59,87±2,16**/#
Глобуліни, %	40,65±2,50	I	58,41±2,18*	56,25±2,09*	51,74±2,06*
		II	58,42±2,17*	53,56±2,11*	42,36±2,04*/**/#
		III	58,44±2,16*	52,85±2,10*	41,12±2,05*/**/#
А/Г коеф.	1,46±0,002	I	0,71±0,003*	0,72±0,004*	1,03±0,006*/**
		II	0,71±0,002*	0,92±0,006*/**/#	1,41±0,008*/**/#
		III	0,71±0,004*	0,93±0,005*/**/#	1,45±0,007**/#/** *

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$); 2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); 3. # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих I групи ($p < 0,05$); 4. *** – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих II групи ($p < 0,05$).

ДОДАТОК В 37

Показники Steato-тесту в динаміці лікування у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та коморбідного ХОЗЛ (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	Групи	До лікування	Після 60-денного лікування
Steato-test, у.о.	0,18±0,02	I	0,73±0,03*	0,62±0,02*/**
		II	0,75±0,02*	0,44±0,01*/**/**
		III	0,74±0,02*	0,39±0,01*/**/**/#

Примітка: 1. * - різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих I групи (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих II групи (p<0,05).

ДОДАТОК В 38

Динаміка даних ультрасонографічного дослідження печінки та селезінки, фіброеластографії за хвилину зсуву у хворих на НАСГ та ХОЗЛ на 60 день лікування (M±m)

Показник	ПЗО	Група	До лікування	На 60-й день лікування
1	2	3	4	5
Розмір правої долі печінки, мм	129,67±3,67	I	177,52±3,34*/**	154,25±2,63*/**
		II	177,36±3,29*/**	143,47±2,36*/**/**
		III	177,67±3,42*/**	141,68±2,57*/**/**
Розмір лівої долі печінки, мм	68,45±3,24	I	123,34±3,37*/**	109,24±2,24*/**
		II	122,89±3,35*/**	104,38±2,19*/**
		III	123,25±3,28*/**	102,11±2,26*/**/**
Ширина селезінки, мм	46,76±2,87	I	61,48±2,67*	56,61±2,08*
		II	61,32±2,60*	54,25±2,05**
		III	61,56±2,63*	52,17±2,03**

Продовження додатку В 38

1	2	3	4	5
Довжина селезінки, мм	106,57±3,05	I	126,16±3,45*	117,60±3,06*
		II	125,87±3,36*	112,34±3,04*/**
		III	126,08±3,28*	111,67±3,05**
Жорсткість паренхіми печінки за хвилину зсуву, м/с	0,97±0,01	I	1,35±0,01*/**	1,28±0,01*
		II	1,34±0,01*/**	1,19±0,01*/**/**
		III	1,36±0,01*/**	1,18±0,01*/**/**

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (p<0,05); 2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p<0,05); 3. *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником в I групі (p<0,05).

ДОДАТОК В 39

Післябронходилатативні показники функції зовнішнього дихання (% від належних) в динаміці лікування у хворих на ХОЗЛ за коморбідності з НАСГ (M±m)

Показник	ПЗО	Групи	До лікування	На 14-й день лікування	На 60-й день лікування
1	2	3	4	5	6
ОФВ1, %	98,2±2,12	I	48,22±1,29*	48,92±1,44*	56,45±1,52*/**
		II	47,95±1,27*	49,54±1,36*	60,25±1,46*/**/**
		III	48,28±1,28*	50,22±1,42*	61,36±1,51*/**/**
ФЖЄЛ, %	105,6±2,45	I	93,24±1,26*	93,78±1,32*	96,65±1,38*
		II	93,15±1,25*	94,24±1,35*	101,32±1,41*/**/**
		III	93,08±1,24*	94,98±1,29*	102,01±1,36*/**/**
ОФВ1/ ФЖЄЛ, %	93,0±2,28	I	51,72±1,46*	52,16±1,61*	58,41±1,72*/**
		II	51,48±1,48*	52,56±1,32*	59,86±1,44*/**
		III	51,37±1,45*	53,21±1,26*	60,15±1,52*/**
ЖЄЛ, %	90,4±2,14	I	56,18±1,39*	56,98±1,28*	64,52±1,34*/**
		II	56,23±1,41*	57,11±1,93*	68,36±1,36*/**/**

Продовження додатку В 39

1	2	3	4	5	6
		III	56,12±1,42*	57,26±1,44*	69,24±1,52*/**/**
ПОШВ, %	79,12±2,41	I	39,56±1,51*	39,87±1,42*	41,62±1,87*
		II	39,65±1,52*	40,12±1,05*	43,00±1,78*
		III	39,47±1,56*	40,56±1,18*	44,42±1,22*/**
Примітки: 1. * - різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником в I групі (p<0,05).					

ДОДАТОК В 40

Показники глікемії та ступеня інсулінорезистентності у обстежених хворих в динаміці лікування та у практично здорових осіб (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	Група	До лікування	14-й день лікування	60-й день лікування
1	2	3	4	5	6
Глюкоза натще, ммоль/л	5,12±0,10	I	5,86±0,09*	5,82±0,09*	5,67±0,08 *
		II	5,85±0,09*	5,61±0,07*/**	5,33±0,07**/**
		III	5,84±0,10*	5,57±0,06*/**	5,31±0,05**/**
Глюкоза ч-з 2 год, ммоль/л	7,41±0,21	I	9,96±0,26*	9,79±0,27*	8,90±0,25*/**
		II	9,95±0,25 *	9,28±0,22*/**	7,83±0,20**/**
		III	9,97±0,22*	9,26±0,23*/**	7,79±0,21**/**
Інсулін, мкОД/мл	9,93±2,11	I	28,50±2,23*	27,68±2,22*	25,37±2,18*
		II	28,53±2,26*	25,89±2,25*	15,29±2,17**/**
		III	28,52±2,25*	24,77±2,20*	15,12±2,14**/**
Hb A _{1C} , %	5,05±0,12	I	5,67±0,11*	5,61±0,12*	5,29±0,13**
		II	5,67±0,11*	5,56±0,10*	5,15±0,10**/**
		III	5,67±0,11*	5,51±0,08*	5,09±0,11**/**

Продовження додатку В 40

1	2	3	4	5	6
НОМА-IR	1,29±0,07	I	3,70±0,10*	3,65±0,09*	3,29±0,11*/**
		II	3,70±0,12 *	3,54±0,07*	1,99±0,05*/**/**
		III	3,70±0,13 *	3,49±0,10*	1,97±0,06*/**/**

Примітка: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих II групи (p<0,05).

ДОДАТОК В 41

Показники ліпідного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та ХОЗЛ у динаміці лікування (M±m)

Показники	ПЗО (n=30)	Групи	До лікування	14-й день лікування	60-й день лікування
1	2	3	4	5	6
Заг. ліпіди, ммоль/л	5,70±0,12	I	7,92±0,20*	7,58±0,21*	7,24±0,19*
		II	7,97±0,17*	7,39±0,18*/**	6,37±0,15*/**
		III	7,94±0,19*	7,28±0,20*/**	6,11±0,13**
Загальний ХС, ммоль/л	4,62±0,10	I	6,75±0,10*	6,58±0,12*	6,13±0,14*/**
		II	6,72±0,11*	6,33±0,10*/**	5,42±0,12*/**/**
		III	6,77±0,12*	6,08±0,11*/**	5,15±0,10*/**/**
ТГ, ммоль/л	1,37±0,05	I	2,93±0,09*	2,89±0,07*	2,72±0,08*
		II	2,97±0,08*	2,78±0,06*	2,31±0,07*/**/**
		III	2,95±0,07*	2,56±0,05*/**	2,02±0,06*/**/**/#
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	2,69±0,06	I	3,26±0,05*	3,22±0,06*	3,07±0,07*
		II	3,27±0,03*	3,19±0,04*	2,18±0,05*/**/**
		III	3,28±0,05*	3,18±0,07*	2,05±0,06*/**/**/#

Продовження додатку В 41

1	2	3	4	5	6
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,05	I	2,12±0,01*	2,09±0,02*	1,81±0,03**/**
		II	2,11±0,01*	2,01±0,03**/**	1,59±0,05**/**/**
		III	2,12±0,02*	1,98±0,01**/**	1,45±0,03**/**/**
Примітка: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих II групи (p<0,05).					

ДОДАТОК В 42

Вміст адипонектину, лептину в динаміці лікування у хворих на НАСГ за коморбідності з ХОЗЛ, (M±m).

Показники	ПЗО (n=30)	Група	До лікування	14-й день лікування	60-й день лікування
Лептин, нг/мл	7,15±0,27	I	38,87±1,38*	38,25±1,39	36,78±1,37*
		II	38,86±1,37*	35,64±1,32**/**	28,96±1,34**/**/**
		III	38,85±1,36*	34,56±1,29**/**	26,82±1,31**/**/**
Адипонектин, нг/мл	7,64±0,13	I	3,24±0,03*	3,25±0,04*	3,27±0,03*
		II	3,25±0,03*	3,27±0,02*	3,30±0,02*
		III	3,26±0,02*	3,28±0,03*	3,32±0,02*
Примітка: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи (p<0,05).					

ДОДАТОК В 43

Вміст у крові білкових, білково-вуглеводних компонентів сполучної тканини та показники фібротесту у хворих на нелкогольний стетогепатит, ожиріння I ступеня за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень GOLD 2-3 стадії (групи 2B, 3C, D) у динаміці комплексного лікування ($M \pm m$)

Показники	ПЗО (n=30)	Група	До лікування	14-й день лікування	60-й день лікування
1	2	3	4	5	6
FibroTest, у.о.	0,18±0,01	I	0,43±0,01*	-	0,41±0,02*
		II	0,44±0,01*	-	0,35±0,02*/**/**
		III	0,43±0,01*	-	0,34±0,01*/**/**
БЗОП, мкмоль/л	41,48±3,72	I	92,79±3,31*	85,67±3,48*	68,31±3,64*/**
		II	92,78±3,27*	78,56±3,21*/**	56,75±3,17*/**/**
		III	92,77±3,29*	77,57±3,19*/**	55,68±3,16*/**/**
ВОП, мкмоль/л	12,39±0,34	I	20,86±0,67*	20,12±0,54*	18,25±0,48*
		II	20,87±0,65*	18,26±0,49*/**	15,30±0,45*/**/**
		III	20,85±0,66*	17,34±0,51*/**	14,52±0,47*/**/**
ГА, ммоль/л	5,54±0,02	I	7,58±0,17*	7,32±0,14*	6,08±0,10*/**
		II	7,52±0,15*	6,98±0,13*/**	5,85±0,11*/**
		III	7,55±0,12*	6,75±0,11*/**	5,74±0,09*/**/**
СК, ммоль/л	1,92±0,02	I	3,58±0,09*	3,43±0,07*	2,89±0,01*/**
		II	3,53±0,10*	3,09±0,05*/**	2,32±0,02*/**/**
		III	3,51±0,12*	3,02±0,08*/**	2,28±0,03*/**/**
КЛА, у.о.	0,84±0,01	I	1,25±0,01*	1,24±0,02*	1,20±0,02*/**
		II	1,27±0,01*	1,22±0,01*/**	1,05±0,01*/**/**
		III	1,29±0,01*	1,21±0,01*/**	1,01±0,01*/**/**/#
Колаген IV типу, нг/мл	14,23±1,17	I	43,76±2,27*	42,21±2,22*	36,47±2,19*/**
		II	43,75±2,24*	40,54±2,20*	30,36±2,14*/**/**
		III	43,74±2,19*	39,41±2,18*	29,75±2,15*/**/**

Продовження додатку В 43

1	2	3	4	5	6
H ₂ S, мкмоль/л	75,31±3,21	I	31,81±1,68*	32,57±1,62*	38,27±1,52*/**
		II	31,84±1,72*	36,24±1,65*/**	51,98±1,55*/**/**
		III	31,82±1,65*	36,45±1,57*/**	52,73±1,49*/**/**
Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих II групи (p<0,05).					

ДОДАТОК В 44

Показники інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, нітрозитивного стресу та стан чинників антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та

ХОЗЛ у динаміці лікування (M±m)

Показники	ПЗО (n=30)	Група	До лікування	14-й день лікування	60-й день лікування
1	2	3	4	5	6
МА ер., мкмоль/л	6,40±0,05	I	10,94±0,21*	9,46±0,23*/**	7,73±0,25*/**
		II	10,91±0,19*	8,53±0,20*/**/#	6,54±0,21**/#
		III	10,88±0,18*	8,47±0,19*/**/#	6,42±0,23**/#
ПЗ, E220/мл	2,95±0,03	I	6,50±0,15*	5,92±0,08*	3,68±0,11*/**
		II	6,48±0,16*	5,78±0,10*/**	3,18±0,06*/**/#
		III	6,49±0,14*	5,69±0,09*/**	3,02±0,07**/#/**
ДК, E232/мл	1,53±0,02	I	2,98±0,04*	2,85±0,07*	2,45±0,03*/**
		II	2,99±0,07*	2,49±0,06*/**/#	1,89±0,04*/**/#
		III	3,03±0,05*	2,41±0,04*/**/#	1,75±0,03*/**/#
NO, мкмоль/л	17,62±1,43	I	35,49±0,66*	34,54±0,72*	29,63±0,72*
		II	35,48±0,65*	33,75±0,65*/**	21,26±0,72*/**/#
		III	35,47±0,64*	33,24±0,63*/**	20,47±0,72*/**/#

Продовження додатку В 44

1	2	3	4	5	6
ГВ, ммоль/л	0,95±0,03	I	0,59±0,01*	0,65±0,02*	0,69±0,01*
		II	0,58±0,01*	0,71±0,03*/**	0,88±0,01*/**/#
		III	0,59±0,01*	0,75±0,01*/**/#	0,92±0,01**/#***
Каталаза, ммоль/1хв.× 1гНб	15,05±0,21	I	25,67±0,24*	23,43±0,27*	19,71±0,25*
		II	25,71±0,23*	22,09±0,25*/**/#	15,45±0,23**/#
		III	25,98±0,27*	20,98±0,28*/**/#	15,35±0,22**/#***

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05); 3. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи (p<0,05); 4. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих II групи (p<0,05).

ДОДАТОК В 45

Показники інтенсивності системного ендотоксикозу, плазмового протеолізу, колагенолізу у хворих на неалкогольний стеатогепатит із супровідним ожирінням та ХОЗЛ у динаміці лікування, (M±m)

Показники	ПЗО (n=30)	Група	До лікування	14-й день лікування	60-й день лікування
1	2	3	4	5	6
Лізис азоальбуміну	2,91±0,06	I	4,15±0,08*	4,01±0,07*	3,96±0,07*
		II	4,12±0,07*	3,71±0,05*/**	3,57±0,06*/**/#
		III	4,13±0,08*	3,63±0,05*/**	3,25±0,03*/**/#***
Лізис азоказеїну	2,59±0,05	I	3,59±0,03*	3,53±0,07*	3,43±0,12*
		II	3,60±0,03*	3,44±0,06*/**	3,02±0,10*/**/#
		III	3,54±0,02*	3,32±0,05*/**	2,91±0,07*/**/#

Продовження додатку В 45

1	2	3	4	5	6
Лізис азоколу	0,61±0,04	I	1,22±0,05*	1,12±0,04*	0,93±0,02*/**
		II	1,23±0,06*	1,03±0,03*/**	0,78±0,01*/**/#
		III	1,22±0,04*	1,01±0,02*/**/#	0,75±0,01*/**/#
СМП 254, у.о./л	0,24±0,001	I	0,43±0,03*	0,41±0,03*	0,38±0,02*
		II	0,42±0,03*	0,39±0,02*	0,34±0,01*/**/#
		III	0,43±0,04*	0,38±0,02*	0,32±0,01*/**/#
СМП 280, у.о./л	0,26±0,001	I	0,51±0,02*	0,48±0,02*	0,39±0,02*/**
		II	0,52±0,02*	0,42±0,01*/**	0,28±0,01**/#
		III	0,51±0,02*	0,41±0,01*/**	0,27±0,01 **/#

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$); 3. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих I групи ($p < 0,05$); 4. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих II групи ($p < 0,05$).

ДОДАТОК Г 1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Оболовини Ірина Олександрівна
ікарше медико-інформаційної роботи “КурсОІ”
«26» листопада 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Гринюк Ольга Євгенівна, Махрова Євгенія Григорівна, Гарвасюк Олександра Василівна

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 144360 Україна, С07С 279/26, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринюк О.Є.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № u 2020 02080; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володілець: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

4. Назва лікувального закладу: *ОКМД "Чернівеччина ікарше медико-інформаційної роботи"*

5. Термін впровадження: 03.2020-11.2020.

6. Загальна кількість спостережень: 90.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження ступеня інсулінорезистентності	на 46,8 %	на 45,2 %
Зниження рівня постпрандіальної гіперглікемії	на 21,9 %	на 20,6 %
Зниження рівня інсуліну	на 47%	на 35,4 %

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку; немає

9. Відповідальний за впровадження: *Дінець Ірина Олександрівна*
зав. кафедрою біофізики №2 (посада, підпис)

«26» листопада 2020 р.

ДОДАТОК Г 2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Розробник кафедри ОКМП, Ісмаїл Вещула
експерт кафедри ендокринології та діабетології
«дб» шестопада 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції вуглеводного профілю крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Гринюк Ольга Євгенівна, Антонів Альона Андріївна, Каушанська Олена В'ячеславівна

3. Джерело інформації: Хухліна О. С., Гринюк О. С., Антонів А. А., Каушанська О.В. Порушення вуглеводного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2020. — Т16.- №4. — С. 1 — 6.

4. Назва лікувального закладу: *ОКМП «Ісмаїл Вещула експертне медичне медичне факультет»*

5. Термін впровадження: 05.2020-11.2020.

6. Загальна кількість спостережень: 50.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня інсуліну	на 47 %	на 46,1 %
Зниження рівня постпрандіальної глюкози	на 21,9 %	на 20,2 %
Зниження ступеня інсулінорезистентності	на 46,8 %	на 45,5 %

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

зав. І-го терапевт. відділу  *Колоденко О.В.*
 (посада, підпис)

«дб» шестопада 2020 р.

ДОДАТОК Г 3

підприємство, організація
Ідентифікаційний

код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 №
79
по УКУД

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
«27» листопада 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Гринюк Ольга Євгенівна, Махрова Євгенія Григорівна, Гарвасюк Олександра Василівна

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 144359 Україна, А61К 31/00, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринюк О.Є.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № у 2020 02079; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володілець: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

4. Назва лікувального закладу: ОКНД «Чернівецька обласна лікарня шкідливих звичок та наркології»

5. Термін впровадження: 03.2020-11.2020.

6. Загальна кількість спостережень: 60.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження показника FibroTest	на 50 %	на 49,3 %
Зниження білковозв'язаного оксипроліну,	на 31 %	на 29,9 %
Зниження вільного оксипроліну	на 18,1 %	на 17,6 %
Зниження гексозамінів	на 27,3 %	на 26,1 %
Зниження сіалових кислот	на 15 %	на 13,9 %

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження: заст. в.р. Червотинна В.О. (посада, підпис)

«27» листопада 2020 р.

ДОДАТОК Г 4

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 №
79
по УКУД

підприємство, організація
Ідентифікаційний

код ДРЗОУ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Міс. директор медичної
Катерина Іванівна
2020 р.
Катерина Іванівна
Клинічна лікарня №2

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Гринюк Ольга Євгенівна, Махрова Євгенія Григорівна, Гарвасюк Олександра Василівна

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 144360 Україна, С07С 279/26, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринюк О.Є.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № u 2020 02080; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володілець: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

4. Назва лікувального закладу: КНП «Львівська обласна клінічна лікарня №2»

5. Термін впровадження: 03.2020-11.2020.

6. Загальна кількість спостережень: 90.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження ступеня інсулінорезистентності	на 46,8 %	на 45,2 %
Зниження рівня постпрандіальної гіперглікемії	на 21,9 %	на 20,6 %
Зниження рівня інсуліну	на 47%	на 35,4 %

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Зав. клінічною
Катерина Іванівна (посада, підпис)

«01» грудня 2020 р.

ДОДАТОК Г 5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КНП «ГОРОДЕНІВСЬКА ЦРЛ» в
Збівно-Трипільській обл.

(назва лікувального закладу)

Косовська О.В.

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

«16» грудня 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Гринюк Ольга Євгенівна

4. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 144360 Україна, С07С 279/26, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринюк О.Є.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № у 2020 02080; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володільць: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

5. Назва лікувального закладу: КНП «ГОРОДЕНІВСЬКА ЦРЛ» в Збівно-Трипільській обл.

6. Термін впровадження: 06.2020-12.2020.

7. Загальна кількість спостережень: 60.

8. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження ступеня інсулінорезистентності	на 46,8 %	на 47,1 %
Зниження рівня постпрандіальної гіперглікемії	на 21,9 %	на 22,4 %
Зниження рівня інсуліну	на 47 %	на 46,5 %

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження:

завідуюча праневрологією
Габриш

(посада)

(підпис)



«16» грудня 2020 р.

ДОДАТОК Г 6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
 КИП ГОРОДЕНКІВСЬКА ЦРЛ^Б
 Івано-Франківський обл. (лікувального закладу)
 Володівець О.В.
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 «21» грудня 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Гринюк Ольга Євгенівна

4. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 144359 Україна, А61К 31/00, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С; Антонів А.А; Гринюк О.Є.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № и 2020 02079; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володільець: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

5. Назва лікувального закладу: КИП ГОРОДЕНКІВСЬКА ЦРЛ^Б
 Івано-Франківський обл.

6. Термін впровадження: 07.2020-12.2020.

7. Загальна кількість спостережень: 50.

8. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження показника FibroTest	на 50 %	на 49,9 %
Зниження білковозв'язаного оксипроліну,	на 31 %	на 32,1 %
Зниження вільного оксипроліну	на 18,1 %	на 18,9 %
Зниження гексозамінів	на 27,3 %	на 28,1 %
Зниження сіалових кислот	на 15 %	на 16,2 %

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

Золотівська Тетяна Павлівна,
 лікаря-терапевта

(посада)

(підпис)

О.Р. Гавриш
 П.І.Б. Гавриш

«21» грудня 2020 р.

ДОДАТОК Г 7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

ЖМР „Косівська ЗРЛ”
 (лікувального закладу)
О. П. Шевченко
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)
 «21» грудня 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих з ожирінням за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпідемії та інсулінорезистентності»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Гринюк Ольга Свгенівна, Антонів Альона Андріївна

4. Джерело інформації: Хухліна О. С., Гринюк О. С., Антонів А. А. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих з ожирінням за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпідемії та інсулінорезистентності // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — № 4. — С. 29 — 36.

5. Назва лікувального закладу: *ЖМР „Косівська ЗРЛ”*

6. Термін впровадження: 06.2020-12.2020.

7. Загальна кількість спостережень: 50.

8. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня інсуліну	на 47 %	на 45,9 %
Зниження рівня постпрандіальної глюкози	на 21,9 %	на 19,8 %
Зниження ступеня інсулінорезистентності	на 46,8 %	на 44,9 %
Зниження концентрації холестеролу ліпопротеїнів низької щільності	на 33,7 %	на 34,2 %
Зниження рівня загального холестеролу	на 23,9 %	на 24,3 %
Зниження рівня триацилгліцеролів	на 31,5 %	на 32,1 %

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження:

Зав. черашко
 (посада)

О. П. Шевченко
 (підпис)

Оксана С. Хухліна
 (П.І.Б.)

«21» грудня 2020 р.

ДОДАТОК Г 8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

К.В.Т. „Витницька районна лікарня“
 (назва лікувального закладу)

Мамурич Р.В.
 (керівник закладу, в якому проведено впровадження)

«22» грудня 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції ліпідного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Гринюк Ольга Євгенівна, Антонів Альона Андріївна

3. Джерело інформації: Хухліна О. С., Гринюк О. С., Антонів А. А. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих з ожирінням за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпідемії та інсулінорезистентності // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — № 4. — С. 29 — 36.

4. Назва лікувального закладу: *К.В.Т. „Витницька районна лікарня“*

5. Термін впровадження: 05.2020-12.2020.

6. Загальна кількість спостережень: 60.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня загального холестеролу	на 24 %	на 23,2 %
Зниження рівня триацилгліцеролів	на 31,6 %	на 30,4 %
Зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності	на 33,7 %	на 32,1 %
Зниження ступеня стеатозу печінки	на 47,3 %	на 45,8

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Завідувалька терапевтичного відділення
Кривелич Ірина

(посада)



Мамурич Р.В.

(П.І.Б.)

«22» грудня 2020 р.

ДОДАТОК Г 9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Красилівський медичний центр «АД АПТ»
(ликувального закладу)
Кобиш Володимир Петрович
(керівник закладу, в якому проводиться впровадження)

«03» грудня 2020р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Гринюк Ольга Євгенівна

4. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 144360 Україна, С07С 279/26, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринюк О.Є.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № u 2020 02080; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18, (Володільць: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

5. Назва лікувального закладу: Красилівський медичний центр «АД АПТ»

6. Термін впровадження: 06.2020-12.2020.

7. Загальна кількість спостережень: 50.

8. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження ступеня інсулінорезистентності	на 46,8 %	на 47,2 %
Зниження рівня постпрандіальної гіперглікемії	на 21,9 %	на 22,3 %
Зниження рівня інсуліну	на 47%	на 48,4 %

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження:

д-р мед. нр. - О.С. Хухліна
д-р мед. нр. - О.Є. Гринюк
зав. відділенням
(посада)

(підпис)


О.В. Бобко

(П.І.Б.)

«03» грудня 2020р.

ДОДАТОК Г 10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КНП «Трушівсько-ЦРЛ в Ужого-Франківській обл.»
 (назва лікувального закладу)
Бойчук І.В.
 (підпис)
 (класифікаційний код заводу, в якому проведено впровадження)

«24» листопада 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Гринюк Ольга Євгенівна

4. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 144359 Україна, А61К 31/00, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринюк О.Є.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № u 2020 02079; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володілець: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

5. Назва лікувального закладу: КНП «Трушівсько-ЦРЛ в Ужого-Франківській обл.»

6. Термін впровадження: 07.2020-12.2020.

7. Загальна кількість спостережень: 50.

8. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження показника FibroTest	на 50 %	на 48,9 %
Зниження білковозв'язаного оксипроліну,	на 31 %	на 31,1 %
Зниження вільного оксипроліну	на 18,1 %	на 18 %
Зниження гексозамінів	на 27,3 %	на 28,6 %
Зниження сіалових кислот	на 15 %	на 16,9 %

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження

завідуюча терапевтичного відділення, лікар-терапевт

(посада)

(підпис)


І.В. Бойчук

«24» листопада 2020 р.

ДОДАТОК Г 11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Комунального підприємства
«5-а міська клінічна лікарня
Полтавської міської ради»

Григоренко В.В.
« 30 » _____ 2020 р.



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Гринок Ольга Свєнівна

4. Джерело інформації:

Патент на корисну модель № 144360 Україна, С07С 279/26, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринок О.Є.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № u 2020 02080; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володілець: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

Хухліна О. С., Гринок О. Є., Антонів А. А. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих з ожирінням за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпідемії та інсулінорезистентності // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — № 4. — С. 29 — 36.

5. Назва лікувального закладу:

«5-а міська клінічна лікарня

Комунальне підприємство
Полтавської міської ради»

6. Термін впровадження: 01.10.2020 - 15.12.2020 рр.

7. Загальна кількість спостережень: 26.

8. Ефективність впровадження: лікування таких пацієнтів за допомогою запропонованого способу дозволяє більш ефективно усувати порушення вуглеводного обміну.

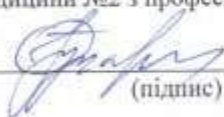
Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження ступеня інсулінорезистентності	на 46,8 %	на 42,5 %
Зниження рівня постпрандіальної гіперглікемії	на 21,9 %	на 20,6 %
Зниження рівня інсуліну	на 47%	на 42,0 %

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами

(посада)


(підпис)

Гуцаленко О.О.
(П.І.Б.)

« 30 » _____ 2020 р.

ДОДАТОК Г 12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Головний лікар

[підпис]

[підпис]

[підпис] 2021 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інтенсивності оксидативного стресу та стану окремих чинників антиоксидантного захисту хворих на неалкогольний стетогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Гринюк Ольга Євгенівна

3. Джерело інформації: Хухліна О. С., Гринюк О. Є., Антонів А. А. Інтенсивність оксидативного стресу та стан окремих чинників антиоксидантного захисту в динаміці лікування антралем хворих на неалкогольний стетогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень. EUMJ. 2020;8(2):129-136.

4. Назва лікувального закладу: ЖМП «Новоселицька районна лікарня»

5. Термін впровадження: 02.2021 - 07.2021

6. Загальна кількість спостережень: 50.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня малонового альдегіду	в 1,5 раза	в 1,6 раза
Зниження рівня ізолюваних подвійних зв'язків	в 1,4 раза	в 1,5 раза
Зниження рівня дієнових кон'югатів	в 1,3 раза	в 1,4 раза
Зниження рівня каталази	в 1,4 раза	в 1,5 раза
Підвищення рівня глутатіону відновленого	в 1,5 раза	в 1,6 раза

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

[підпис] (посада) [підпис] (підпис)

[підпис]



«1» липня 2021 р.

ДОДАТОК Г 13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Л.Л. Ляхович
 (підпис)
 (назва лікувального закладу)
 Буковинський державний медичний університет
 (назва лікувального закладу, до якого проведено вивчення)
 м. Чернівці, вул. Театральна, 2
 2021 р.

Акт вивчення

1. Назва пропозиції для вивчення: «Спосіб корекції інтенсивності системного протеолізу та ендотоксикозу в динаміці лікування гепатопротекторами хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Гринюк Ольга Свєтленівна, Ляхович Оксана Дмитрівна

3. Джерею інформації: O.S. Khukhlina, O.Ye. Hrinjuk, O.D. Liakhovych. Intensity of systemic proteolysis and endotoxemicosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis associated with obesity and comorbid chronic obstructive pulmonary disease in the dynamics of treatment with hepatoprotectors. Gastroenterologia. 2020;54(2):101-106.

4. Назва лікувального закладу: *ЖНАР. Буковинський державний медичний університет*

5. Термін вивчення: 03.2021 - 09.2021

6. Загальна кількість спостережень: 50.

7. Ефективність вивчення. Встановлена істотна корекція пошкоджуючого впливу системи протеолізу у хворих на неалкогольний стеатогепатит із ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень із вірогідним зниженням вмісту в крові лізису альбуміну, азоксезіну та колагенолітичної активності плазми протягом 30 днів проведеного лікування в 1.7 разів, що супроводжувалось вірогідним зниженням ендотоксикозу в 1.6 разів.

9. Відповідальний за вивчення:

Л.Л. Ляхович
 (посада)



Л.Л. Ляхович
 (підпис)

«29» вересня 2021 р.

ДОДАТОК Г 14



«20» червня 2021 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Гринюк Ольга Євгенівна

3. Джерело інформації:

Патент на корисну модель № 144360 Україна, С07С 279/26, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринюк О.С.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № u 2020 02080; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володілець: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

Хухліна О. С., Гринюк О. С., Антонів А. А. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих з ожирінням за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпидемії та інсулінорезистентності // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — № 4. — С. 29 — 36.

4. Назва лікувального закладу: КНУ ім. Герасимівської колегіальки ім. І.І. Мухоморова

5. Термін впровадження: 05.2021 - 10.2021 рр.

6. Загальна кількість спостережень: 50.

7. Ефективність впровадження: лікування таких пацієнтів за допомогою запропонованого способу дозволяє більш ефективно усувати порушення вуглеводного обміну.

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження ступеня інсулінорезистентності	на 46,8 %	на 47,3 %
Зниження рівня постпрандіальної гіперглікемії	на 21,9 %	на 22,2 %
Зниження рівня інсуліну	на 47%	на 47,5 %

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням
внутрішньої медицини
(посада)
(підпис)

Скларанюк А.І.
(П.І.Б.)

«20» червня 2021 р.

ДОДАТОК Г 15

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

ЖМЄА
 (назва лікувального закладу)
Кашук Святослав
 (підпис)
 (у проведено впровадження)
 червень 2021 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інтенсивності системного протеолізу та ендотоксикозу в динаміці лікування гепатопротекторами хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Гринюк Ольга Євгенівна, Ляхович Оксана Дмитрівна

3. Джерело інформації: O.S. Khukhlina, O.Ye. Hrinjuk, O.D. Liakhovich. Intensity of systemic proteolysis and endotoxemia in patients with non-alcoholic steatohepatitis associated with obesity and comorbid chronic obstructive pulmonary disease in the dynamics of treatment with hepatoprotectors. Gastroenterologia. 2020;54(2):101-106.

4. Назва лікувального закладу: *ЖМЄА, Новоселицька УРЛ*

5. Термін впровадження: *04.2021 - 10.2021*

6. Загальна кількість спостережень: 50.

7. Ефективність впровадження. Встановлена істотна корекція пошкоджуючого впливу системи протеолізу у хворих на неалкогольний стеатогепатит із ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень із вірогідним зниженням вмісту в крові лізису азоальбуміну, азоказеїну та колагенолітичної активності плазми протягом 30 днів проведеного лікування в 1,6 раза, що супроводжувалось вірогідним зниженням ендотоксикозу в 1,5 раза.

9. Відповідальний за впровадження:

Дотар Л. І
 (посада)

Дотар Л. І
 (підпис)



«25» червень 2021 р.

ДОДАТОК Г 16



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В/о генерального директора
В.П. Нестерук
(підпис лікувального закладу)
(підпис закладу, в якому проведено впровадження)
« 08 » листопада 2021 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інтенсивності клінічних синдромів у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень шляхом включення до складу базисної терапії препарату Антраль у дозі 200 мг 3 рази в день протягом 30 днів».

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Гринок Ольга Свгенівна

4. Джерело інформації:

Патент на корисну модель № 144360 Україна, С07С 279/26, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринок О.Є.; Махрова С.Г.; Гарвасюк О.В. – № 2020 02080; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володілець: Буковинський державний медичний університет).

Хухліна О.С., Гринок О.Є. Клінічна ефективність гепатопротекторів в комплексній терапії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. Сучасна гастроентерологія, - 2021. - №1(117). - С. 5 – 12.

5. Назва лікувального закладу: *Реконт, Буковинський обласний госпіталь ветеранів війни*

6. Термін впровадження: *04 .2021 - 10 .2021*

7. Загальна кількість спостережень: 50.

8. Ефективність впровадження: ефективність корекції інтенсивності клінічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту у таких пацієнтів за допомогою запропонованого способу зростає на 30 день терапії у порівнянні з показниками до лікування.

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження інтенсивності астено-вегетативного синдрому	у 3,9 рази	у 4,1 рази
Зменшення диспепсичних проявів	у 6,7 рази	у 6,6 рази
Зменшення синдрому холестазу	у 3,7 рази	у 3,9 рази
Зменшення абдомінально-больового синдрому	у 7,7 рази	у 7,8 рази
Зменшення проявів гепатомегалії	у 4,5 рази	у 4,7 рази

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження:

Зав. лікувального закладу

(посада)

« 08 »

2021 р.



Крутенко ЛВ
(П.І.Б.)

ДОДАТОК Г 17

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
КНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»
 (спеціалізованого закладу)
Левчук Р.Д.

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

« 2 » *чудне* 2021 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Гринюк Ольга Святівна

3. Джерело інформації:

Патент на корисну модель № 144359 Україна, А61К 31/00, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринюк О.С.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № u 2020 02079; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володілець: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

Khukhlina OS, Hryniuk OY, Dudka IV, Kovalenko SV, Dudka TV, Mandryk OY. The role of hydrogen sulfide in the progression of chronic obstructive pulmonary disease in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Wiad Lek. 2019 Oct 31;72(10):1878-1882.

5. Термін впровадження: *08 2021 - 11 2021*

6. Загальна кількість спостережень: 50.

7. Ефективність впровадження: ефективність корекції інтенсивності фіброзування печінки у таких пацієнтів за допомогою запропонованого способу зросла на 30 день терапії у порівнянні з показниками до лікування.

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження показника FibroTest	на 50 %	на 51 %
Зниження білковозв'язаного оксипроліну,	на 31 %	на 30,9 %
Зниження вільного оксипроліну	на 18,1 %	на 18,7 %
Зниження гексозамінів	на 27,3 %	на 26,8 %
Зниження сіалових кислот	на 15 %	на 15,4%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

*Зав. відділенням
внутрішньої медицини*
(посада)

(підпис)

Скорошук Л.І.
(П.І.Б.)

« 2 » *чудне* 2021 р.

ДОДАТОК Г 18

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор комунального
некомерційного підприємства Харківської
обласної ради

«Обласна клінічна лікарня»

Ярош В. А.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«16» листопада 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Спосіб корекції протеїназо-інгібіторного гомеостазу у хворих на неалкогольний
стеатогепатит із ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням
легень»

(назва пропозиції для впровадження)

- Буковинський державний медичний університет,
58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.
Хухліна, Оксана Святославівна, Гринюк Ольга Євгенівна, Ляхович Оксана Дмитрівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Khukhlina OS, Hrinjuk OYe, Liakhovych OD. Intensity of systemic
proteolysis and endotoxycosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis associated with
obesity and comorbid chronic obstructive pulmonary disease in the dynamics of treatment
with hepatoprotectors. Гастроентерологія. 2020;54(2):101-6.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2021 р. в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», гастроентерологічне
відділення
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 08.2021 р. по 11.2021 р.
- Загальна кількість спостережень 16
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність запропонованої
терапії антраєм внаслідок комбінованого призначення полікозанолу на стан
протеолізу та ендогенної інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит,
ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Зниження:		
- Лізису азоальбуміну	у 1,27 раз;	у 1,28 раз;
- Лізису азоказеїну	у 1,22 раз;	у 1,21 раз;
- Лізису азоколу	у 1,63 раз;	у 1,62 раз;
- Середньомолекулярних пептидів 254	у 1,34 раз;	у 1,36 раз;
- Середньомолекулярних пептидів 280	у 1,88 раз;	у 2,0 раз;

- Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач гастроентерологічного відділення
КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»«16» листопада 2021 р.


канд. мед. наук Ю. О. Шеховцова

ДОДАТОК Г 19



ПІДТВЕРДЖУЮ

Проректор науково-педагогічної діяльності
Л.В. Зерука
«25» листопада 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Гринюк Ольга Євгенівна, Махрова Євгенія Григорівна, Гарвасюк Олександра Василівна

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 144359 Україна, А61К 31/00, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринюк О.Є.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № u 2020 02079; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володільць: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

4. Впроваджено: в науково-педагогічний процес кафедри функціональної медицини, сімейної фармакології та професійних аспектів

Лекція на тему: «Неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень».

5. Термін впровадження: 03.2020-11.2020.

6. Ефективність впровадження: застосування наукових досліджень Гринюк О.Є. в науково-педагогічному процесі дозволяє розширити знання студентів-медиків, лікарів-інтернів про особливості патогенезу та клінічної картини неалкогольного стеатогепатиту із супутніми ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень, оптимізувати вивчення активації фіброзувальних реакцій у таких хворих, покращити діагностику та оптимізувати терапію, опираючись на здобуте наукове підґрунтя, поліпшить підготовку фахівців.

7. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

8. Відповідальний за впровадження: д.аб.саф. Хухліна О.С.
д.мед.н., проф. (посада, підпис)

«25» листопада 2020 р.

ДОДАТОК Г 20



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проф. М.С. Гринюк
проф. Т.С. Гринюк
 27» *м. Чернівці* 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інсулінорезистентності в хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Гринюк Ольга Євгенівна, Махрова Євгенія Григорівна, Гарвасюк Олександра Василівна

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель № 144360 Україна, С07С 279/26, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інсулінорезистентності в хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринюк О.С.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № u 2020 02080; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володілець: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

4. Впроваджено: в науково-педагогічний процес кафедри

М.С. Гринюк
проф. Т.С. Гринюк
проф. М.С. Гринюк

Лекція на тему: «Метаболічні передумови у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень».

5. Термін впровадження: 03.2020-11.2020.

6. Ефективність впровадження: застосування наукових досліджень Гринюк О.С. в науково-педагогічному процесі дозволяє розширити знання студентів-медиків, лікарів-інтернів про особливості патогенезу та клінічної картини неалкогольного стеатогепатиту із супутніми ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень, оптимізувати вивчення метаболічних порушень у таких хворих, покращити діагностику та оптимізувати терапію, опираючись на здобуте наукове підґрунтя, поліпшити підготовку фахівців.

7. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

8. Відповідальний за впровадження:

проф. М.С. Гринюк
проф. Т.С. Гринюк
 (посада, підпис)

«27» *листопада* 2020 р.

ДОДАТОК Г 21

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 №
79
по УКУД

підприємство, організація
Ідентифікаційний

код ДРЗОУ



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор з науково-педагогічної роботи проф. Шумай А.П.
Мез» цукрим 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Гринюк Ольга Євгенівна, Махрова Євгенія Григорівна, Гарвасюк Олександра Василівна

Джерело інформації: Патент на корисну модель № 144359 Україна, А61К 31/00, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринюк О.Є.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № u 2020 02079; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18, (Володільець: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

4. Впроваджено: в науково-педагогічний процес кафедри

внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету ім.Г.С.Скорохода
Лекція на тему: «Неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень».

5. Термін впровадження: 03.2020-11.2020.

6. Ефективність впровадження: застосування наукових досліджень Гринюк О.Є. в науково-педагогічному процесі дозволяє розширити знання студентів-медиків, лікарів-інтернів про особливості патогенезу та клінічної картини неалкогольного стеатогепатиту із супутніми ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень, оптимізувати вивчення активації фіброзувальних реакцій у таких хворих, покращити діагностику та оптимізувати терапію, опираючись на здобуте наукове підґрунтя, поліпшить підготовку фахівців.

7. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

8. Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри внутр. медицини №2
проф. Сімен С.І. Сімен (посада, підпис)

«03» цукрим 2020 р.

ДОДАТОК Г 22

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 №
79
по УКУД

підприємство, організація
Ідентифікаційний

код ДРЗОУ

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Проф. Ірина І. Федорівська
роботи ВНУ ім. Я. Федорівського
проф. Ірина І. Федорівська
« 08 » грудня 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: : «Спосіб корекції вуглеводного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Гринюк Ольга Євгенівна, Антонів Альона Андріївна

3. Джерело інформації: Хухліна О. С., Гринюк О. С., Антонів А. А. Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих з ожирінням за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень: корекція дисліпідемії та інсулінорезистентності // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — № 4. — С. 29 — 36.

4. Впроваджено: в науково-педагогічний процес кафедри *професурально-випускної медицини та фізичної реабілітації ім. Я. Федорівського національного університету ім. І. Я. Федорівського*

Лекція на тему: «Ступінь інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень».

5. Термін впровадження: 05.2020-11.2020.

6. Ефективність впровадження: застосування наукових досліджень Гринюк О.Є. в науково-педагогічному процесі дозволяє розширити знання студентів-медиків, лікарів-інтернів про особливості патогенезу та клінічної картини неалкогольного стеатогепатиту із супутніми ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень, вдосконалити знання про вплив інсулінорезистентності на дані коморбідні патології у таких хворих, покращити діагностику та оптимізувати терапію, опираючись на здобуте наукове підґрунтя, поліпшить підготовку фахівців.

7. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

8. Відповідальний за впровадження: *зав. кафедри професор-асистентки Ірина І. Федорівська* (посада, підпис)

« 08 » грудня 2020 р.

ДОДАТОК Г 23

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного медичного університету
 доц. І. В. Геруш
 _____ 202_ р.



Акт впровадження
 матеріалів дисертаційної роботи Гришок Ольги Євгенівни
 в науково-педагогічний процес

- 1. Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб корекції інтенсивності оксидативного стресу та стану окремих чинників антиоксидантного захисту хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень»
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Гришок Ольга Євгенівна, Антонів Альона Андріївна
- 4. Джерело інформації:** Хухліна О. С., Гришок О. Є., Антонів А. А. Інтенсивність оксидативного стресу та стан окремих чинників антиоксидантного захисту в динаміці лікування антралем хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень EUMJ, 2020;8(2):129-136.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету
- 6. Термін впровадження:** з 07.09.2020 р по 11.12.2020.
- 7. Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з пропедевтики внутрішніх хвороб щодо коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень, а також у наукову роботу кафедри.
- 8. Ефективність впровадження:** застосування наукових досліджень Гришок О.Є. в науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів про особливості клінічного перебігу та взаємообтяжуючих патогенетичних механізмів розвитку неалкогольного стеатогепатиту із супутніми ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень.
- 9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає

10. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
 Буковинського державного медичного університету
 доктор медичних наук, професор


 Т.О. Лашук

«14» _____ 2020 р.

ДОДАТОК Г 24

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
«16» грудня 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Спосіб корекції корекції протеїназо-інгібіторного гомеостазу та ендотоксикозу у хворих на неалкогольний стеатогепатит із ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень»
2. Ким і коли запропонований: завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету професор Хухліна О.С., аспірант Гринюк О.Є., асистент Ляхович О.Д. (2020 р.)
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
Khukhlina OS, Hrinjuk OYe, Liakhovych OD. Intensity of systemic proteolysis and endotoxemia in patients with non-alcoholic steatohepatitis associated with obesity and comorbid chronic obstructive pulmonary disease in the dynamics of treatment with hepatoprotectors. Гастроентерологія. 2020;54(2):101-6.
4. Де і коли введено: Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 3 та ендокринології травень 2021 р. – листопад 2021 р.
5. Результати застосування методу за період з 1 травня 2021 по 1 листопада 2021 рр. Включення до лікувальної програми неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння та ХОЗЛ антраю та полікозанолу (фітостатину) сприяло суттєвому зниженню системного протеолізу високо- та низькомолекулярних білків, протеолітичного пошкодження мембран гепатоцитів, зниженню інтенсивності ендогенної інтоксикації (у межах 1,5-2,2 рази) (p<0,05).
1. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит з ожирінням та ХОЗЛ за допомогою антраю та полікозанолу (фітостатину) щодо зниження інтенсивності системного протеолізу та ендотоксикозу у межах 1,5-2,2 рази.
2. Зауваження, пропозиції немає.

Відповідальний(і) за впровадження - завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, Заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор
Журавльова Л.В. _____
(підпис)

ДОДАТОК Г 25

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного університету
доц. І. В. Геруш
_____ 2020 р.



Акт впровадження
матеріалів дисертаційної роботи Гринюк Ольги Євгенівни
в науково-педагогічний процес

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Гринюк Ольга Євгенівна

4. Джерело інформації:

Патент на корисну модель № 144359 Україна, А61К 31/00, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринюк О.Є.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № u 2020 02079; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володілець: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").

Khukhlina OS, Hryniuk OY, Kovalenko SV, Antoniv AA, Mandryk OY, Kotsiubiichuk ZY, Drozd VY. Clinical and pathogenetic features of nonalcoholic steatohepatitis for comorbidity with bronchial asthma on the background of obesity. Wiadomości Lekarskie 2018, tom LXXI, nr 2 cz I. – Str.376-380.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету

6. Термін впровадження: 27.08.2020 - 10.12.2020.

7. Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб щодо коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічного обструктивного захворювання легень, а також у наукову роботу кафедри.

8. Ефективність впровадження: застосування наукових досліджень Гринюк О.Є. в науково-педагогічному процесі дозволяє покращити інформованість студентів-медиків, лікарів-курсантів та лікарів-інтернів про особливості патогенезу та клінічної картини неалкогольного стеатогепатиту із супутніми ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень, оптимізувати вивчення активації фіброзувальних реакцій у таких хворих, покращити діагностику та оптимізувати терапію опираючись на здобуте наукове підґрунтя.

9. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

10. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
Буковинського державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор

O.S. Хухліна

«18» _____ 2020 р.

ДОДАТОК Г 26

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Проректор з навчальної роботи
 проф. Аветіков
 « 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 інновацій в навчальний процес**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень»
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002
3. **Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Гринюк Ольга Євгенівна
4. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 144360 Україна, С07С 279/26, А61К 33/06, А61К 36/882. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень / Хухліна О.С.; Антонів А.А.; Гринюк О.Є.; Махрова Є.Г.; Гарвасюк О.В. – № u 2020 02080; дата подання 27.03.2020; опубл. 25.09.2020; бюл. №18. (Володілець: Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет").
5. **Впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами Української медичної стоматологічної академії
 Матеріали патенту використані на лекціях і практичних заняттях, зокрема викладені метаболічні передумови у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень.
6. **Термін впровадження:** 09.2020-12.2020.
7. **Ефективність впровадження порівняно з критеріями, викладеними в джерелі інформації.** Покращення і поглиблення знань з діагностики і лікування неалкогольного стеатогепатиту, застосування отриманих авторами даних в науково-педагогічному процесі покращило інформованість студентів медичного факультету про особливості клінічного перебігу та взаємообтяжуючі патогенетичні механізми розвитку неалкогольного стеатогепатиту із супутніми ожирінням та хронічним обструктивним захворюванням легень, а також про диференційований підхід до лікування та потребу у корекції базисної терапії цих захворювань в умовах коморбідності та ефективність антрацію та фітостатину у ній.
8. **Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:** немає
9. **Відповідальний за впровадження:**
 асистент кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами,
 канд. мед. наук Тесленко Ю.В.
 Завідувач кафедри, проф. Катерчук І.П.

« 30 » 12 2020 р.