

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОЦЮБІЙЧУК ЗОРЯНА ЯРОСЛАВІВНА

УДК: 616.36-003.826-06:616.61-02:616.379-008.64]-036.1-08-039.76

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО
СТЕАТОГЕПАТИТУ, ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ
ДІАБЕТ ТИПУ 2. ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ**

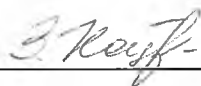
14.01.02 – внутрішні хвороби

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



З.Я.Коцюбійчук

Науковий керівник:

Хухліна Оксана Святославівна,
доктор медичних наук, професор

Чернівці – 2023

АНОТАЦІЯ

Коцюбійчук З.Я. «Особливості коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2. Шляхи оптимізації лікування» – 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, 2023.

Дисертація присвячена вивченню особливостей клінічного перебігу стеатогепатиту, функціонального стану печінки, нирок, ендотелію та тромбоцитарного гемостазу у взаємозв'язку з показниками інтенсивності оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, розладами ліпідного та вуглеводного обміну, плазмового протеолізу, фібринолізу, інтенсивністю апоптозу, стеатозу та фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) за коморбідності з цукровим діабетом типу 2 (ЦД 2), залежно від наявності та стадії діабетичної хвороби нирок (ДХН), що сприяло новому вирішенню актуального науково-практичного завдання внутрішньої медицини – підвищенню ефективності їх лікування за допомогою кверцетину та біциклолу.

Метою дослідження було визначити патогенетичні механізми взаємообтяження та чинники ризику прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет типу 2, ускладнений діабетичною хворобою нирок, залежно від її стадії, підвищити ефективність терапії шляхом корекції виявлених порушень.

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.), 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); Наказом МОЗ України №690 від 23.09.2009 р.

Проведене відкрите, когортне, проспективне дослідження, в якому взяли участь 160

пацієнтів, серед яких 25 хворих на НАСГ із ЦД типу 2 (1 група), 20 хворих на НАСГ і ожиріння I ступеня (2 група). 70 хворих на НАСГ та ДХН I-IV стадії (3 група), серед яких 31 випадок ДХН I-II стадії (44,3%) (3а група), 20 осіб із ДХН III стадії (28,6%) (3б група), 19 осіб із ДХН IV стадії (27,1%) (3в група). Групи порівняння склали 45 хворих на ЦД типу 2 з ДХН I-IV стадії без НАСГ (4 група), серед яких 18 із ДХН I-II стадії (40,0%) (4а група), 14 осіб із ДХН III стадії (31,1%) (4б група), 13 осіб із ДХН IV стадії (28,9%) (4в група), а також 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі (5 група). Коморбідним захворюванням у 82,6% хворих на НАСГ був ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, у 17,4% пацієнтів з НАСГ коморбідним захворюванням було ожиріння. 17,9% хворих на ЦД 2 не мали коморбідної ДХН, а 82,1% мали ДХН. Для визначення залежності перебігу НАСГ від наявності ДХН групи хворих були рандомізовані за віком, ступенем компенсації ЦД 2, ступенем активності НАСГ, стадією ДХН. Середній вік пацієнтів склав $(61,7 \pm 4,54)$ років. Дослідження проводили упродовж 2019-2023 рр. з включенням пацієнтів із верифікованими діагнозами НАСГ, ЦД типу 2, ускладнений діабетичною хворобою нирок за ізольованого перебігу та за їх коморбідності, а також хворі на НАСГ на тлі ожиріння. Пацієнти були обстежені в активну фазу НАСГ до початку лікування, на 30 день та 90 день лікування.

Проведене проспективне дослідження в динаміці лікування у 92 хворих на НАСГ із ЦД типу 2, серед яких у 22 пацієнтів було встановлено НАСГ на тлі ЦД 2 без ураження нирок, а у 70 хворих НАСГ, що розвинувся на тлі ЦД 2 та ДХН I-IV стадії. Коморбідним захворюванням у 100% хворих на НАСГ був ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, субкомпенсований та компенсований. Залежно від призначеного лікування за випадковою ознакою обстежені хворі були поділені на 3 групи: (1 група – контрольна: 28 осіб) отримували гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти №9, есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) (Ессенціале форте Н (Санofi-Авенсіс / Наттерман енд Сайї ГмбХ, Україна) 300 мг по 2 капс. 3 рази на день) 90 днів з метою лікування активного НАСГ, з приводу супровідного ЦД типу 2 та гіперліпідемії призначали метформіну гідрохлорид (Метформін-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) 1000 мг на добу, розувастатин (Розувастатин-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) (5 мг 1 раз у день) упродовж 2 місяців. 2 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних

дієтичних рекомендацій, ЕФЛ, гіпоглікемізуючої та гіполіпідемічної терапії, додатково отримували препарат кверцетину та повідону (Корвітин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) упродовж 10 днів, далі призначали препарат кверцетину (Квертин, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) (таблетки жувальні по 40 мг 3 рази на день) упродовж 80 днів. 3 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, метформіну, розувастатину, замість ЕФЛ отримували препарат Біциклол («Beijing Union Pharmaceutical Factory», Китайська Народна Республіка) по 25 мг 3 рази в день упродовж 90 днів.

Оцінка скарг та об'єктивного стану хворих проводилася щодня, результатів лабораторно-інструментального дослідження – до лікування, на 30-й, 90-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), ОТ/ОС), біохімічний аналіз крові з визначенням функціонального стану печінки, нирок та маркерів їх ушкодження (активність аспаргатамінотрансферази (АсАТ), аланінаміно-трансферази (АлАТ), коефіцієнт де Рітиса, лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтрансферази (ГГТ), тимолова проба, вміст у крові загального білірубіну та його фракцій, загального білку, альбумінів, креатиніну, сечовини, сечової кислоти, обчислення швидкості клубочкової фільтрації, вмісту в сечі креатиніну, альбумінів, обчислення альбумін/креатинінового коефіцієнта), функціонального стану ендотелію, тромбоцитарного гемостазу, дослідження глікемії та ліпідного спектру крові, показників інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), окиснювальної модифікації білків (ОМБ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), ендогенної інтоксикації, інтенсивності плазмового протеолізу, фібринолізу, активності запального процесу, фіброзування печінки (обмін колагену та вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини, Fibrotest), біохімічний Steatotest, вміст цитокератину-18, адипоцитокіновий профіль (вміст у крові адипонектину та лептину), ультрасонографію (УСГ) печінки та нирок із зсувнохвильовою еластографією печінки, бібліосемантичні,

статистичні.

Верифікацію діагнозу соматичної патології здійснювали відповідно до МКХ-10 та 11. 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, 2018), 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.

Діагноз ЦД встановлювався відповідно до наказу МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 з урахуванням сучасних положень «Клінічної настанови, заснованої на доказах «Цукровий діабет» (2022), а також «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу у дорослих» (2023). 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.), з урахуванням рекомендацій «Клінічної настанови, заснованої на доказах «Ожиріння у дорослих» (2023), затвердженої Наказом МОЗ України «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дорослих» № 427 від 3.03.2023.

Діагностику та лікування ХХН здійснювали за Наказом МОЗ України №89 від 11.02.2016 (Класифікація стадій і ступенів ХНН у дорослих), рекомендаціями клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012) з урахуванням Оновленої класифікації хвороб сечової системи ДУ «Інститут нефрології НАМН України», затвердженої V з'їздом нефрологів України (м. Вінниця, 2017). Діагностику та класифікацію ДХН за стадіями проводили згідно з рекомендаціями Joint Committee on Diabetic Nephropathy (A new Classification of Diabetic Nephropathy, 2014), «Клінічної настанови, заснованої на доказах «Цукровий діабет» (2022).

У результаті дослідження встановлено, що перебіг НАСГ у хворих на ЦД 2,

ускладненим ДХН, супроводжується вищою частотою та інтенсивністю астено-вегетативного синдрому (у 2,5 рази), інтенсивністю гепатомегалії (у 1,8 рази проти 1,5 рази), ступеня стеатозу гепатоцитів (у 4,4 рази проти 3,7 рази), стадії фіброзу (у 2,6 рази проти 2,3 рази) ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом на тлі ЦД 2 без ДХН, а також вищою частотою маніфестації мезенхімального запалення (у 2,5 рази) ($p < 0,05$), вищою активністю ферментних маркерів холестазу (у 1,9 проти 1,6 рази), глибшими розладами пігментного обміну (гіпербілірубінемія у 2,9 проти 2,4 рази) ($p < 0,05$), зниженням білково-синтетичної функції печінки (1,6 проти 1,2 рази), які залежали від стадії ДХН ($p < 0,05$). Активність цитолізу гепатоцитів та мезенхімального запалення від стадії ДХН не залежали ($p > 0,05$).

При НАСГ із ЦД 2 та ДХН вміст у крові глюкози натще, постпрандальної глюкози, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну, НОМА IR максимально перевищували референтні значення серед груп порівняння ($p < 0,05$) і зростали зі зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). При НАСГ та ЦД 2 встановлено істотне поглиблення ліпідного дистрес-синдрому за наявності ДХН з вірогідним зростанням вмісту в крові загальних ліпідів, загального ХС, ТГ та ІА у порівнянні з НАСГ та ЦД 2 без ДХН ($p < 0,05$), які зростали із прогресуванням ДХН, та супроводжувались підвищенням вмісту в крові лептину та зниження вмісту в крові адипонектину ($p < 0,05$). Вміст у крові ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та лептину від ускладнення ЦД 2 на ДХН та від її стадії не залежав ($p > 0,05$).

У хворих на НАСГ із ЦД 2 встановлено глибокий дисбаланс оксидантно-антиоксидантного гомеостазу зі зростанням інтенсивності ПОЛ, ОМБ із максимальними значеннями за умов ДХН (у 1,9-2,3 рази), причому інтенсивність ПОЛ зростала зі зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$) на тлі істотного дефіциту вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону, що поглиблювався із прогресуванням ДХН ($p < 0,05$). Для перебігу НАСГ із ЦД 2 та ДХН характерний максимальний рівень ендотоксикозу та активації необмеженого протеолізу у порівнянні з хворими без ДХН, які у поєднанні з активацією оксидативного стресу призвели до індукції процесів апоптозу гепатоцитів (зростання вмісту цитокератину-18) ($p < 0,05$). Ступінь ендогенної інтоксикації, інтенсивність ПОЛ та дефіцит вмісту ВГ в еритроцитах поглиблювались із прогресуванням ДХН ($p < 0,05$).

Перебіг НАСГ із ЦД 2 характеризується зростанням активності синтезу білкових

компонентів ПКМ печінки, зокрема, колагену (БЗОП) із одночасним гальмуванням його розпаду (ВОП) внаслідок зниження активності колагенолізу – проти активації катаболізму колагену за коморбідності НАСГ з ожирінням ($p < 0,05$). Колагенолітична активність плазми крові у хворих на ЦД 2 та ДХН знижувалась із зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). При НАСГ із ЦД 2 та ДХН зареєстровано вищий ступінь деградації фукоглікопротеїнів у порівнянні з перебігом НАСГ та ЦД 2 без ДХН і максимальна активація синтезу гексозамінів ПМК ($p < 0,05$), які від стадії ДХН не залежали.

Показники функціонального стану нирок у хворих на НАСГ, ЦД 2 змінювались залежно від наявності ДХН та її стадії. У хворих на НАСГ, ЦД 2 та ДХН I-IV ст. встановлені вірогідно вища гіпоальбумінемія у крові (у 1,7 рази) у порівняння з показником у хворих на ЦД 2 із ДХН I-IV ст. без НАСГ (у 1,4 рази ($p < 0,05$)), вищий вміст у крові креатиніну та сечовини ($p < 0,05$); нижча ШКФ ($p < 0,05$), вищий рівень альбумінурії; вміст у сечі креатиніну ($p < 0,05$), А/К коефіцієнт (у 5,3 проти 3,7 рази ($p < 0,05$)), що підтверджує негативний вплив НАСГ на перебіг ЦД 2 із ДХН. Встановлено залежність середньої сили між ШКФ та вмістом у крові МА, ВГ, СМП, глюкози, ХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ІА, маркерами цитолізу та мезенхімального запалення ($p < 0,05$), а також сильний взаємозв'язок між ШКФ та ступенем ІР ($p < 0,05$), що доводить феномен взаємообтяження перебігу ДХН за коморбідності ЦД 2 із НАСГ.

У хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН встановлено істотну дисфункцію ендотелію, яка полягає в дефіциті вмісту в крові NO (зниження у 1,7 рази, $p < 0,05$), зниженні ЕЗВД ПА, зростанні КЦЕ ($p < 0,05$). Коморбідний перебіг НАСГ із ДХН характеризується формуванням гіперкоагуляційного синдрому за рахунок активації тромбоцитарної ланки гемостазу, який є вищим за ступенем від такого при НАСГ на тлі ожиріння, а також у порівнянні з НАСГ із ЦД 2 без ДХН, який супроводжується підвищенням спонтанної та індукованої АДФ агрегаційної здатності тромбоцитів, швидкості АТ та часу повної АТ ($p < 0,05$). Активація первинного гемостазу за даної коморбідності частково компенсується активацією неферментативного фібринолізу, однак він є неефективним в силу істотного гальмування сумарної та ФФА плазми крові ($p < 0,05$). Ступінь гальмування СФА, ФФА, а також швидкість агрегації тромбоцитів залежали від стадії ДХН ($p < 0,05$).

Комплексна терапія НАСГ та ЦД типу 2 із ДХН з додаванням кверцетину упродовж

90 днів є вищою за ефективністю від традиційної терапії (ЕФЛ, статини, бігуаніди), оскільки сприяла зниженню інтенсивності та частоти маніфестації основних клініко-лабораторних симптомів загострення НАСГ, інтенсивності запального процесу в печінці (цитолізу (у 1,7-1,9 рази), мезенхімального запалення (у 1,5 рази), холестазу (у 1,2 рази) ($p<0,05$)), зворотному розвитку стеатозу печінки (у 1,4 рази ($p<0,05$)), показника фібротесту (у 1,2 рази ($p<0,05$)), оптимізації ліпідного спектру крові зі зниженням вмісту проатерогенних ЛПНЩ, ЗХС та ТГ у крові, зростанням вмісту ЛПВЩ у крові з максимальним зниженням індексу атерогенності; нормалізації глікемії, зниженню інсулінемії, ступеня ІР, максимальної реалізації антиоксидантних властивостей зі зниженням інтенсивності оксидативного стресу, ендотоксикозу та системного протеолізу, відновленню функціонального стану ендотелію (зростання показника ЕЗВПА, вмісту в крові NO, зменшення КЦЕ), усуває явища гіперкоагуляційного синдрому унаслідок стимулювання СФА та ФФА плазми крові, гальмування САТ та ІАТ ($p<0,05$).

Лікування Біциклолом неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ЦД 2 упродовж 3 місяців є ефективним щодо істотного зниження інтенсивності проявів астено-вегетативного синдрому (у 5,14 рази), диспепсії (у 6,47 рази), усунення гепатомегалії (у 5,43 рази), спленомегалії (у 9,14 рази), абдомінального дискомфорту (у 13,71 рази) та холестазу (у 7,24 рази) ($p<0,05$), активності біохімічних синдромів НАСГ: цитолізу (у 3,6-4,5 рази), холестазу (2,0-2,3 рази), мезенхімального запалення (у 1,8 рази) ($p<0,05$), досягнення максимального зниження інтенсивності ендотоксикозу (у 2,0 рази), ступеня стеатозу гепатоцитів (у 1,8 рази), індексу фіброзу печінки (у 1,4 рази) ($p<0,05$) завдяки оптимізації спектру компонентів СТ ПКМ зі зниженням вмісту в крові маркерів анаболізму колагену (білковозв'язаний оксипролін), підвищенням вмісту в крові маркерів катаболізму колагену (вільний оксипролін) завдяки активації КЛІА крові, зниженню вмісту в крові гексозамінів та вуглеводно-білкових маркерів деградації фукоглікопротеїнів ПКМ печінки ($p<0,05$), а також зниження інтенсивності ліпідного дистрес-синдрому, ступеня ІР, реалізації антиоксидантного ефекту, гальмування системного протеолізу, зменшення проявів ЕД, але в меншій мірі, ніж терапія ЕФЛ та кверцетином ($p<0,05$). Порівняльне дослідження ефективності застосування ЕФЛ, ЕФЛ у комбінації з кверцетином та біциклолу щодо впливу на функціональний стан нирок і маркери ДХН показало, що

максимальну ефективність терапії щодо усунення гіпоальбумінемії у хворих на ДХН на тлі ЦД 2 та НАСГ встановлено при лікуванні Біциклолом ($p < 0,05$). Високу ефективність терапії щодо зниження вмісту в крові креатиніну та сечовини встановлено за умов застосування як комплексу ЕФЛ та кверцетину, так і біциклолу ($p < 0,05$). Максимальну нефропротекторну здатність при ДХН за показниками підвищення ШКФ, зниження альбумінурії та досягнення позитивної динаміки А/К коефіцієнта встановлено при застосуванні комплексу ЕФЛ із кверцетином ($p < 0,05$).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, на підставі результатів вивчення клінічних особливостей перебігу неалкогольного стеатогепатиту, функціонального стану печінки, нирок, ендотелію, тромбоцитарного гемостазу, фібринолізу у взаємозв'язку з метаболічними змінами (дис- та гіперліпідемія, гіперглікемія та їх гормональна регуляція), інтенсивністю оксидативного стресу, ендотоксикозу, стеатозу апоптозу гепатоцитів, закономірностями фіброзної трансформації паренхіми печінки, встановлено патогенетичні механізми взаємообтяження та прогресування за коморбідності з ЦД 2 та ДХН залежно від її стадії, на основі чого удосконалено спосіб лікування пацієнтів за допомогою кверцетину та біциклолу.

Вперше встановлено, що за коморбідності з ЦД 2 та ДХН у хворих на НАСГ переважала частота астено-вегетативного синдрому, вираженість гепатомегалії, стеатозу гепатоцитів, стадія фіброзу ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом на тлі ЦД 2 без ДХН, а також частота маніфестації мезенхімального запалення, вища активність ензиматичних маркерів холестази, глибші розлади пігментного обміну, зниження білково-синтетичної функції печінки, що залежали від стадії ДХН ($p < 0,05$).

Вперше досліджено, що для перебігу НАСГ із супровідним ЦД 2 за умов ДХН, характерні вищий рівень глікемії натще, постпрандіальної гіперглікемії, вміст у крові глікозильованого гемоглобіну, інсуліну, НОМА IR, поглиблення ліпідного дистрес-синдрому з вірогідним підвищенням вмісту в крові загальних ліпідів, загального ХС, ТГ та ІА у порівнянні з НАСГ та ЦД 2 без ДХН ($p < 0,05$), які зростали пропорційно зростанню ДХН і залежали від ступеня гіперлептинемії та гіпоадипонектинемії ($p < 0,05$).

Вперше встановлено, що перебіг НАСГ із ЦД 2 характеризується зростанням активності синтезу колагену із одночасним гальмуванням його розпаду внаслідок

зниження активності колагенолізу із зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). Вперше, при НАСГ із ЦД 2 та ДХН зареєстровано вищий ступінь деградації фукоглікопротеїнів у порівнянні з НАСГ та ЦД 2 без ДХН і максимальна активація синтезу гексозамінів ПКМ печінки ($p < 0,05$).

Вперше встановлено негативний вплив коморбідності з НАСГ на показники функціонального стану нирок у хворих на ЦД 2 із ДХН, за якої виникали вірогідно вищі гіпоальбумінемія, вміст у крові креатиніну та сечовини; нижча ШКФ, вищий рівень альбумінурії; вміст у сечі креатиніну, А/К коефіцієнт ($p < 0,05$) ніж без НАСГ.

Вперше істотно доповнена патогенетична концепція взаємообтяження коморбідних станів – НАСГ із ЦД 2 та ДХН, яка полягає в достовірно вищій, у порівнянні з перебігом без ДХН, активації ліпідного дистрес-синдрому, інсулінорезистентності, оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, системного протеолізу на тлі недостатності чинників системи глутатіону, що сприяє прогресуванню дисфункції ендотелію, формуванню гіперкоагуляційного синдрому із активацією первинного тромбоцитарного гемостазу на тлі пригнічення фібринолізу ($p < 0,05$), які залежали від стадії ДХН ($p < 0,05$), і сприяли підвищенню ступеня стеатозу гепатоцитів, інтенсивності їх апоптозу, зростанню активності клінічних та біохімічних синдромів НАСГ та інтенсивності фіброзування печінки ($p < 0,05$).

Вперше у комплексній терапії НАСГ, ЦД 2 та ДХН запропоновано та доведено ефективність застосування ЕФЛ та кверцетину у складі комплексної терапії, що сприяло суттєвому зниженню частоти та інтенсивності клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів, оптимізації ліпідного спектру крові зі зниженням індексу атерогенності, ступеня ІР, ендогенної інтоксикації, оксидативного стресу внаслідок відновлення вмісту в крові ГВ ($p < 0,05$), а також відновленню функціонального стану ендотелію та усуненню проявів гіперкоагуляційного синдрому. Максимальну нефропротекторну здатність при ДХН за показниками підвищення ШКФ, зниження альбумінурії та досягнення позитивної динаміки А/К коефіцієнта встановлено при застосуванні комплексу ЕФЛ із кверцетином ($p < 0,05$).

Вперше у лікуванні хворих на НАСГ, ЦД 2 та ДХН запропоновано та доведено ефективність застосування біциклолу у складі комплексної терапії, що сприяло суттєвому

зниженню інтенсивності проявів астено-вегетативного синдрому, диспепсії, усунення гепатомегалії, спленомегалії, абдомінального дискомфорту та холестазу ($p < 0,05$), активності біохімічних синдромів НАСГ, усунення ендотоксикозу, зниження ступеня стеатозу гепатоцитів, індексу фіброзу печінки ($p < 0,05$) завдяки оптимізації спектру компонентів сполучної тканини ПКМ зі зниженням вмісту в крові маркерів анаболізму колагену (білковозв'язаний оксипролін), підвищенням вмісту в крові маркерів катаболізму колагену (вільний оксипролін) завдяки активації КЛА крові, зниженню вмісту в крові гексозамінів та вуглеводно-білкових маркерів деградації фукоглікопротеїнів ПКМ печінки ($p < 0,05$), а також зниження інтенсивності ліпідного дистрес-синдрому, ступеня ІР, відновлення антиоксидантного захисту, гальмування системного протеолізу, зменшення проявів ЕД, але в меншій мірі, ніж терапія ЕФЛ та кверцетином ($p < 0,05$).

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, цукрового діабету типу 2 та ДХН розширено уявлення про патогенетичні та клінічні особливості перебігу, механізми їх прогресування за такої коморбідності.

На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики із обґрунтуванням включення до плану обстеження пацієнтів із НАСГ та ЦД 2 ультрасонографії нирок, визначення вмісту в крові креатиніну, сечовини, обчислення швидкості клубочкової фільтрації, вмісту в сечі альбумінів, креатиніну та обчислення альбуміно/креатинінового співвідношення для ранньої діагностики початкових стадій діабетичної хвороби нирок, визначення її стадії та призначення адекватного лікування. За умов встановленого ЦД 2, ускладненого ДХН I-IV стадії, рекомендовано проведення ультрасонографії печінки, а за наявності симптому гепатомегалії та дорзального згасання ультрасонографічного сигналу – скерувати пацієнта на визначення стадії фіброзу печінки шляхом хвилезсувної еластографії або біохімічного фібротесту, дослідження ступеня стеатозу шляхом стеатотесту та його етіології (алькогольна, неалкогольна) (Biopredictive, Франція), дослідження маркерів пошкодження та функціонального стану печінки для верифікації діагнозу неалкогольний стеатогепатит, який розвивається у хворих на ЦД 2 із ДХН раніше, ніж за її відсутності, із вищою частотою, ніж в популяції, і обтяжує її перебіг.

За результатами дисертаційного дослідження, до алгоритму діагностичного пошуку щодо ймовірних НАСГ та ДХН хворим на ЦД типу 2, крім загальноприйнятих методів діагностики, рекомендовано додати дослідження функціонального стану ендотелію: за показником ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії, вмістом у крові монооксиду нітрогену, а також дослідження активності плазмового фібринолізу (сумарного, ферментативного та неферментативного) та показників тромбоцитарного гемостазу, оскільки дисфункція ендотелію та гіперкоагуляційний синдром лежать в основі патогенезу як ДХН, так і НАСГ на тлі ЦД 2.

На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики із обґрунтуванням включення до плану обстеження пацієнтів із НАСГ та ЦД 2 маркерів ендогенної інтоксикації (зростання вмісту в крові СМП), оксидативного стресу (зростання вмісту малонового альдегіду, ІІЗ, АКДНФГ ОХ), вмісту чинників антиоксидантних редокс-систем (відновленого глутатіону), ліпідного спектру крові, маркерів інсулінорезистентності, які є доведеними чинниками ризику та важливими ланками патогенезу прогресування неалкогольного стеатогепатиту та ДХН у хворих на ЦД 2, які необхідно регулярно (2 рази на рік) моніторувати і коригувати.

На підставі отриманих результатів щодо вивчення ролі інсулінорезистентності, ліпідного дистрес-синдрому, оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, прогресуючої дисфункції ендотелію, на тлі яких активується системний протеоліз і тромбоцитарний гемостаз із гальмуванням фібринолізу і колагенолізу ПКМ, зростає ступінь стеатозу, активність цитолізу, мезенхімального запалення та фіброзування печінки та нирок із прогресуванням НАСГ та ДХН на тлі ЦД 2 автором дисертації розроблено комплексне лікування із додаванням до базисної терапії препаратів кверцетин та біциклол. Автором вперше доведена ефективність лікування хворих на НАСГ та ЦД 2 із ДХН 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 кверцетин та біциклол.

Одержані результати впроваджені в практичну діяльність терапевтичних, гастроентерологічного відділень ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП «Заліщицька центральна міська лікарня», КНП «Герцаївська БПЛ», КНП

Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова», КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2», КП "5 Міська клінічна лікарня Полтавської міської ради"; в науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету, кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, кафедри внутрішньої медицини №2 Полтавського державного медичного університету.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2, діабетична хвороба нирок, інсулінорезистентність, гіперліпідемія, ендотоксикоз, оксидативний стрес, функціональний стан ендотелію, фібриноліз, гемостаз, стеатоз, фіброз печінки, кверцетин, біциклол.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Khukhlina OS, Kotsiubiichuk ZYa. Peculiarities of insulin resistance syndrome in non-alcoholic steatohepatitis on the background of type 2 diabetes mellitus depending on the stage of diabetic kidney disease. Буковинський медичний вісник. 2020;24(3):134-42 doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.84>
2. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ. Вплив кверцетину на клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на тлі комплексного лікування хворих на цукровий діабет типу 2. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(8):32-39. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222883>
3. Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Антонів АА. Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції ендотелію кверцетином у комплексному лікуванні неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет типу 2. Український терапевтичний журнал 2021;2:27-34 doi: <https://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-27>

4. Khukhlina OS, Kotsyubiychuk ZYa, Antoniv AA, Mandryk OYe, Voyevidka OS. Intensity of oxidative stress in the comorbid course of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patient with type 2 diabetes mellitus. Світ медицини та біології. 2021;3(77):175-178 doi: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-3-77-175-178>
5. Хухліна О.С., Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А. Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу Український терапевтичний журнал 2021;3:35-40 doi: <https://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-35>
6. Khukhlina OS, Kotsyubiychuk ZYa, Antoniv AA. Intensity of oxidative stress as a universal mechanism of tissue damage in nonalcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Quercetin correction effectiveness. Східноукраїнський медичний журнал., 2021;9(4):423-431 doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021:9\(4\):423-431](https://doi.org/10.21272/eumj.2021:9(4):423-431)
7. Kotsiubiichuk Z.Ya., Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Roshchuk O.I., Mandryk O.Ye., Garvasiuk O.V. The effect of bicyclol on the state of connective tissue components of the liver extracellular matrix in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Східноукраїнський медичний журнал, 2021;9(4):432-440 doi: [https://doi.org/10.21272/eumi.2021:9\(4\):432-440](https://doi.org/10.21272/eumi.2021:9(4):432-440)
8. Khukhlina O.S., Kotsiubiichuk Z.Ya. Efficacy of bicyclol application in treatment of non-alcoholic steathohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. Клінічна та експериментальна патологія, 2022;1(79):76-81 doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.14>
9. Коцюбійчук ЗЯ. Особливості корекції маркерів цитолізу гепатоцитів та ступеню стеатозу гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок. Науковий вісник Ужгородського університету, 2022. Серія «Медицина», вип. 2(66):83-86 doi: <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.15>
10. Kotsiubiichuk Z.Ya., Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Mandryk O.Ye. Influence of non-alcoholic steatohepatitis on the renal functional status in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease. Міжнародний ендокринологічний журнал, 2023;19(2):25-30 doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1253>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Коцюбійчук ЗЯ. Assessment of metabolic prerequisites in patient with non-alcoholic steatohepatitis on the background of type 2 diabetes mellitus depending on the stage of diabetic kidney disease. 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
2. Коцюбійчук ЗЯ. Корекція ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 залежно від стадії діабетичної хвороби нирок. 100-річчя Самсон 15 квітня 2021р. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності в клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021 року) С.69-71.
3. Kotsiubiichuk ZYa. Correction of the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease on the background of comprehensive treatment of the patients with type 2 diabetes mellitus. Specific features of pesticide influence on water ecosystems // Trends in the development of modern scientific. Abstracts of XXXI International Scientific and Practical Conference. Vancouver, Canada. 2021. Pp. 232-233. doi: <https://doi.org/10.46299/ISG.2021.I.XXXIP.232-233>
4. Kotsiubiichuk ZYa. Rationale for correction of endothyle dysfunction with quercetin in complex treatment of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. The XXXII International Science Conference «Actual problems of modern science and practice», June 29 – July 02, 2021, Boston, USA doi: <https://doi.org/10.46299/ISG.2021.I.XXXIIP.156-157>
5. Kotsubiychuck ZYa. Changes in biochemical markers of liver damage in patients with non-alcoholic steatohepatitis, diabetic kidney disease concurrent with diabetes, effectiveness of medical correction. Матеріали 103-ої підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу БДМУ м. Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 року С.136
6. Kotsiubiichuk Z.Ya. Intensity of oxidative stress in patients with nonalcoholic steatohepatitis and those diabetic kidney diseases on the bachground of diabetes mellitus type 2. The XXV

International Scientific and Practical Conference «Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them», June 28 – July 01, 2022, Athens, Greece. P.261-262

7. Kotsiubiichuk Z.Ya. The effect of bicyclol on the state of the connective tissue components of the extracellular matrix of the liver in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic nephropathy. The XXVI International Scientific and Practical Conference «Problems of science and practice, tasks and ways to solve them», July 05 – 08, 2022, Helsinki, Finland. P.171-172
8. Kotsiubiichuk Z.Ya. Correction of endothelial dysfunction with quercetin in complex treatment of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. The I International Scientific and Practical Conference «Current trends in the development of modern scientific thought», September 27 – 30, 2022, Haifa, Israel. P.211-212

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ. Особливості диференційованого лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та хронічну хворобу нирок: Монографія. Чернівці: БДМУ, 2020. 160 с.
2. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Мандрик ОЄ, Каньовська ЛВ. Патоморфологічні та мікроморфологічні особливості змін тканин печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки за коморбідності із хронічною хворобою нирок та гіпертонічною хворобою: Монографія. Чернівці: БДМУ, 2021. 165 с.
3. Коцюбійчук З.Я. Вплив кверцетину на патогенетичні ланки та клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на тлі комплексного лікування хворих на цукровий діабет типу 2. Гепатопротектори: Монографія. За ред. Радченко О.М., Хухліної О.С. Чернівці: БДМУ, 2021. 165-189.
4. Антонів АА, Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ. Патоморфологічні зміни тканини печінки у хворих із коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки, хронічної хвороби нирок (хронічний пієлонефрит) та ожиріння. Методичні рекомендації. Чернівці: БДМУ; 2023. 46 с.
5. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Гарвасюк ОВ, Мандрик ОЄ. Спосіб корекції дисфункції ендотелію у хворих на неалкогольний стеатогепатит. Український

- центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ). Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 9) - Київ 2023. С.52-53. Реєстр. № 33/9/23
6. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Смандич В. С. Мандрик ОЄ. Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки в залежності від її форми. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ). Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 9) - Київ 2023. С.54-55. Реєстр. № 34/9/23
7. Антонів АА, Хухліна ОС, Коцюбійчук З.Я, Гарвасюк ОВ. Спосіб корекції та профілактики неалкогольного стеатогепатиту. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ). Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 9) - Київ 2023. С.59-60. Реєстр. № 37/9/23

ANNOTATION

Kotsiubiichuk Z.Ya. «Features of the comorbid course of nonalcoholic steatohepatitis and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Ways to optimize treatment» – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 – Medicine (22 – Health Care). – Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2023.

The dissertation is devoted to the study of the features of the clinical course of steatohepatitis, the functional state of the liver, kidneys, endothelium, and platelet hemostasis in relation to indicators of the intensity of oxidative stress, endogenous intoxication, disorders of lipid and carbohydrate metabolism, plasma proteolysis, fibrinolysis, the intensity of apoptosis, steatosis, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with comorbidity with type 2 diabetes mellitus (DM2), depending on the presence and stage of diabetic kidney

disease (DKD), which contributed to a new solution to the current scientific and practical task of internal medicine - increasing the effectiveness of their treatment with quercetin and bicyclol.

The purpose of the study was to determine the pathogenetic mechanisms of mutual burden and risk factors for the progression of non-alcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic kidney disease, depending on its stage, to increase the effectiveness of therapy by correcting the detected disorders..

The research was carried out in compliance with the main provisions of the Good Clinical Practice - ICH GSR (1996), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (from 04.04.1997), the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles of conducting scientific medical research with human participation (1964-2013), by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); By order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009.

An open, cohort, prospective study was conducted, in which 160 patients participated, including 25 patients with NASH with type 2 diabetes (group 1), 20 patients with NASH and obesity of the 1st degree (group 2). 70 patients with NASH and stage I-IV DKD (group 3), including 31 cases of stage I-II stage DKD (44.3%) (group 3a), 20 people with stage III DKD (28.6%) (group 3b), 19 people with stage IV DKD (27.1%) (3rd group). The comparison groups consisted of 45 patients with type 2 diabetes with stage I-IV DKD without NASH (group 4), including 18 with stage I-II DKD (40.0%) (group 4a), 14 patients with stage III DKD (31.1%) (group 4b), 13 people with IV stage DKD (28.9%) (group 4c), as well as 30 practically healthy people (PHP) of the appropriate age and gender (group 5). A comorbid disease in 82.6% of patients with NASH was DM2 of moderate severity, obesity was a comorbid disease in 17.4% of patients with NASH. 17.9% of patients with DM2 did not have comorbid DKD, and 82.1% had DKD. To determine the dependence of the course of NASH on the presence of DKD, groups of patients were randomized by age, degree of compensation of type 2 diabetes, level of activity of NASH, and stage of DKD. The average age of the patients was (61.7 ± 4.54) years. The study was conducted during 2019-2023 with the inclusion of patients with verified diagnoses of NASH, DM2, complicated by diabetic kidney disease in an isolated course and with their comorbidities, as well as patients with NASH against the background of obesity. Patients were examined in the active phase of NASH before the start of treatment, on day 30 and day 90 of treatment.

A prospective study was conducted on the dynamics of treatment in 92 patients with NASH with DM2, among whom 22 patients had NASH on the background of DM2 without kidney damage, and 70 patients had NASH that developed on the background of DM2 and stage I-IV DKD. A comorbid disease in 100% of patients with NASH was DM2 of moderate severity, subcompensated and compensated. Depending on the prescribed treatment, the examined patients were randomly divided into 3 groups: (1 group - control: 28 people) received a hypocaloric diet taking into account the restrictions of diet No. 9, essential phospholipids (EPL) (Essentiale forte H 300 mg 2 capsules 3 times a day) for 90 days for the treatment of active NASH, for accompanying type 2 diabetes and hyperlipidemia metformin hydrochloride (Metformin-Teva) 1000 mg per day, rosuvastatin (Rosuvastatin-Teva) 5 mg 1 time per day for 2 months. The 2nd group consisted of patients (32 people) who, in addition to similar dietary recommendations, EPL, hypoglycemic and hypolipidemic therapy, additionally received the preparation of quercetin and povidone (Corvitan 500 mg intravenously in 100 ml of isotonic solution sodium chloride) for 10 days, then quercetin (Quertin chewable tablets 40 mg 3 times a day) was prescribed for 80 days. The 3rd group consisted of patients (32 people) who, in addition to similar dietary recommendations, metformin, rosuvastatin, instead of EPL received the drug Bicyclol (Beijing Union Pharmaceutical Factory, China) at 25 mg 3 times a day for 90 days.

Evaluation of complaints and objective condition of patients was carried out daily, results of laboratory and instrumental research - before treatment, on the 30th and 90th day of treatment. During the treatment period, patients followed the regimen, lifestyle modification measures, dietary restrictions, hypocaloric diet.

The following research methods were used in the work: survey, history taking, clinical (objective examination), determination of anthropometric parameters (body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), WC / HC), biochemical blood analysis to determine the functional state of the liver, kidneys and markers of their damage (activity of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), de Ritis coefficient, alkaline phosphatase (AP), gamma-glutamyltransferase (GGT), thymol test, blood content total bilirubin and its fractions, total protein, albumin, creatinine, urea, uric acid, calculation of glomerular filtration rate, urinary creatinine content, albumin, calculation of albumin/creatinine ratio), functional state of the endothelium, platelet hemostasis, study of glycemia and blood lipid

spectrum , indicators of the intensity of lipid peroxidation (LPO), oxidative modification of proteins (OMP) and antioxidant defense (AOD), endogenous intoxication, intensity of plasma proteolysis, fibrinolysis, activity of the inflammatory process, liver fibrosis (exchange of collagen and carbohydrate-protein components of connective tissue, Fibrotest), biochemical Steatotest, content of cytokeratin-18, adipocytokine profile (content of adiponectin and leptin in the blood), ultrasonography (USG) of the liver and kidneys with shear wave elastography of the liver, bibliosemantic, statistical.

Verification of the diagnosis of somatic pathology was carried out in accordance with ICD-10 and 11. The diagnosis of NASH was established in accordance with the unified clinical protocol approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 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, 2018), in the presence of criteria for excluding chronic diffuse liver disease of viral, hereditary, autoimmune, or drug-induced genesis as the cause of cytolytic, cholestatic, mesenchymal-inflammatory syndromes, as well as the results of ultrasonography with shear wave elastography .

The diagnosis of diabetes was established in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 21.12.2012 No. 1118, taking into account the current provisions of the Evidence-Based Clinical Guidelines "Diabetes" (2022), as well as the "Unified Clinical Protocol of Primary, Emergency and Specialized Medical Care "Diabetes type 1 diabetes in adults" (2023). The diagnosis of obesity was established in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 16 dated January 14, 2013 "Methodical recommendations for general practitioners - family medicine regarding counseling patients on the basic principles of healthy nutrition"; according to the classification of the international working group on obesity of the WHO (1997), taking into account the recommendations of the "Evidence-based clinical guideline "Obesity in adults" (2023), approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine "On the approval of the Standards of medical care "Obesity in adults" No. 427 dated 03.03.2023.

Diagnosis and treatment of CKD was carried out according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 89 dated 11.02.2016 (Classification of stages and degrees of CKD in adults), recommendations of the clinical guidelines of the Institute of Nephrology of the National

Academy of Medical Sciences of Ukraine (2012), taking into account the updated classification of diseases of the urinary system of the Institute of Nephrology of the National Academy of Sciences of Ukraine of Ukraine", approved by the 5th Congress of Nephrologists of Ukraine (Vinnytsia, 2017). The diagnosis and classification of DKD by stages was carried out in accordance with the recommendations of the Joint Committee on Diabetic Nephropathy (A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014), "Evidence-based clinical guideline "Diabetes mellitus" (2022).

As a result of the study, it was established that the course of NASH in patients with DM2 complicated by DKD is accompanied by a higher frequency and intensity of astheno-vegetative syndrome (by 2.5 times), the intensity of hepatomegaly (by 1.8 times versus 1.5 times), the degree of steatosis of hepatocytes (by 4.4 times vs. 3.7 times), stage of fibrosis (by 2.6 times vs. 2.3 times) ($p < 0.05$) in comparison with the course on the background of DM2 without DKD, as well as a higher frequency of manifestation mesenchymal inflammation (by 2.50 times) ($p < 0.05$), higher activity of enzyme markers of cholestasis (by 1.9 vs. 1.6 times), deeper disorders of pigment metabolism (hyperbilirubinemia by 2.9 vs. 2.4 times) ($p < 0.05$), a decrease in the protein synthetic function of the liver (1.6 vs. 1.2 times), which depended on the stage of DKD ($p < 0.05$). The activity of cytolysis of hepatocytes and mesenchymal inflammation did not depend on the stage of DKD ($p > 0.05$).

In NASH with DM2 and DKD, the blood content of fasting glucose, postprandial glucose, glycosylated hemoglobin, insulin, HOMA IR maximally exceeded the reference values among the comparison groups ($p < 0.05$) and increased with the stage of DKD ($p < 0.05$). With NASH and DM2, a significant deepening of the lipid distress syndrome was established in the presence of DKD with a probable increase in the content of total lipids, total cholesterol, TG and IA in the blood compared to NASH and DM2 without DKD ($p < 0.05$), which increased with the progression of DKD, and were accompanied by an increase in the content of leptin in the blood and a decrease in the content of adiponectin in the blood ($p < 0.05$). The content of LDL cholesterol, HDL cholesterol, and leptin in the blood did not depend on the complication of DM2 on DM and its stage ($p > 0.05$).

In patients with NASH with DM2, a deep imbalance of oxidant-antioxidant homeostasis was established with an increase in the intensity of LPO, OMP with maximum values under

conditions of DKD (by 1.9-2.3 times), and the intensity of LPO increased with an increase in the stage of DKD ($p < 0,05$) against the background of a significant deficit in the content of reduced glutathione in erythrocytes, which deepened with the progression of DKD ($p < 0.05$). The course of NASH with DM2 and DKD is characterized by the maximum level of endotoxemia and activation of unlimited proteolysis in comparison with patients without DKD, which, in combination with the activation of oxidative stress, led to the induction of hepatocyte apoptosis (increased cytokeratin-18 content) ($p < 0.05$). The degree of endogenous intoxication, the intensity of LPO and the deficiency of RG content in erythrocytes deepened with the progression of DKD ($p < 0.05$).

The course of NASH with DM2 is characterized by an increase in the activity of the synthesis of protein components of the HCM of the liver, in particular, collagen (PBO) with simultaneous inhibition of its breakdown (FOP) due to a decrease in the activity of collagenolysis - against the activation of collagen catabolism in the comorbidity of NASH with obesity ($p < 0.05$). The collagenolytic activity of blood plasma in patients with DM2 and DKD decreased with increasing stage of DKD ($p < 0.05$). In NASH with DM2 and DKD, a higher degree of degradation of fucoglycoproteins was registered in comparison with the course of NASH and DM2 without DKD and the maximum activation of HCM hexosamine synthesis ($p < 0.05$), which did not depend on the stage of DKD.

Indicators of the functional state of the kidneys in patients with NASH and DM2 varied depending on the presence of DKD and its stage. In patients with NASH, DM2, and DKD I-IV grades. hypoalbuminemia in the blood was probably higher (by 1.7 times) in comparison with the indicator in patients with DM2 with DKD I-IV stage. without NASH (by 1.4 times ($p < 0.05$)), higher content of creatinine and urea in the blood ($p < 0.05$); lower GFR ($p < 0.05$), higher level of albuminuria; creatinine content in urine ($p < 0.05$), A/C ratio (in 5.3 versus 3.7 times ($p < 0.05$)), which confirms the negative effect of NASH on the course of DM2 with DKD. A medium strength dependence was established between GFR and the blood content of MA, RG, MMP, glucose, cholesterol, LDL, HDL, IA, markers of cytolysis and mesenchymal inflammation ($p < 0.05$), as well as a strong relationship between GFR and the degree of IR ($p < 0.05$), which proves the phenomenon of mutual burden of the course of DKD in the comorbidity of DM2 with NASH.

In patients with NASH with DM2 and DKD, a significant dysfunction of the endothelium was established, which consists in a deficiency of NO content in the blood (a 1.7-fold decrease, $p < 0.05$), a decrease in EDVD BA, and an increase in NCE ($p < 0.05$). The comorbid course of NASH with DKD is characterized by the formation of a hypercoagulable syndrome due to the activation of the platelet link of hemostasis, which is higher in degree than that in NASH on the background of obesity, as well as in comparison with NASH with DM2 without DKD, which is accompanied by an increase in the spontaneous and ADP-induced aggregation ability of platelets, AT speed and full AT time ($p < 0.05$). Activation of primary hemostasis under this comorbidity is partially compensated by activation of non-enzymatic fibrinolysis, however, it is ineffective due to significant inhibition of total and FFA blood plasma ($p < 0.05$). The degree of inhibition of SFA, FFA, as well as the rate of platelet aggregation depended on the stage of DKD ($p < 0.05$).

The complex therapy of NASH and type 2 diabetes with DKD with the addition of quercetin for 90 days is more effective than traditional therapy (EPL, statins, biguanides), as it helped to reduce the intensity and frequency of manifestation of the main clinical and laboratory symptoms of NASH exacerbation, the intensity of the inflammatory process in the liver (cytolysis (by 1.7-1.9 times), mesenchymal inflammation (by 1.5 times), cholestasis (by 1.2 times) ($p < 0.05$)), reverse development of liver steatosis (by 1.4 times ($p < 0.05$)), fibro test index (1.2 times ($p < 0.05$)), optimization of the blood lipid spectrum with a decrease in the content of proatherogenic LDL, TH and TG in the blood, an increase in the content of HDL in the blood with the maximum reduction of the atherogenicity index; normalization of glycemia, reduction of insulinemia, the degree of IR, maximum realization of antioxidant properties with a decrease in the intensity of oxidative stress, endotoxycosis and systemic proteolysis, restoration of the functional state of the endothelium (increasing the EDVD BA indicator, the content of NO in the blood, reduction of NCE), eliminates the phenomena of hypercoagulation syndrome due to the stimulation of SFA and FFA of blood plasma, inhibition of SAT and IAT ($p < 0.05$).

Bicyclol treatment of non-alcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus for 3 months is effective in significantly reducing the intensity of manifestations of astheno-vegetative syndrome (by 5.14 times), dyspepsia (by 6.47 times), elimination of hepatomegaly (by 5.43 times), splenomegaly (in 9.14 times), abdominal discomfort (in 13.71 times) and cholestasis (in 7.24 times) ($p < 0.05$), activity of biochemical syndromes of NASH: cytolysis (in 3.6-4.5

times), cholestasis (2.0-2.3 times), mesenchymal inflammation (1.8 times) $p<0.05$), achieving the maximum reduction in the intensity of endotoxemia (2.0 times), the degree of hepatocyte steatosis (in 1.8 times), the index of liver fibrosis (by 1.4 times) ($p<0.05$) thanks to the optimization of the spectrum of ECM components with a decrease in the blood content of collagen anabolism markers (protein-bound oxyproline), an increase in the blood content of collagen catabolism markers (free oxyproline) due to the activation of blood CLA, a decrease in the blood content of hexosamines and carbohydrate-protein markers of the degradation of fucoglycoproteins of ECM of the liver ($p<0.05$), as well as a decrease in the intensity of lipid distress syndrome, the degree of IR, the realization of the antioxidant effect, inhibition of systemic proteolysis, reduction of ED manifestations, but to a lesser extent than EPL and quercetin therapy ($p<0.05$). A comparative study of the effectiveness of the use of EPL, EPL in combination with quercetin and bicyclol in terms of the effect on the functional state of the kidneys and markers of DKD showed that the maximum effectiveness of therapy in eliminating hypoalbuminemia in patients with DKD on the background of T2DM and NASH was established with treatment with Bicyclol ($p<0.05$). The high efficiency of the therapy in reducing the content of creatinine and urea in the blood was established under the conditions of the use of both EPL and quercetin complex and bicyclol ($p<0.05$). The maximum nephroprotective ability in DKD according to indicators of increased GFR, decreased albuminuria and achievement of positive dynamics of the A/C ratio was established with the use of the EPL complex with quercetin ($p<0.05$).

Scientific novelty of the obtained results. First, based on the results of studying the clinical features of the course of nonalcoholic steatohepatitis, the functional state of the liver, kidneys, endothelium, platelet hemostasis, fibrinolysis in relation to metabolic changes (dys- and hyperlipidemia, hyperglycemia and their hormonal regulation), the intensity of oxidative stress, endotoxemia, steatosis, apoptosis of hepatocytes, the patterns of fibrous transformation of the liver parenchyma, established pathogenetic mechanisms of mutual burden and progression in comorbidities with DM2 and DKD depending on its stage, based on which the method of treating patients with quercetin and bicyclol has been improved.

For the first time, it was established that the frequency of astheno-vegetative syndrome, the intensity of hepatomegaly, steatosis of hepatocytes, and the stage of fibrosis ($p<0.05$) in patients

with NASH prevailed among comorbidities with DM2 and DKD in patients with NASH compared to the course of DM2 without DKD, as well as the frequency of manifestation mesenchymal inflammation, higher activity of enzymatic markers of cholestasis, deeper disorders of pigment metabolism, decrease in the protein-synthetic function of the liver, which depended on the stage of DKD ($p<0.05$).

For the first time, it was investigated that the course of NASH with concomitant DM2 under the conditions of DKD is characterized by a higher level of fasting glycemia, postprandial hyperglycemia, the content of glycosylated hemoglobin in the blood, insulin, HOMA IR, deepening of the lipid distress syndrome with a probable increase in the content of total lipids in the blood, total cholesterol.

For the first time, it was established that the course of NASH with DM2 is characterized by an increase in the activity of collagen synthesis with a simultaneous inhibition of its breakdown due to a decrease in the activity of collagenolysis with an increase in the stage of DKD ($p<0.05$). For the first time, a higher degree of degradation of fucoglycoproteins was registered in NASH with DM2 and DKD compared to NASH and DM2 without DKD and maximum activation of hexosamine synthesis in the ECM of the liver ($p<0.05$).

For the first time, the negative influence of comorbidity with NASH on indicators of the functional state of the kidneys in patients with DM2 with DKD was established, in which hypoalbuminemia, blood creatinine and urea content were probably higher; lower GFR, higher level of albuminuria; creatinine content in urine, A/C ratio ($p<0.05$) than without NASH.

For the first time, the pathogenetic concept of the mutual burden of comorbid conditions - NASH with DM2 and DKD, which consists in significantly higher activation of the lipid distress syndrome, insulin resistance, oxidative stress, endogenous intoxication, systemic proteolysis against the background of insufficient factors of the glutathione system, compared to the course without DKD, which contributes to the progression of endothelial dysfunction, the formation of a hypercoagulation syndrome with the activation of primary platelet hemostasis against the background of inhibition of fibrinolysis ($p<0.05$), which depended on the stage of DKD ($p<0.05$), and contributed to an increase in the degree of steatosis of hepatocytes, the intensity of their apoptosis, increasing the activity of clinical and biochemical NASH syndromes and the intensity of liver fibrosis ($p<0.05$).

For the first time in the complex therapy of NASH, DM2, and DKD, the effectiveness of the use of EPL and quercetin as part of complex therapy was proposed and proven, which contributed to a significant reduction in the frequency and intensity of clinical and biochemical syndromes of NASH, a decrease in the degree of steatosis of hepatocytes, optimization of the blood lipid spectrum with a decrease in the atherogenic index, degree IR, endogenous intoxication, oxidative stress as a result of the restoration of the content of RG in the blood ($p<0.05$), as well as the restoration of the functional state of the endothelium and the elimination of manifestations of hypercoagulation syndrome. The maximum nephroprotective ability in DKD according to indicators of increased GFR, decreased albuminuria and achievement of positive dynamics of the A/C ratio was established with the use of the EPL complex with quercetin ($p<0.05$).

For the first time in the treatment of patients with NASH, DM2, and DKD, the effectiveness of the use of bicyclol as part of complex therapy was proposed and proven, which contributed to a significant reduction in the intensity of manifestations of astheno-vegetative syndrome, dyspepsia, elimination of hepatomegaly, splenomegaly, abdominal discomfort, and cholestasis ($p<0.05$), the activity of biochemical syndromes of NASH, elimination of endotoxiosis, reduction of the degree of steatosis of hepatocytes, liver fibrosis index ($p<0.05$) due to optimization of the spectrum of ECM connective tissue components with a decrease in the blood content of collagen anabolism markers (protein-bound oxyproline), an increase in blood content markers of collagen catabolism (free oxyproline) due to the activation of blood CLA, a decrease in the blood content of hexosamines and carbohydrate-protein markers of degradation of fucoglycoproteins of ECM of the liver ($p<0.05$), as well as a decrease in the intensity of lipid distress syndrome, the degree of IR, restoration of antioxidant protection, inhibition of systemic proteolysis, reduction of ED manifestations, but to a lesser extent than EPL and quercetin therapy ($p<0.05$).

The 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, on the basis of the results of a comprehensive study of individual links of the pathogenesis of NASH, DM2, the understanding of the pathogenetic and clinical features of the course, the mechanisms of their progression under this comorbidity, has been expanded.

On the basis of the conducted studies, the diagnostic algorithm was improved with the justification for including in the examination plan of patients with NASH and DM2 ultrasonography of the kidneys, determination of the content of creatinine and urea in the blood, calculation of the glomerular filtration rate, the content of albumin, creatinine in the urine, and the calculation of the albumin/creatinine ratio for early diagnosis of initial stages of diabetic kidney disease, determination of its stage and appointment of adequate treatment. Under the conditions of established type 2 diabetes, complicated by stage I-IV DKD, it is recommended to conduct ultrasonography of the liver, and in the presence of the symptom of hepatomegaly and dorsal fading of the ultrasonographic signal, refer the patient to determine the stage of liver fibrosis by shear wave elastography or biochemical fibrotest, study of the degree of steatosis by steatotest and its etiology (alcoholic, non-alcoholic) (Biopredictive, France), study of markers of damage and functional state of the liver to verify the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis, which develops in patients with DM2 with DKD earlier than in its absence, with a higher frequency than in the population, and aggravates the course.

According to the results of the dissertation research, it is recommended to add a study of the functional state of the endothelium to the algorithm of the diagnostic search for probable NASH and DKD in patients with type 2 diabetes, in addition to the generally accepted diagnostic methods: by the indicator of endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery, the content of nitrogen monoxide in the blood, as well as the study of the activity of plasma of fibrinolysis (total, enzymatic and non-enzymatic) and indicators of platelet hemostasis, since endothelial dysfunction and hypercoagulation syndrome underlie the pathogenesis of both DKD and NASH on the background of DM2.

On the basis of the conducted studies, the diagnostic algorithm was improved with the rationale for including in the examination plan of patients with NASH and DM2 markers of endogenous intoxication (increased content of MMP in the blood), oxidative stress (increased content of malonaldehyde, IDB, AKDNPH), the content of factors of antioxidant redox systems (reduced glutathione), blood lipid spectrum, markers of insulin resistance, which are proven risk factors and important links in the pathogenesis of the progression of non-alcoholic steatohepatitis and DKD in patients with DM2, which must be regularly (twice a year) monitored and corrected.

Based on the obtained results regarding the study of the role of insulin resistance, lipid

distress syndrome, oxidative stress, endogenous intoxication, progressive dysfunction of the endothelium, against the background of which systemic proteolysis and platelet hemostasis are activated with inhibition of ECM fibrinolysis and collagenolysis, the degree of steatosis, activity of cytolysis, mesenchymal inflammation and fibrosis of the liver and kidneys with the progression of NASH and DKD on the background of DM2, the author of the dissertation developed a complex treatment with the addition of the drugs quercetin and bicyclol to the basic therapy. For the first time, the author proved the effectiveness of treatment of patients with NASH and DM2 with DKD in the elimination of clinical and biochemical syndromes of NASH, hyperand dyslipidemia, the degree of IR, reduction of the intensity of hepatocyte apoptosis, the degree of steatosis and the index of liver fibrosis with the addition of quercetin and bicyclol to the basic therapy.

The obtained results are implemented in the practical activities of the therapeutic and gastroenterological departments of the Chernivtsi Emergency Hospital, the Zalishchyky Central City Hospital, the Hertsaiiv Multidisciplinary Hospital, the Kharkiv Regional Council Regional Clinical hospital", ME "Vinnytsia Regional Clinical Hospital named after M.I.Pyrogova", ME "Kryvorizka City Clinical Hospital No. 2", ME "5 City Clinical Hospital of the Poltava City Council" ; in the scientific and pedagogical process of the department of internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases of the Bukovinian State Medical University, the department of internal medicine No. 3 and endocrinology of the Kharkiv National Medical University, the department of therapy, cardiology and family medicine of the FPE of the Dnipro State Medical University, the department of clinical pharmacy and clinical pharmacology of Vinnytsia National Medical University named after M.I. Pirogov, department of Internal Medicine No. 2 of Poltava State Medical University.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes, diabetic kidney disease, insulin resistance, hyperlipidemia, endotoxycosis, oxidative stress, functional state of the endothelium, fibrinolysis, hemostasis, steatosis, liver fibrosis, quercetin, bicyclol.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ.....	29
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	32
ВСТУП.....	36
РОЗДІЛ 1 НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2, УСКЛАДНЕНИЙ ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ: ПОШИРЕНІСТЬ, ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ, ВІДОМІ ДАНІ ПРО КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМООБТЯЖЕННЯ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ, НЕВИРШЕНІ ТА ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	46
1.1 Сучасні етіологічні, епідеміологічні, клінічні аспекти неалкогольного стеатогепатиту, цукрового діабету типу 2, діабетичної нефропатії за їх ізольованого та коморбідного перебігу: стан проблеми в Україні та світі	46
1.2 Відомі ланки патогенезу неалкогольного стеатогепатиту на тлі цукрового діабету типу 2 та діабетичної нефропатії, ожиріння, ймовірні патогенетичні механізми взаємообтяження за їхньої коморбідності.....	55
1.3 Доказова база ефективності існуючих методів та принципи менеджменту пацієнтів з неалкогольним гепатитом на тлі ЦД типу 2 за умов діабетичної нефропатії: місце антиоксидантів, засобів ендотелійпротекторної дії, протекторних гепатотропних та нефротропних засобів метаболічної, протизапальної та антифіброзної дії	75
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	89
2.1 Дизайн дослідження.....	89
2.2 Клінічна характеристика обстежених осіб.....	91
2.3 Методи дослідження	97
2.4 Статистична обробка результатів.....	104
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ТА СТАДІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ	

НЕФРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2, ЕФЕКТИВНІСТЬ БІЦИКЛОЛУ ТА КВЕРЦЕТИНУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ	106
3.1 Особливості клінічного перебігу неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння, на тлі цукрового діабету типу 2 без ускладнень та ускладненого діабетичною хворобою нирок I-IV стадій.....	106
3.2 Ефективність кверцетину та біциклолу у складі комплексної терапії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ЦД типу 2, ускладненого діабетичною хворобою нирок	116
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ОКСИДАТИВНОГО ТА НІТРОЗИТИВНОГО СТРЕСУ, МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, СТАНУ ЧИННИКІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ (СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ), ДИСЛІПІДЕМІЇ, ГІПЕРГЛІКЕМІЇ, НЕОБМЕЖЕНОГО ПЛАЗМОВОГО ПРОТЕОЛІЗУ, КОЛАГЕНОГЕНЕЗУ ТА КОЛАГЕНОЛІЗУ НА РОЗВИТОК ТА ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ, ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ТА СТАДІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ. ЕФЕКТИВНІСТЬ БІЦИКЛОЛУ ТА КВЕРЦЕТИНУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ	132
4.1 Інтенсивність оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу, змін ліпідного спектру крові, глікемії, плазмового протеолізу, колагеногенезу та колагенолізу на розвиток та прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння, цукровий діабет типу 2 залежно від наявності та стадії діабетичної нефропатії.....	132
4.2 Ефективність застосування кверцетину та біциклолу у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок з урахуванням впливу на ліпідний спектр крові, глікемію, інтенсивність оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу, плазмового протеолізу, гомеостазу компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу печінки.....	142
РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ІЗ ДІАБЕТИЧНОЮ	

ХВОРОБОЮ НИРОК ЗА ЇХ КОМОРБІДНОСТІ. ВПЛИВ БІЦИКЛОЛУ ТА КВЕРЦЕТИНУ НА ПЕРЕБІГ ДІАБЕТИЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ	155
5.1 Особливості перебігу діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет типу 2 за коморбідності з неалкогольним стеатогепатитом	155
5.2 Ефективність застосування кверцетину та біциклолу у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН щодо впливу на функціональний стан нирок	161
РОЗДІЛ 6 РОЛЬ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ, ПОКАЗНИКІВ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ, ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ У ПАТОГЕНЕЗІ ПРОГРЕСУВАННЯ НАСГ У ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ТА СТАДІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК. ЕФЕКТИВНІСТЬ БІЦИКЛОЛУ ТА КВЕРЦЕТИНУ ЩОДО ВПЛИВУ НА ПОКАЗНИКИ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ, ФІБРИНОЛІЗУ, ТРОМБОЦИТАРНУ ЛАНКУ ГЕМОСТАЗУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ	167
6.1 Зміни функціонального стану ендотелію, агрегаційної здатності тромбоцитів та плазмового фібринолізу у хворих на НАСГ за коморбідності з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності та стадії діабетичної хвороби нирок	167
6.2 Функціональний стан ендотелію, фібринолітична активність плазми та агрегаційна здатність тромбоцитів у хворих на НАСГ за коморбідності з цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок в динаміці лікування	171
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	179
ВИСНОВКИ	199
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	203
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	205
ДОДАТКИ	242

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АДФ	–	аденозиндифосфат
АКДНФГ	–	альдегід- та кетондинітро-фенілгідрозони
АГ	–	агрегація тромбоцитів
АлАТ	–	аланінамінотрансфераза
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза
АОЗ	–	антиоксидантний захист
АСК	–	ацетилсаліцилова кислота
АПІ	–	ангіотензин ІІ
АПФ	–	ангіотензинперетворювальний фермент
АФК	–	активні форми кисню
БЗОП	–	білковозв'язаний оксипролін
БМК	–	базальна мембрана клубочка
БРА	–	блокатори рецепторів ангіотензину
ВГ	–	відновлений глутатіон
ВЖК	–	вільні жирні кислоти
ВОП	–	вільний оксипролін
ВРОЛ	–	вільнорадикальне окиснення ліпідів
ГА	–	гексозаміни
ГППІ	–	глюкагоноподібний пептид І
ГРІ	–	гепаторенальний індекс
ГЦК	–	гепатоцелюлярна карцинома
ДІ	–	довірчий інтервал
ДК	–	дієнові кон'югати
ДХН	–	діабетична хвороба нирок
ЕІ	–	ендогенна інтоксикація
ЕД	–	ендотеліальна дисфункція
ЕЗВД ПА	–	ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії

EMT	–	епітеліально-мезенхімальна трансдиференціація подоцитів
ET-1	–	ендотелін-1
IA	–	індекс атерогенності
IAT	–	індукована агрегаційна здатність тромбоцитів
IЛАА	–	інтенсивність лізису азоальбуміну
IЛАК	–	інтенсивність лізису азоказеїну
IЛК	–	інтенсивність лізису азоколу
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІПЗ	–	ізолювані подвійні зв'язки
ІР	–	інсулінорезистентність
ІФ	–	індекс фіброзу
КЛА	–	колагенолітична активність плазми крові
КНПІМ	–	клітини непосмугованих м'язів
КПП	–	кінцеві продукти глікозилування
КЦЕ	–	кількість циркулюючих ендотеліоцитів
ЛПВЩ	–	ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїни низької щільності
ЛФ	–	лужна фосфатаза
МА	–	малоновий альдегід
МАУ	–	мікроальбумінурія;
МаАУ	–	макроальбумінурія
ММП	–	матриксні металопротеїнази
МС	–	метаболический синдром
НАЖХП	–	неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСП	–	неалкогольний стеатоз печінки
НАСГ	–	неалкогольний стеатогепатит
НЕЖК	–	неестерифіковані жирні кислоти
НФА	–	неферментативна фібринолітична активність
ОМБ	–	окиснювальна модифікація білків
ОС	–	оксидативний стрес

ОТ	–	обвід талії
ПЗО	–	практично здорові особи
ПКМ	–	позаклітинний матрикс
ПКН	–	печінково-клітинна недостатність
ПОЛ	–	пероксидне окиснення ліпідів
ПСЗК	–	перисинусоїдальні зірчасті клітини печінки
ПТГ	–	порушення толерантності до глюкози
РААС	–	ренін-ангіотензин-альдостеронова система;
РКД	–	рандомізоване контрольоване дослідження;
САТ	–	спонтанна агрегаційна здатність тромбоцитів
СМП	–	середньомолекулярні пептиди
СОЩ	–	середня оптична щільність
СП	–	стеатоз печінки
СРБ	–	С-реактивний білок;
ССЗ	–	серцево-судинні захворювання
СТ	–	сполучна тканина
СФА	–	сумарна фібринолітична активність
ТЗД	–	тіозаладіндіони
ТГ	–	триацилгліцероли
УСГ	–	ультрасонографічне дослідження
ФБК	–	фільтраційний бар'єр клубочка;
ФНБ	–	фукоза, не зв'язана з білком
ФП	–	фіброз печінки
ФРФ	–	фактор росту фібробластів
ФФА	–	ферментативна фібринолітична активність
ХС	–	холестерол
ХХН	–	хронічна хвороба нирок
ЦД 2	–	цукровий діабет типу 2;
ЦК-18	–	цитокератин-18
ЦП	–	цироз печінки

ШКФ	–	швидкість клубочкової фільтрації;
CAMs	–	молекули клітинної адгезії
EASL	–	Європейська асоціація з вивчення печінки
HbA1c	–	глікозильований гемоглобін
HOMA1R	–	індекс IR (модель оцінки гомеостазу глюкози)
ISGLT2	–	інгібітори глюкозо-натрієвого котранспортера 2
LDN	–	ліпогенез <i>de novo</i>
NF- κ B	–	ядерний фактор каппа В
NO	–	монооксид нітрогену
OR	–	відношення шансів
VEGF	–	фактор росту судинного ендотелію
α_2 -MG	–	α_2 -макроглобулін

ВСТУП

Актуальність теми

Проблема діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) є актуальним питанням сучасної внутрішньої медицини, оскільки наукові дослідження останнього часу свідчать про зростання числа хворих на цю патологію, частоти її ускладнень і можливої трансформації в цироз печінки [2, 3, 9, 47, 50, 76, 84, 227]. Нині НАЖХП розглядають як найчастішу патологію печінки, котру спостерігають у 20-33% дорослого населення [34, 221, 235, 243]. За соціальною значимістю і поширеністю НАЖХП посідає друге місце у структурі захворюваності на патологію печінки після захворювань печінки вірусної етіології. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є причиною 5-8% трансплантацій печінки, виконаних у США і в країнах Європейського союзу [227, 233, 240]. Встановлено, що поєднання НАСГ та цукрового діабету (ЦД) типу 2 у 2–2,5 рази збільшує ризик розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. НАЖХП проявляється, насамперед, стеатозом печінки (СП), надалі прогресує до НАСГ (жирова дистрофія з центролобулярними некрозами гепатоцитів, мезенхімально-запальною реакцією), а за умови подальшого прогресування — цирозу печінки (ЦП) (незворотний процес септального фіброзування печінки F4 стадії з вузлами регенерації гепатоцитів та порушенням архітекτονіки печінки) [2, 48, 52, 59, 109, 126, 239].

Патологія нирок при ЦД зустрічається у вигляді специфічних уражень – діабетичної хвороби нирок (ДХН) або діабетичної нефропатії (дифузний гломерулосклероз, вузликовий гломерулосклероз або синдром Кіммельстїла-Вільсона) та неспецифічних уражень нирок – бактеріурії, пієлонефриту, карбункула нирки, апостематозного нефриту, абсцесу нирки, некротичного папіліту або папілярного некрозу [14, 35, 140, 246]. Частота ДХН при діабеті різна та залежить від тривалості захворювання, а при ЦД 1 типу – ще й від віку, в якому дебютував діабет [6, 35, 140]. У цілому, близько у 20-40% пацієнтів із ЦД обох типів реєструється ДХН, але серед пацієнтів із ЦД типу 2 значно рідше розвивається хронічна ниркова недостатність на тлі ДХН. За даними світової літератури, максимальний пік ДХН спостерігається при тривалості захворювання від 20 до 30 років і становить при ЦД 1 типу 30-40%, а при ЦД типу 2 – 35-50% [35, 140].

Діабетична нефропатія або діабетична хвороба нирок (ДХН) – тяжке ускладнення ЦД є однією з провідних причин термінальної ниркової недостатності в індустріально розвинених країнах. ДХН – це специфічне ураження нирок при ЦД, що призводить до формування вузликового або дифузного гломерулосклерозу, термінальні стадії якого характеризуються розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН) [35, 36, 140]. Mogensen С.Е. (2000) визначає ДХН як клінічно персистуючу форму протеїнурії більше 300 мг/добу, у пацієнтів із діабетичною ретинопатією, які не мають інших захворювань нирок [64, 140]. У розвитку і прогресуванні ДХН основну роль відіграють декомпенсація ЦД, тривалість перебігу захворювання, підвищення АТ [105, 114, 131]. Клінічні ознаки ДХН проявляються при втраті великої кількості нефронів та склерозі 50-75% клубочків [6, 64, 123]. Ураження судин нирок розвивається в усіх відділах нефрону – від капілярів клубочка та каналців до артеріол і артерій усіх калібрів. Зазначені морфологічні ушкодження дифузно поширюються в клубочках, каналцях та інтерстиції нирок, зумовлюючи тяжкі функціональні розлади [6, 123]. Упровадження стандартів лікування ДХН, які ґрунтуються на ретельному контролі глікемії, застосуванні блокаторів ренін-ангіотензинової системи, корекції артеріального тиску і вмісту в крові ліпідів, дало змогу досягти значного зниження частоти ДХН. Проте, ХНН, яка розвивається внаслідок прогресування ДХН, є основною причиною смерті хворих на ЦД типу 2 [44, 45, 117]. Актуальність дослідження коморбідного перебігу НАСГ та діабетичної нефропатії у хворих на ЦД типу 2 зумовлена каскадом реакцій взаємообтяження, що призводить до прогресування захворювань [79, 80, 81, 100, 105, 139, 199, 200, 218, 337]. На сьогодні не встановлені особливості клінічного перебігу НАСГ за коморбідності з ДХН на тлі ЦД 2, особливості морфо-функціонального стану ендотелію, фібринолізу, тромбоцитарного гемостазу, порушень ліпідного та вуглеводного обміну, їх гормональної регуляції інсуліном, лептином, адипонектином, глибина оксидантно-протиоксидантного дисбалансу, плазмового протеолізу, ендотоксикозу та інтенсивності апоптозу гепатоцитів, стеатозу та фіброзування печінки за коморбідності НАСГ, ЦД 2 та ДХН залежно від її стадії, змін функціонального стану нирок при ЦД 2 залежно від наявності НАСГ. Наразі не розроблені способи лікування пацієнтів з коморбідним перебігом НАСГ та ДХН у хворих на ЦД типу 2. Не розв'язані питання можливості попередження прогресування

стеатогепатиту в цироз печінки, прогресування ДХН за коморбідності з НАСГ у хворих на ЦД 2.

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» (№ державної реєстрації: 0114U002475), «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів» (№ державної реєстрації: 0119U101344). Здобувачка є виконавцем фрагмента НДР.

Мета дослідження: визначити патогенетичні механізми взаємообтяження та чинники ризику прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет типу 2, ускладнений діабетичною хворобою нирок, залежно від її стадії, підвищити ефективність терапії шляхом корекції виявлених порушень.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клінічні особливості перебігу неалкогольного стеатогепатиту залежно від наявності діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2 (на підставі клінічного, біохімічного аналізу крові, дослідження маркерів пошкодження та функціональних проб печінки, стеатотесту, фібротесту, ультрасонографії та еластографії печінки).
2. Дослідити метаболічні передумови (рівень глікемії, інсулінемії, індексу інсулінорезистентності, ліпідного спектру крові, індексу атерогенності) розвитку стеатогепатиту та особливості їх гормональної регуляції (лептин, адипонектин) у хворих на ЦД типу 2 залежно від наявності діабетичної хвороби нирок та її стадії.
3. Встановити особливості впливу інтенсивності оксидативного стресу (пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків), метаболічної інтоксикації, стану чинників антиоксидантного захисту (системи глутатіону) та інтенсивності плазмового протеолізу, апоптозу гепатоцитів (цитокератин-18) на розвиток та прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет типу 2 залежно від

наявності діабетичної хвороби нирок та її стадії.

4. Дослідити стан метаболізму колагену та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу печінки, інтенсивності колагенолізу у хворих на НАСГ із ЦД 2 залежно від наявності діабетичної хвороби нирок та її стадії.
5. Вивчити вплив НАСГ на функціональний стан нирок у хворих на ЦД типу 2 із діабетичною хворобою нирок за їх коморбідності, а також ймовірні механізми прогресування ДХН за коморбідності з НАСГ.
6. Встановити роль змін функціонального стану ендотелію (ЕЗВДПА, кількість циркулюючих ендотеліоцитів, вміст у крові NO), тромбоцитарної ланки гемостазу, фібринолітичної активності плазми крові у патогенезі прогресування НАСГ у хворих на цукровий діабет типу 2 залежно від наявності діабетичної хвороби нирок та її стадії.
7. Дослідити вплив кверцетину та біциклолу на клінічний перебіг НАСГ, ДХН, компенсацію ЦД 2, морфо-функціональний стан печінки та нирок, метаболічні, судинні, гемостазіологічні механізми їх розвитку та прогресування.
8. На підставі отриманих результатів досліджень обґрунтувати та розробити програму диференційованого лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит та ДХН у хворих на ЦД типу 2.

Об'єкт дослідження: неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з цукровим діабетом типу 2, ускладненим діабетичною хворобою нирок I-IV стадії.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше, на підставі результатів вивчення клінічних особливостей перебігу неалкогольного стеатогепатиту, функціонального стану печінки, нирок, ендотелію, тромбоцитарного гемостазу, фібринолізу у взаємозв'язку з метаболічними змінами (дис- та гіперліпідемія, гіперглікемія та їх гормональна дисрегуляція), інтенсивністю оксидативного стресу, ендотоксикозу, стеатозу, апоптозу гепатоцитів, закономірностями фіброзної трансформації паренхіми печінки, встановлено патогенетичні механізми взаємообтяження та прогресування за коморбідності з ЦД 2 та ДХН залежно від її стадії,

на основі чого удосконалено спосіб лікування пацієнтів за допомогою кверцетину та біциклолу.

Вперше встановлено, що за коморбідності з ЦД 2 та ДХН у хворих на НАСГ переважала частота астено-вегетативного синдрому, вираженість гепатомегалії, стеатозу гепатоцитів, стадія фіброзу ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом на тлі ЦД 2 без ДХН, а також частота маніфестації мезенхімального запалення, вища активність ензиматичних маркерів холестазу, глибші розлади пігментного обміну, зниження білково-синтетичної функції печінки, що залежали від стадії ДХН ($p < 0,05$).

Вперше досліджено, що для перебігу НАСГ із супровідним ЦД 2 за умов ДХН, характерні вищий рівень глікемії натще, постпрандіальної гіперглікемії, вміст у крові глікозильованого гемоглобіну, інсуліну, НОМА IR, поглиблення ліпідного дистрес-синдрому з вірогідним підвищенням вмісту в крові загальних ліпідів, загального ХС, ТГ та ІА у порівнянні з НАСГ та ЦД 2 без ДХН ($p < 0,05$), які зростали пропорційно ДХН і залежали від ступеня гіперлептинемії та гіпоадипонектинемії ($p < 0,05$).

Вперше встановлено, що перебіг НАСГ із ЦД 2 характеризується зростанням активності синтезу колагену із одночасним гальмуванням його розпаду внаслідок зниження активності колагенолізу із зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). Вперше, при НАСГ із ЦД 2 та ДХН зареєстровано вищий ступінь деградації фукоглікопротеїнів у порівнянні з перебігом НАСГ та ЦД 2 без ДХН і максимальна активація синтезу гексозамінів ПКМ печінки ($p < 0,05$). Вперше встановлено негативний вплив коморбідності з НАСГ на показники функціонального стану нирок у хворих на ЦД 2 із ДХН, за якої виникали вірогідно вищі гіпоальбумінемія, вміст у крові креатиніну та сечовини; нижча ШКФ, вищі рівень альбумінурії; вміст у сечі креатиніну, А/К коефіцієнт ($p < 0,05$) ніж за перебігу без НАСГ.

Вперше істотно доповнена патогенетична концепція взаємообтяження коморбідних станів – НАСГ із ЦД 2 та ДХН, яка полягає в достовірно вищій, у порівнянні з перебігом без ДХН, активації ліпідного дистрес-синдрому, інсулінорезистентності, оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, системного протеолізу на тлі недостатності чинників системи глутатіону, що сприяє прогресуванню дисфункції ендотелію, формуванню

гіперкоагуляційного синдрому із активацією первинного тромбоцитарного гемостазу на тлі пригнічення фібринолізу ($p < 0,05$), які залежали від стадії ДХН ($p < 0,05$), і сприяли підвищенню ступеня стеатозу гепатоцитів, інтенсивності їх апоптозу, зростанню активності клінічних та біохімічних синдромів НАСГ та інтенсивності фіброзування печінки ($p < 0,05$).

Вперше у комплексній терапії НАСГ, ЦД 2 та ДХН запропоновано та доведено ефективність застосування ЕФЛ та кверцетину у складі комплексної терапії, що сприяло суттєвому зниженню частоти та інтенсивності клінічних та біохімічних синдромів НАСГ, зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів, оптимізації ліпідного спектру крові зі зниженням індексу атерогенності, ступеня ІР, ендогенної інтоксикації, оксидативного стресу внаслідок відновлення вмісту в крові ГВ ($p < 0,05$), а також відновленню функціонального стану ендотелію та усуненню проявів гіперкоагуляційного синдрому. Максимальну нефропротекторну здатність при ДХН за показниками підвищення ШКФ, зниження альбумінурії та досягнення позитивної динаміки А/К коефіцієнта встановлено при застосуванні комплексу ЕФЛ із кверцетином ($p < 0,05$).

Вперше у лікуванні хворих на НАСГ, ЦД 2 та ДХН запропоновано та доведено ефективність застосування біциклолу у складі комплексної терапії, що сприяло суттєвому зниженню інтенсивності проявів астено-вегетативного синдрому, диспепсії, усуненню гепатомегалії, спленомегалії, абдомінального дискомфорту та холестазу ($p < 0,05$), активності біохімічних синдромів НАСГ, усунення ендотоксикозу, зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів, індексу фіброзу печінки ($p < 0,05$) завдяки оптимізації спектру компонентів сполучної тканини ПКМ зі зниженням вмісту в крові маркерів анаболізму колагену (білковозв'язаний оксипролін), підвищенням вмісту в крові маркерів катаболізму колагену (вільний оксипролін) завдяки активації КЛА крові, зниженню вмісту в крові гексозамінів та вуглеводно-білкових маркерів деградації фукоглікопротеїнів ПКМ печінки ($p < 0,05$), а також зниженню інтенсивності ліпідного дистрес-синдрому, ступеня ІР, відновлення антиоксидантного захисту, гальмування системного протеолізу, зменшенню проявів ЕД, але в меншій мірі, ніж терапія ЕФЛ та кверцетином ($p < 0,05$).

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, цукрового діабету типу 2 та ДХН розширено уявлення про патогенетичні та клінічні особливості перебігу, механізми їх прогресування за такої коморбідності.

На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики із обґрунтуванням включення до плану обстеження пацієнтів із НАСГ та ЦД 2 ультрасонографії нирок, визначення вмісту в крові креатиніну, сечовини, обчислення швидкості клубочкової фільтрації, вмісту в сечі альбумінів, креатиніну та обчислення альбуміно/креатинінового співвідношення для ранньої діагностики початкових стадій діабетичної хвороби нирок, визначення її стадії та призначення адекватного лікування. За умов встановленого ЦД 2, ускладненого ДХН I-IV стадії, рекомендовано проведення ультрасонографії печінки, а за наявності симптому гепатомегалії та дорзального згасання ультрасонографічного сигналу – скерувати пацієнта на визначення стадії фіброзу печінки шляхом хвилезсувної еластографії або біохімічного фібротесту, дослідження ступеня стеатозу шляхом стеатотесту та його етіології (алкогольна, неалкогольна) (Biopredictive, Французька Республіка), дослідження маркерів пошкодження та функціонального стану печінки для верифікації діагнозу неалкогольний стеатогепатит, який розвивається у хворих на ЦД 2 із ДХН раніше, ніж за її відсутності, із вищою частотою, ніж в популяції, і обтяжує перебіг.

За результатами дисертаційного дослідження, до алгоритму діагностичного пошуку щодо ймовірних НАСГ та ДХН хворим на ЦД типу 2, крім загальноприйнятих методів діагностики, рекомендовано додати дослідження функціонального стану ендотелію: за показником ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії, вмістом у крові монооксиду нітрогену, а також дослідження активності плазмового фібринолізу (сумарного, ферментативного та неферментативного) та показників тромбоцитарного гемостазу, оскільки дисфункція ендотелію та гіперкоагуляційний синдром лежать в основі патогенезу як ДХН, так і НАСГ на тлі ЦД 2.

На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики із

обґрунтуванням включення до плану обстеження пацієнтів із НАСГ та ЦД 2 маркерів ендогенної інтоксикації (зростання вмісту в крові СМП), оксидативного стресу (зростання вмісту малонового альдегіду, ІІЗ, АКДНФГ ОХ), вмісту чинників антиоксидантних редокс-систем (відновленого глутатіону), ліпідного спектру крові, маркерів інсулінорезистентності, які є доведеними чинниками ризику та важливими ланками патогенезу прогресування неалкогольного стеатогепатиту та ДХН у хворих на ЦД 2, які необхідно регулярно (2 рази на рік) моніторувати і коригувати.

На підставі отриманих результатів щодо вивчення ролі інсулінорезистентності, ліпідного дистрес-синдрому, оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, прогресуючої дисфункції ендотелію, на тлі яких активується системний протеоліз і тромбоцитарний гемостаз із гальмуванням фібринолізу і колагенолізу ПКМ, зростає ступінь стеатозу, активність цитолізу, мезенхімального запалення та фіброзування печінки та нирок із прогресуванням НАСГ та ДХН на тлі ЦД 2 автором дисертації розроблено комплексне лікування із додаванням до базисної терапії препаратів кверцетин та біциклол. Автором вперше доведена ефективність лікування хворих на НАСГ та ЦД 2 із ДХН 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 кверцетин та біциклол.

Одержані результати впроваджені в практичну діяльність терапевтичних, гастроентерологічного відділень ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП «Заліщицька центральна міська лікарня», КНП «Герцаївська БПЛ», КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова», КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2», КП "5 Міська клінічна лікарня Полтавської міської ради"; в науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету, кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, кафедри внутрішньої

медицини №2 Полтавського державного 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 та визначено її актуальність. Мету та завдання дослідження сформульовано спільно з науковим керівником. Автор особисто брала участь у відборі хворих, проведенні їх комплексного обстеження та спостереження в динаміці лікування, проводила науковий аналіз результатів досліджень, розробку та 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 та, спільно з науковим керівником, сформулювала висновки та практичні рекомендації. Автором особисто написані всі розділи дисертаційної роботи, проведено її оформлення, підготовано публікації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, автору належить фактичний матеріал і основний творчий внесок. Запозичень ідей та розробок співавторів публікацій не було. Автор забезпечила впровадження в клінічну практику результатів проведених досліджень, особисто представляла основні положення результатів на наукових конференціях.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи було представлено на 102, 103 підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 10 лютого 2021 року, 9 лютого 2022 року); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 15-16 квітня 2021 року), XXXI International Scientific and Practical Conference. (Vancouver, Canada, 2021), XXXII International Science Conference «Actual problems of modern science and practice» (Boston, USA, June 29 – July 02, 2021), XXV International Scientific and Practical Conference «Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them» (Athens, Greece, June 28 – July 01, 2022), XXVI International Scientific and Practical Conference «Problems of science and practice, tasks and ways to solve them» (Helsinki, Finland, July 05 –

08, 2022), I International Scientific and Practical Conference «Current trends in the development of modern scientific thought» (Haifa, Israel, September 27 – 30, 2022), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів: сучасний стан проблеми та невирішені питання корекції» (Чернівці, 16–17 березня 2023 року).

Публікації. Оpubліковано 25 наукових праць за темою дисертаційного дослідження, у тому числі 10 статей, з них: 2 статті опубліковані у виданнях, проіндексованих у науково-метричних базах даних Web of Science, Scopus, 8 статей – у періодичних наукових виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України; розділи у трьох монографіях, 8 тез опублікованих у збірниках матеріалів всеукраїнських та міжнародних наукових конференцій, 3 нововведення, що увійшли до Реєстру наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

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, додатків. Обсяг основного тексту – 169 сторінок. Робота ілюстрована 37 таблицями та 21 рисунком. Список використаних літературних джерел містить 337 джерел (68 – кирилицею та 269 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2, УСКЛАДНЕНИЙ ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ: ПОШИРЕНІСТЬ, ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ, ВІДОМІ ДАНІ ПРО КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ, МЕХАНІЗМИ ВЗАЄМООБТЯЖЕННЯ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ, НЕВИРШЕНІ ТА ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасні етіологічні, епідеміологічні, клінічні аспекти неалкогольного стеатогепатиту, цукрового діабету типу 2, діабетичної нефропатії за їх ізольованого та коморбідного перебігу: стан проблеми в Україні та світі

Неалкогольна жирова хвороба печінки та ХХН є проблемами громадського здоров'я у всьому світі через їх все більшу поширеність [321], несприятливий прогноз [91] та навантаження на охорону здоров'я [101]. НАЖХП є найпоширенішою формою хронічних дифузних захворювань печінки у всьому світі [319]. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – це хронічне та прогресуюче захворювання печінки, що характеризується стеатозом гепатоцитів та запаленням [255]. M. Povsic (2019) вважає, що НАСГ – це прогресуюча стадія (форма) НАЖХП, термін, що описує накопичення надлишку жиру в печінці пацієнтів, які не вживали токсичні дози алкоголю [240]. Дослідники досі не дійшли консенсусу про те, чи слід вважати НАЖХП одним прогресуючим захворюванням, що охоплює декілька стадій, чи кожен етап слід розглядати як окрему патологію [255]. Причина прогресування неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) до НАСГ невідома і, ймовірно, зумовлена складною взаємодією екологічних та генетичних чинників; однак певні порушення стану здоров'я, такі як ожиріння, гіперліпідемія/дисліпідемія, гіпертриацилгліцеролемія, АГ та ЦД, а також жіноча стать та вік старше 50 років збільшують ризик його розвитку [109, 257, 320]. В якості причин НАСГ розглядаються МС [126], численні генетичні [305], епігенетичні [215] та екологічні чинники [221], зміни біодоступності міді [240]. Доведено, що ступінь активності НАСГ зростає пропорційно ступеню ожиріння. За оцінками S.L. Friedman (2018), 1/3 НАСП прогресує в НАСГ [126]. На думку V.T. Samuel, поширеність НАСГ становить приблизно 5% населення [255]. За даними B.A. Neuschwander-Tetri (2017), НАСГ може призвести до ФП, при цьому 20% пацієнтів з НАСГ мають мостоподібний фіброз (F3) або цироз (F4) [221]. S. McPherson (2015) зазначає, що ранні стадії НАСГ можуть бути двоспрямованими (як прогресування, так і регресія), однак у більшості пацієнтів (93%) фіброз не регресує [206]. Фіброз F3-F4

суттєво збільшує тяжкість НАСГ, оскільки призводить до ЦП, ГЦК, потреби в трансплантації печінки та смерті [233]. Дослідження M. Ekstedt (2015) показало, що стадія ФП є ключовою у визначенні клінічних результатів та смертності, при цьому ФП є незалежним предиктором загальної та специфічної для НАСГ смерті [121].

Незважаючи на зростаючу поширеність, наразі недостатньо ефективних неінвазивних діагностичних тестів для НАСГ [9, 10, 11, 126]. Біопсія печінки вважається золотим стандартом для діагностики, незважаючи на проблеми, пов'язані з її точністю, необхідністю згоди пацієнта на дослідження, безпекою та вартістю [2, 56, 240]. На додаток до труднощів у діагностиці, в даний час не існує затверджених методів лікування НАСГ [3, 59, 60, 61, 129, 215, 221, 305]. За допомогою пошукової системи Ovid було здійснено пошук у таких електронних базах даних: Embase, Medline, PsycINFO та EconLit публікацій англійською мовою в період 2007-2022 р. Також був проведений пошук у матеріалах конференцій Міжнародного товариства з фармакоеконіміки та досліджень результатів (ISPOR), Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з дослідження печінки (EASL) [240, 320]. Найчастіше повідомляється про коморбідність НАСГ із ожирінням, ХОЗЛ, ЦД, ХХН та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) [4, 10, 11, 21, 47, 49, 60, 61, 257]. Загальна поширеність НАСГ знаходиться у межах 3-5% населення світу та 60% НАСП, виявлених при біопсії [240, 257, 320]. Мета-аналіз Z.M. Younossi (2016), який зібрав дані США, Великобританії, Франції, Німеччини та Італії, і охопив 8515431 пацієнтів показав, що більшість пацієнтів мали НАСГ без фіброзу (67%), тоді як 25% та 11% мали ФП та ЦП, відповідно [320]. Поширеність НАСГ у структурі НАЖХП склала 63-69% – саме у стількох обстежених шляхом пункційної біопсії пацієнтів НАСП прогресував до НАСГ [320]. Оцінюючи біоптати печінки K. Daijo (2020) вказує, що 40% випадків НАСГ прогресують із розвитком ФП [109]. Середньорічне прогресування НАСГ з ФП було вдвічі швидшим за прогресування НАСП, що відповідає збільшення на одну стадію за 7,1 року проти 14,3 років відповідно [109].

Дослідження M. Povsic (2019) факторів ризику прогресування ФП виявило, що швидкість прогресування зростає з 0,03 стадії/рік до 0,41 стадії/рік у хворих із ФП у порівнянні із загальною групою НАЖХП [240]. Запалення, визначене шляхом біопсії,

мало прогностичне значення для розвитку ФП F3, середній час прогресування у пацієнтів із запаленням становив 4,2 роки проти 13,4 років у пацієнтів без запалення [240]. При тривалому спостереженні протягом 5,3 років стадія ФП у 70% хворих на НАСГ із запаленням прогресує на одну стадію, а у 32% - на дві або більше стадії [240].

Захворюваність на ЦД швидко зростає у всьому світі, що створює значну соціально-економічну проблему та проблему стану здоров'я націй [96, 141, 273]. За оцінками Міжнародної Федерації Діабету, захворюваність на ЦД зростає з початку ХХІ століття, що зумовлено зміною способу життя та їх наслідками: ожирінням та гіподинамією [146]. Так, у 2000 році загальна кількість дорослих із ЦД становила 151 мільйон, до 2009 року він зріс на 88% - до 285 мільйонів, станом на сьогодні – це 9,3% осіб віком 20-79 років (463 мільйони) живуть із ЦД 2, ще 1,1 мільйона дітей, підлітків та осіб, віком до 20 років живуть із ЦД 1 типу. За прогнозом до 2030 року буде 578 мільйонів дорослих, хворих на ЦД, а до 2045 року – 700 мільйонів [146]. А.І. Гоженко (2018) зазначає, що на ЦД страждає 5% населення Землі і число хворих щорічно збільшується на 5-7% [6].

Діабетична хвороба нирок (ДХН, або діабетична нефропатія) є основною причиною смертності хворих на ЦД [72, 246, 290], провідною причиною кінцевої стадії ХХН у світі [189, 363], яка виникає у хворих на ЦД обох типів без тривалого адекватного контролю глікемії [12, 14, 64, 74, 246, 323]. На думку С.В. Marshall, поширеність ДХН залишається стабільною, незважаючи на зусилля щодо зниження рівня глюкози та протидію впливу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [203]. У літературі є дані, що ДХН становить майже половину випадків уремичної стадії ХХН, складаючи 40% нових пацієнтів, які потребують замісної ниркової терапії (НЗТ) [64, 246, 290]. R.Z. Alicic підкреслює, що ДХН є основним ускладненням ЦД 2, яке вражає 40% хворих [72].

Метааналізи М.Н. Le (2019) [179] та D. Kim (2019) [162] бази даних National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 14255 осіб показали, що 3-5 стадії ХХН у пацієнтів з НАЖХП були незалежно пов'язані зі збільшенням смертності від усіх причин упродовж середнього спостереження за період 19 років. Дослідження G. Targher (2017) [285], J. Vieira Barbosa (2020) [296], F. Wang (2021) [299] продемонстрували зв'язок між НАЖХП та ХХН незалежно від наявності чи відсутності відомих факторів ризику захворювань таких, як ожиріння, АГ, ЦД типу 2 або метаболічного синдрому. Крім того

ХНН діагностується у хворих на НАЖБП з частотою 20-50% випадків, у той час, як без НАЖХП в діапазоні від 5% до 25% випадків [80, 91, 100, 105, 184, 200, 304]. Дослідження S. Kume (2018) поперечного аналізу хворих на ЦД за період з 1996 по 2014 р. виявило зростання захворюваності на ДХН з 18,5% до 25,6% [177]. За 30 років поширеність мікроальбумінурії (МА) знизилася на 24,0%, макроальбумінурії – залишилась стабільною, а кількість випадків зниження ШКФ <60 і, особливо, <30 мл/хв/1,73 м² різко зросла у 1,61 та 2,86 рази відповідно [70, 177, 259]. Показано, що регрес МА є більш поширеним наслідком лікування, яке попереджує розвиток протеїнурії при ЦД 2, тоді як зниження ШКФ продовжує прогресувати до термінальної стадії ХНН, хоча і з дуже мінливими темпами [70, 177, 259, 300].

Показано, що ЦД 2 є одним із найсильніших чинників ризику розвитку НАСГ [221, 296], поширеного ФП/ЦП [320], ГЦК [4, 109] та смертності [240, 301]. A. Gastaldelli (2019) показала, що НАСП асоціюється із 2-3-разовим підвищенням ризику розвитку ЦД 2, тоді як у пацієнтів з ЦД 2 вища поширеність НАСГ, ФП та ЦП [22, 40, 48, 54, 129, 198, 305]. За спостереженнями J. Vieira Barbosa (2020), асоціація між НАСГ та ЦД 2 є двосторонньою, що означає, що НАСП може передувати та/або посилювати розвиток ЦД 2 та сприяти розвитку наслідків, пов'язаних із ЦД [273, 296]. За оцінками авторів, 40-70% пацієнтів із ЦД 2 страждають на НАЖХП, серед них 37% мають НАСГ, а 17% на тлі НАСГ супроводжуються прогресуючим фіброзом F3 [23, 54, 76, 183, 296, 300, 321].

Згідно з результатами дослідження E.J. Rhee (2019), НАЖХП діагностується у 50-75% хворих на ЦД 2 [251]. І навпаки, ЦД 2 є більш поширеним серед пацієнтів із НАЖХП від 18% до 33%, ніж у загальній популяції [251]. Дослідження R. Lomonaco (2021) 561 хворого з ЦД 2 (віком 60 ± 11 р.; ІМТ: $33,4 \pm 6,2$ кг/м²; та HbA1c: $7,5 \pm 1,8\%$), які не знали про наявність у них НАЖХП, виявило поширеність НАСП – 70%, ФП – 21% (F2 був у 6%, а F3-4 у 9%) [193]. Варто зазначити, що різноманітність методів діагностики може спричинити розбіжності між дослідженнями щодо поширеності НАЖХП у пацієнтів із ЦД 2. Так Y.H. Lee (2019) вказує на поширеність НАЖХП у пацієнтів із ЦД 2 – 20,3% на основі активності АлАТ в плазмі крові, тоді як використання магнітно-резонансної спектроскопії дало поширеність вже 72,8% [181]. P. Portillo-Sanchez (2015) показала значну залежність поширеності НАЖХП у хворих на ЦД 2 від наявності та

ступеня ожиріння [239].

Z.M. Younossi (2016) оцінив загальну поширеність ЦД 2 серед хворих із НАСГ у 43,6% [320]. Подібні результати були представлені в когортних дослідженнях (від 33% до 56%) [15, 79, 199, 240, 255, 321]. A.J. Sanyal (2016) у системному огляді літератури повідомив про широкий діапазон частоти цієї коморбідності – від 5% до 73% [257]. Поширеність ЦД 2 також була зареєстрована у пацієнтів з трансплантацією печінки при НАСГ і становила 46-77% [240]. M. Povsic (2019) зазначає, що поширеність НАСГ серед хворих із ЦД 2 коливається від 38% до 87% [240].

За спостереженнями В.А. Neuschwander-Tetri (2017), запалення та ФП при НАСГ можуть призвести до розвитку ЦП і ГЦК, тому існує підвищений ризик смерті при НАСГ та істотне зниження виживання у порівнянні з хворими на НАСП [221]. Хворі на НАСГ мають підвищену частоту ССЗ, високий ризик СС ускладнень [3, 41, 42, 46, 221, 291].

У дослідженні J. Weiß (2014) загальний рівень смертності при НАСГ становив 25,56 ‰, а специфічна для захворювань печінки смертність становила 11,77 ‰ [305].

M.S. Mundi (2020) встановив, що середня виживаність у хворих на ЦП при НАСГ становить 6 років, а річні показники смертності для пацієнтів із компенсованим ЦП та декомпенсованим ЦП становили 2% та 13% [215]. 5-річна виживаність при розвитку ГЦК становить 44,8%, це провідна причина смерті при НАСГ (47%) [215].

Згідно з ретроспективним перехресним дослідженням корейської популяції [218], поширеність коморбідності ХХН і НАЖХП становила 12,4%. Альбумінурія (16,2%) та протеїнурія (8,0%) були більш поширеними при ЦД з НАЖХП. НАЖХП була незалежно пов'язана з ХХН I-II. Однак, не було виявлено суттєвого зв'язку між ХХН III та НАЖХП. ХХН була пов'язана зі значним ФП за даними магнітнорезонансної томографії (МРТ). Наявність НАЖХП і ФП були незалежними факторами ризику ХХН, але НАЖХП не була незалежним фактором ризику пізніх стадій ХХН при ЦД 2 [218]. Отже, статистичні дані свідчать про значне зростання захворюваності на НАСГ та ДХН у хворих на ЦД в Україні та світі [80, 100, 105, 139, 218, 278, 285, 337], проте однозначних даних щодо епідеміології даної коморбідності в літературі немає.

Неалкогольна, чи метаболічно асоційована ЖХП – це збірне поняття патологічних станів, яке передбачає розвиток СП або стеатогепатиту за відсутності споживання

токсичних доз алкоголю або іншої ідентифікованої причини [47, 50, 79, 183, 251]. Спорадичний і зональний стеатоз є найпоширенішим проявом захворювання, яке може не прогресувати або призвести до ПКН. У деяких пацієнтів розвивається запалення з ФП, що називається НАСГ. Перехід від НАСП до НАСГ є багатофакторним, але більшість авторів посилаються на ІР, накопичення ліпідів або продуктів ПОЛ та розвиток асептичного запалення у печінці [4, 10, 23, 47, 127, 198, 321]. Гістологічний спектр НАЖХП передбачає стеатоз без запалення із балонною дистрофією гепатоцитів або ФП; НАСГ з балонною дистрофією гепатоцитів, тільцями Меллорі-Денка, запаленням часточок печінки та перисинусоїдальним ФП; ЦП на тлі СП із грубими множинними СТ септами та порушенням печінкової архітектоники внаслідок утворення вузлів регенерації [2, 116].

На думку M. Povsic (2019), НАСГ часто неправильно описують як безсимптомне захворювання, оскільки воно має низку неспецифічних симптомів, такі як втома, загальна слабкість, погане самопочуття, відчуття дискомфорту або біль, що турбує у правому верхньому квадранті живота, тому хворобу виявляють на пізніх стадіях [240]. Захворювання часто діагностують випадково під час УСГ обстеження, або після виявлення підвищеної активності амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) у сироватці крові [54, 76, 198, 305]. Внаслідок неспецифічних симптомів НАСГ залишається недостатньо діагностованим. ФП є ключовим прогностичним фактором НАСГ, гірший прогноз спостерігається при ФП F3-F4 стадії [199]. Об'єктивними симптомами НАСГ є гепатомегалія (<75% хворих) та/або спленомегалія (<25%), або інші ознаки ПГ. При УСГ дослідженні виявляють дорзальне згасання УСГ сигналу, неоднорідність, строкатість паренхіми печінки [47]. Зазвичай ФП прогресує повільно (на одну стадію за 10-14 років при НАСП і за 7 років при НАСГ), проте у $\approx 20\%$ пацієнтів ФП прогресує стрімко. Ризик розвитку ЦП і ГЦК у пацієнтів з НАСГ підвищений, але основною причиною смерті є ССЗ [127].

На думку Y. Chen (2020), ДХН – це хронічне, прогресуюче захворювання, яке розвивається до термінальної стадії (ТС) у середньому, 14 років [96]. Ризик розвитку ТС ХНН протягом 20 років у хворих на ЦД2 становить 2% [96], однак дослідження V. Ninčević (2019) показали, що ДХН може призвести до ТС ХНН у 30-40% хворих на ЦД2 протягом 30 років [222]. У 3-х останніх КРД, зниження ШКФ знаходиться в діапазоні

від 0 до 4 мл / хв на рік і основним фактором, який може сприяти прогресуванню до ТС у хворих на ЦД, є гостре пошкодження нирок (ГПН). Це може пояснити чому у деяких пацієнтів з ДХН спостерігається раннє зниження ШКФ з мінімальною мікроальбумінемією [104, 201].

Клінічна класифікація ДХН (2014) включає 5 стадій: 1) пренефропатія, нормаальбумінурія <30 мг/г креатиніну, ШКФ >30 мл/хв/1,73 м²; 2) початкова нефропатія, мікроальбумінурія (МА) 30–299 мг/г креатиніну, ШКФ >30 мл/хв/1,73 м²; 3) явна нефропатія, макроальбумінурія (МаАУ) >300 мг/г креатиніну або протеїнурія $>0,500$ мг/г креатиніну, ШКФ >30 мл/хв/1,732 м²; 4) ниркова недостатність – будь-який рівень альбумінурії, ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²; 5) діалізна стадія (терапія гемодіалізом) [140].

Динаміка ХНН не обов'язково співпадає з темпом наростання протеїнурії [201]. Інші захворювання сечовидільної системи у пацієнтів з ЦД обтяжують перебіг ДХН і провокують її прогресування: рецидивуючі інфекції сечових шляхів, нейрогенний сечовий міхур, нирковий папілярний некроз, тубулопатії тощо [102].

К. Umanath (2018) визначає ДХН відповідно до змін у структурі та функції нирок, де основними змінами нирок є мезангіальне розширення, потовщення клубочкової та каналцевої базальної мембрани та склероз клубочків [290]. Типові клінічні прояви ДХН включають мікроальбумінурію (МА), яка з часом прогресує до макроальбумінурії (МаАУ) або протеїнурії, мікрогематурію [189], стійке зниження ШКФ [96], а також підвищення АТ та збільшення СС подій [290]. З цієї причини скринінг та діагностика ДХН традиційно базувалися на оцінці МА, крім того, альбумінурія довгий час вважалася головним прогностичним фактором і прогресування до ТС ХНН, і захворюваності та смертності від ССЗ [203]. Однак, в останні роки спектр ДХН еволюціонував. Довгий час вважалось, що ДХН ділиться на 5 стадій. Стадії 1 і 2 є доклінічними стадіями, що характеризуються збільшенням ШКФ, нормаальбумінурією (1) або періодичною МА (стадія 2) та нормальним АТ [64]. С.В. Marshall (2016) [203], Y.C. Lin (2018) [189] та I.S. Daehn (2018) [107] підкреслюють, що під час цієї клінічно безсимптомної фази розвиваються гіпертрофічні структурні ураження, включаючи потовщення базальної мембрани клубочків (БМК), мезангіальне розширення зі зміненим складом матриксу та гломерулосклероз і характерною є гіперфільтрація в клубочках. 3 стадія - це початок

клінічної стадії, що характеризується стійкою МА, АГ, незначним зниженням ШКФ. 4 стадія характеризується МаАУ, АГ, істотним зниженням ШКФ та паралельним розвитком ретинопатії. 5 стадія - це ТС захворювання нирок [64, 104, 128].

Однак нещодавні епідеміологічні дослідження підкреслили унікальну неоднорідність ДХН [64], що спонукало до заміни терміну «діабетична нефропатія» для охоплення всіх типів пошкоджень нирки, що трапляються у хворих із ЦД 2 [117] і поставили під сумнів орієнтовану на МА модель етіології та патогенезу цього захворювання [246]. У багатьох пацієнтів з ДХН не виявляються «класичні» поетапні зміни [189]. G. Pugliese (2020) [246] та Y. Chen (2020) [96] зазначають, що протеїнурія не завжди призводить до втрати функції нирок при ЦД, що суперечить вищезазначеному загальному прогресуванню ДХН і на додаток до класичного МаАУ фенотипу захворювання, були описані два нових фенотипи, тобто «неальбумінуричне порушення функції нирок» та «прогресуюче зниження функції нирок». За спостереженнями фахівців зростаюча розбіжність між МаАУ та зниженим рівнем ШКФ оскаржує класичну думку про те, що альбумінурія передує і підтримує втрату ШКФ, припускаючи, що як ініціювання, так і прогресування зниження функції нирок можуть мати місце також незалежно від розвитку МаАУ та її подальшого перебігу [70, 177, 259]. Y.C. Lin (2018) вважає МА активним та погіршуючим станом, а не послідовним процесом при ДХН [189]. У деяких пацієнтів перебіг ДХН до ТС може відбуватися без переходу від МА до явної протеїнурії. Y.C. Lin (2018) повідомив, що раннє зниження ШКФ відбувається у значній частині пацієнтів із МА [189]. Крім того, все частіше визнається зниження ШКФ без альбумінурії, особливо при ЦД 2 [290]. Крамер та співавт. повідомили, що ХНН виникає за відсутності МаАУ та ретинопатії серед дорослих із ЦД 2. Ці дослідження дозволяють припустити, що прогресування ДХН до ТС ХНН при ЦД 2 може відбуватися або шляхом зростання альбумінурії або зниження ШКФ [64]. Н.О. Перцева розцінює появу альбумінурії як наявність склерозу 20-25% нефронів, а прогресування до стадії протеїнурії – про втрату від 50% до 70% клубочків нирок [39]. Такі зміни свідчать про необоротне ураження нирок, коли прогресивне зниження фільтраційної функції стає неминучим, а лікування, розпочате після настання явної ДХН мало ефективне [39, 203].

J. Zhang (2018) вважає, що поки не існує біомаркера, який би міг замінити

протеїнурию [323]. На сьогодні найкращими біомаркерами, які могли б передбачити прогресування ДХН, є рецептори фактора некрозу пухлин (TNFR) 1, TNFR2 та KIM-1. M.A. Niewczas (2012) виявив, що підвищені концентрації TNFR у пацієнтів з ЦД 2 є сильними предикторами прогресування до ТС ХНН у хворих із протеїнурією та без неї. TNFR передбачає, що ДХН є запальним захворюванням, і може пояснити, чому глікемічного контролю недостатньо для контролю його прогресування. Дослідження С.Е. Pedigo (2016) ролі TNF у пошкодженні подоцитів вільним ХС виявило, що місцевого TNF достатньо для пошкодження подоцитів незалежно від рівнів TNF, TNFR1 або TNFR2 у сироватці крові. Крім того, на рівні KIM-1 спостерігали суто прогнозовану швидкість втрати ШКФ та ТС ХНН протягом 5-15 років спостереження в когорті пацієнтів з ЦД 1 типу та протеїнурією. Соса та ін. поєднав ці біомаркери та продемонстрував триплексну панель біомаркерів (TNFR1, TNFR2 та KIM-1 у плазмі), яка сприяє стратифікації за ризиком щодо ниркових кінцевих точок (стійке зниження ШКФ або ТС ХНН на 40%) при ЦД 2. Водночас, діагностичне та прогностичне значення цих маркерів ДХН істотно знижується за коморбідності з НАСГ, при якому спостерігається значний рівень мезанхімального запалення [178].

Діагностика ДХН при ЦД 2 часто вимагає додаткових досліджень, включаючи біопсію нирки. С.О. Klessens (2016) у автопсійному дослідженні спостерігала, що клінічні прояви не обов'язково пов'язані з гістологічними даними при ДХН, так 106 із 168 пацієнтів мали гістопатологічні зміни ДХН в нирках, але 20 із 106 гістологічно підтверджених випадків ДХН протягом життя не мали клінічних проявів, пов'язаних з ДХН [164]. Структурні предиктори втрати функції нирок при ЦД 2 включають середній об'єм клубочків, ширину БМК, мезангіальний фракційний об'єм клубочка, поверхневу щільність клубочкової фільтрації, кількість неподоцитів на клубочок, відшарування подоцитів та фенестрація ендотелію [290]. Однак на ранніх стадіях ДХН не проводять біопсію нирки. Крім того, дослідження свідчить, що гістологічні дані не обов'язково корелюють з клінічними показниками у хворих на ЦД 2 [99].

Патологічні зміни нирок при ЦД 2 часто класифікуються на 3 категорії: клас I - класична діабетична гломерулопатія – потовщення БМК, яке виникає через 1,5-2,5 роки після діагностики ЦД, а мезангіальне розширення з відкладеннями у матрикс відбувається

через 5-7 років після діагностики ЦД. На пізніх стадіях спостерігаються аферентний та еферентний гіаліноз артеріол та вузлики Кіммельстілля-Уільсона, що є специфічними критеріями ДХН. Клас II має переважні судинні та інтерстиціальні зміни, відносно нормальну структуру клубочків. Клінічно у цієї групи пацієнтів спостерігається раннє зниження ШКФ без значної альбумінурії. Ці пацієнти можуть мати невідомі епізоди ГПН. Клас III розділений на 2 підкласи: IIIa - це ще одне захворювання клубочків, накладене на зміни структури клубочків при ЦД (становить 19%), а IIIb - захворювання, що не є ДХН (без змін БМК та мезангіального розширення, що становить 18%). На цей клас припадає в цілому 50% пацієнтів з ДХН [248, 289].

У клінічній практиці пацієнтам з атипovими клінічними ознаками слід негайно оцінити наявність ДХН, виконавши біопсію нирки [96]. Ці атипovі прояви ґрунтуються на швидко наростаючій протеїнурії, розвитку рефрактерної АГ та нефротичного діапазону протеїнурії при нормальній ШКФ. У майбутньому можна застосовувати штучний інтелект для поєднання клінічних параметрів із циркулюючими біомаркерами для підвищення прогностичної цінності прогресування ДХН.

1.2 Відомі ланки патогенезу неалкогольного стеатогепатиту на тлі цукрового діабету типу 2 та діабетичної нефропатії, ожиріння, ймовірні патогенетичні механізми взаємообтяження за їхньої коморбідності

У патогенезі НАЖХП на тлі ЦД 2 провідну роль відіграють складові МС, ожиріння, ІР, порушення ліпідного обміну, активація ОС, унаслідок дисбалансу природних антиоксидантів, формування стеатозу гепатоцитів, асептичне запалення, індукція апоптозу та некрозу гепатоцитів з активацією системи фібробластів, що синтезують колаген та інші елементи СТ, індукцією фіброзувальних реакцій та прогресуванням ФП [110]. Для забезпечення метаболічних функцій гепатоцити поглинають і використовують велику кількість ліпідів, ВЖК і залишки ліпопротеїнів [99]. Гепатоцити є основними клітинами, в яких зберігаються та накопичуються ТГ при НАЖХП. При ожирінні та ЦД 2 кількість поглинання та синтезу ліпідів перевищує потік через шляхи утилізації або секреції, що призводить до збільшення внутрішньопечінкових ліпідів. Низка досліджень пов'язують розвиток СП із ІР [110]. Хоча причинно-наслідковий зв'язок між накопиченням ліпідів та

IP все ще відкритий для дискусій, кілька груп авторів припустили, що накопичення певних видів ліпідів у печінці призводить до печінкової IP [111]. Доведено, що діацилгліцерин, передостанній проміжний продукт у шляхах синтезу ТГ, і церамід, складний мембранний ліпід, інгібують передачу сигналів інсуліну на рецептор або проксимальні медіатори [134]. Є велика кількість доказів того, що IP є драйвером прогресування НАЖХП. ЦД 2 сприяє прогресуванню НАСП до НАСГ [229]. Порушення чутливості печінки до інсуліну призводить до порушень проміжного метаболізму, що сприяє накопиченню ліпідів у гепатоцитах. Ожиріння та НАЖХП пов'язані зі збільшенням рівня ліпогенезу *de novo* у гепатоцитах (LDN) [310]. Гіперінсулінемія, спричинена IP, може стимулювати печінковий LDN [134]. IP у жировій тканині може призвести до порушення ліполізу жирової тканини, що збільшить надходження ЖК із адипоцитів у печінку [180]. Постійне підвищення рівня ВЖК призводить до гальмування засвоєння глюкози, синтезу глікогену та збільшення рівня глікемії, що створює стан IP та призводить до зменшення стимульованого інсуліном фосфорилування IRS-1 (субстрату рецептора інсуліну 1) та пов'язаної з ним активності PI3K [230]. Це призводить до пригнічення глюконеогенезу (ГНГ) шляхом сприяння транслокації білка FOXO1 у ядро. Таким чином, LDN та накопичення ВЖК є провідною причиною прогресування ЦД 2 та НАСГ [310]. Порушення процесу автофагії в гепатоцитах також можуть сприяти патогенезу НАСГ, включаючи нездатність ліпофагії та накопичення пошкоджених мітохондрій шляхом порушення мітофагії [111, 245].

У патогенезі НАЖХП беруть участь різні клітини печінкової паренхіми та імунної системи: резидентні макрофаги печінки (клітини Купффера), інфільтруючі макрофаги, Т-клітини та нейтрофіли. Перисинусоїдальні зірчасті клітини печінки (ПСЗК) - це фібробластоподібні клітини, які при активації транслокуються до місць вогнищ запалення та синтезують компоненти ПМК, що призводить до розвитку фіброзу, який виникає у відповідь на пошкодження печінки при НАСГ [231]. Гепатоцити відіграють важливу роль в активації ПСЗК шляхом вивільнення запальних цитокінів, хемокінів, мітохондріальної ДНК, ліпідів або мікроРНК [326].

A.I.S. Sobczak (2019) пропонує розглядати ЦД 2 як групу станів, які порушують здатність організму належним чином контролювати рівень глюкози в крові [271]. На її думку ЦД 2 є полігенетичним захворюванням з двома підтипами (із ожирінням і без

нього) [271]. ЦД 2 є наслідком дисбалансу між чутливістю до інсуліну та секрецією інсуліну. Одночасно спостерігається зниження кліренсу інсуліну, особливо у осіб з НАЖХП. ЦД 2 діагностується лише тоді, коли бета-клітини не в змозі збільшити секрецію інсуліну (відмова бета-клітин) і подолати ІР. Периферична та печінкова ІР спричиняють недостатнє пригнічення ГНГ, знижений глікогенез та вищі темпи накопичення ліпідів [251]. Рясне надходження ВЖК з харчових ліпідів та білої жирової тканини в печінку додатково стимулює ГНГ. На молекулярному рівні SREBP-1c та ChREBP у відповідь на гіперглікемію та гіперінсулінемію призводять до синтезу ВЖК *de novo*. У пацієнтів з ІР розвиток НАСП викликається активацією ОС, спричиненого виснаженням глутаматпероксидази та СОД, які функціонують як антиоксиданти, опосередковане діацилгліцеролом підвищення рівня ІР у печінці та зниження рівня експорту ЛПДНЩ [251]. E.G. Cetin (2020) підкреслює, що ІР у осіб з НАЖХП зростає, і підвищення ІР є найбільш раннім відхиленням як переддіабету, так і явного ЦД 2 [93]. ІР можна оцінити за допомогою еуглікемічного інсулінового клемпу (HEGCT), або індексу НОМА-ІР. Дослідження E.G. Cetin (2020) показує, що рівень НОМА-ІР є незалежним фактором ризику ФП [73, 93, 129]. ІР призводить до надходження надлишку ВЖК до печінки, стимулює ГНГ, LDN, синтез гліцерину, ТГ, ліпотоксичних сполук: діацилгліцеринів і керамідів, ЛПДНЩ. Усі особи з НАЖХП і ЦД 2 мають ІР на рівні печінки, тобто інсулін не здатний належним чином пригнічувати вироблення глюкози [73]. LDN при НАЖХП збільшується у 3 рази і характеризується збільшенням синтезу ЖК (особливо пальмітату) та зменшенням ненасичених жирів. LDN регулюється гормонами та факторами транскрипції SREBP1c і ChREBP, які регулюють експресію ліпогенних генів ацетил-СоА-карбоксилази (ACC), синтази ЖК (FAS) та ліази АТФ-цитрату (ACL). Інсулін також сприяє LDN. Низка досліджень показала, що втрата жиру, що накопичився у печінці та підшлунковій залозі, була пов'язана з поліпшенням контролю над гіперглікемією та функцією β-клітин у пацієнтів з ЦД 2. Однак прогресування від НАСП до НАСГ з ФП, ЦП та ГЦК напряму пов'язане із метаболічними змінами як метаболізму глюкози, так і ліпідів. Нещодавнє дослідження показало, що порушення толерантності до глюкози (ПТГ) найтісніше пов'язане з наявністю та тяжкістю ФП, а не зі ступенем СП [73]. Надлишок ВЖК також сприяє дисфункції мітохондрій, збільшенню ОС та роз'єднує окисне

фосфорилування. Вони також активують фіброгенну відповідь у ПСЗК, що може сприяти прогресуванню до НАСГ та ЦДІ [85]. Адипоцитокіни – це цитокіни, що секретуються жировою тканиною, до яких входять лептин, адипонектин, вісфатин, апелін, васпін, гепсидин, RBP4, TNF- α , IL-1 β тощо. Вони відіграють життєво важливу роль у патогенезі ЦД та НАСГ. TNF- α , IL-6, LPS та насичені ВЖК, активують гальмівні молекули, такі як SOCS та JNK, що призводить до IP [85]. Гіперінсулінемія може знижувати регуляцію адипонектину, що призводить до LDN у печінці та зменшення окиснення ВЖК [276]. Запалені та некротично змінені гепатоцити вивільняють кілька типів хімічних медіаторів та адипоцитокінів, які активують ПСЗК, виробляючи фактор росту СТ та колаген і викликаючи накопичення у ПКМ, сприяючи ФП. Кераміди, діацилгліцероли та ВЖК викликають запалення і апоптоз. Вони також змінюють дію інсуліну, зменшують синтез АТФ у м'язах та синтез NO і eNOS, погіршують стимульовану інсуліном активацію фосфоінозитол-3-кінази (PI3K), піруват-дегідрогеназа-кінази та ізоциму 1. IP жирової тканини можна оцінити просто шляхом обчислення індексу Adipo-IR (інсулін плазми крові натще x ВЖК плазми крові натще). E. Søndergaard (2017) [275] та A. Gastaldelli (2017) [130] розцінюють Adipo-IR як надійний маркер дисфункції жирової тканини, що збільшується при НАЖХП та ЦД 2.

Патогенез НАЖХП є багатофакторним із кількома системними перебудовами [216]. Первинний «удар» надлишку ліпідів залежить від мінливої кооперації патогенних факторів (ліпотоксичності, активації імунної системи) та низки модифікаторів (статі, генетичної схильності, супутніх захворювань, прийому алкоголю та дисбіозу (ДБ) ТК, звідси і значна неоднорідність у прогресуванні НАСП до НАСГ, і пояснення, чому лише у частин хворих із НАСП розвивається НАСГ [332]. Токсичні ліпіди накопичуються і провокують пошкодження як в гепатоцитах, так і в непаренхіматозних клітинах печінки. Дисбіоз ТК та адипокіни, модулюють ліпотоксичний вплив на печінку та запалення [332]. На молекулярному рівні ліпотоксичність призводить до стресу ендоплазматичного ретикулуму (ER), дисфункції мітохондрій, лізосом, активації апоптозу, загибелі клітин та активації запальних реакцій внаслідок летального та сублетального ураження клітин печінки [216]. Поліморфноклітинна інфільтрація (мононуклеарами, нейтрофілами) печінкових часточок та порталних трактів є свідченням запалення у печінці при ЦД 2.

Y. Sumida (2020) встановив, що наявність та тяжкість НАЖХП пов'язані із частотою та стадією ДХН, незалежно від традиційних факторів ризику ДХН, і, навпаки, наявність ДХН збільшує загальну смертність у хворих на НАЖХП. Так, ФП, але не стеатоз, є незалежно асоційованим із альбумінурією у хворих з ЦД 2 [277]. Крім того у хворих з підтвердженою біопсією НАСГ частіше діагностується ХХН, ніж у пацієнтів без НАСГ, а ЦП, пов'язаний з НАСГ, несе більший ризик розвитку ТС ХН, ніж інші причини цирозу [277]. Низка спільних патогенетичних механізмів лежать в основі як пошкодження печінки, так і нирок і можуть бути спрямовані на прогресування як НАЖХП, так і ДХН [100, 139, 264, 277, 285, 337]. Y. Sumida (2020) пропонує на розгляд наступне порочне коло: 1) накопичення вісцерального жиру, яке тісно пов'язане з НАЖХП та ДХН, викликає хронічне запалення; 2) вісцеральна жирова тканина збільшує концентрації ВЖК у плазмі крові; 3) надходження ВЖК до печінки активує печінкові макрофаги; 4) запалення печінки пов'язане із збільшенням прозапальних цитокінів та печінково-системної ІР, підвищенням активності РААС та ОС, опосередковане прозапальними та профібротичними медіаторами; 5) нирка реагує, сприяючи подальшій активації РААС, збільшенню синтезу ангіотензину II та сечової кислоти та замикає порочне коло, що призводить до прогресування ФП [277]. НАЖХП та ДХН мають спільні прозапальні та профібротичні механізми прогресування захворювання [277], внаслідок чого НАЖХП збільшує ризик розвитку ДХН. Перехресне дослідження виявило адитивну взаємодію НАСГ із підвищеним ризиком розвитку ФП та ЦД 2 на частоту ХХН [327]. Із зростанням ризику ФП при НАСГ спостерігалось поступове збільшення частоти ХХН у пацієнтів з НАЖХП, ЦД 2 при стратифікації за ЦД і стадією ФП. FIB-4 перевершив NFS як неінвазивний засіб прогнозування розвитку ХХН [327].

Інше дослідження, присвячене питанню чи НАЖХП пов'язана з ХХН у пацієнтів з ЦД 2, а також чи є зв'язок між наявністю та тяжкістю НАЖХП та випадками ХХН у пацієнтів із ЦД 2 [264]. На початковому етапі у 1729 (54,2%) пацієнтів встановлено НАЖХП, з яких 94 (5,4%) мали ФП. Протягом $8,3 \pm 3,6$ років у 14,8% пацієнтів розвинулась ХХН: 15,1% у групі без НАЖХП, 14,1% - у групі НАЖХП без ФП та 31,1% у групі НАЖХП із ФП. Авторами був зроблений висновок, що ФП у пацієнтів з НАЖХП із ЦД пов'язаний із підвищеним ризиком виникнення ХХН [264].

Метою наступного дослідження [80] було проаналізувати роль НАЖХП та її тяжкість у прогресуванні зниження функції нирок у пацієнтів із ЦД 2 із ШКФ >30 мл/хв/1,73 м². Група хворих на НАЖХП із F3 мала нижчу ШКФ і вищу протеїнурію. Після періоду спостереження (75,8 ± 23,9) місяців спостерігалось значне зниження ШКФ і вищий ризик прогресування ХХН. Вчені дійшли висновку, що наявність НАЖХП із ФП високої стадії підвищує ризик прогресування ХХН у пацієнтів із ЦД 2. Тому НАЖХП повинна бути віднесена до факторів ризику, який необхідно оцінювати у цих пацієнтів, щоб оптимізувати лікування [80].

Оцінюючи ключові моменти механізмів взаємообтяження ДХН із НАСГ, А. Gastaldelli (2019) зазначила наступне: 1) особи з НАЖХП і ЦД 2 мають ІР не лише на рівні м'язів і печінки, але і в жировій тканині; 2) дисфункція жирової тканини та підвищений рівень ліполізу сприяють накопиченню жиру в печінці, ІР, ліпотоксичності та порушенню функцій β-клітин; 3) циркуляція в крові великої кількості ВЖК є важливою причиною запалення, дисфункції мітохондрій, підвищеної інтенсивності ОС та розмежування ОФ, активації фіброгенезу ПСЗК, прогресуванню НАСГ; 4) глюкозотоксичність змінює шляхи утилізації глюкози та ліпідів, сприяє клітинній дисфункції і апоптозу; 5) глюкозотоксичність та ліпотоксичність взаємопов'язані, сприяють ІР та порушенню секреції інсуліну при ЦД 2 [129].

Генетичні дослідження Консорціуму EPIC-InterAct та Кембриджського консорціуму FPLD1 підтримують гіпотезу, що ІР сприяє ліпогенезу та ожирінню [194]. Використовуючи інтегративні геномні підходи, групи дослідників виявили скупчення генів, асоційованих з ІР, серед яких найважливішим є PPARG [194]. Однак не всі особи з НАЖХП однаково резистентні до інсуліну, і Q.M. Anstee (2015) встановлено, що НАЖХП має подвійне «генетичне» та «метаболічне» походження [77]. Найважливішим є фактор транскрипції TCF7L2, який збільшує ризик і ЦД 2 і НАЖХП [77]. Алель ризику T пов'язана з дисфункцією β-клітин через порушення секреції інсуліну та реакції на інкретин, збільшення синтезу глюкози у печінці [77]. Крім того, гени, які беруть участь у метаболізмі ліпідів, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку і ЦД 2, і НАЖХП [194].

A.I.S. Sobczak (2019) зазначає, що ЦД 2 має широкий спектр наслідків для організму, оскільки рівень глюкози пов'язаний з ліпідним обміном та регуляцією

запалення, вазодилатацією, дефектами згортання крові, ростом та реплікацією клітин [271]. Патогенез та прогресування ДХН до фіброзу нирки є результатом взаємодій між метаболічними, гемодинамічними змінами, спричиненими ЦД, ішемією [222] та порушеннями метаболізму глюкози [107], утворенням АФК з посиленням ОС, спричинених гіперглікемією [6], запальними процесами, гіперактивацією РААС [174] на ендотелій і БМК зі структурними змінами каналців та інтерстицію [6].

А.І. Гоженко (2018) підкреслює, що в патогенезі всіх судинних ускладнень ЦД 2 із ДХН включно беруть участь одні й ті самі механізми [6]. Фільтраційний бар'єр клубочка (ФБК) є вузькоспеціалізованою, відповідальною за селективну ультрафільтрацію крові тканиною, що складається з трьох шарів: фенестрованого ендотелію, БМК та щілин для фільтрації, що утворюються внаслідок з'єднання відростків подоцитів [174, 203, 324]. Багато дослідників відзначають, що підтримка ФБК вимагає взаємодії всіх трьох типів клітин клубочків [115], включаючи взаємодію між подоцитами, мезангіальними клітинами та ендотеліоцитами [120], а також клітинами парієтального епітелію [195]. Клубочкова гіперфільтрація призводить до виникнення ДХН. Гіперглікемія викликає аферентну дилатацію артеріоли шляхом вивільнення вазоактивних медіаторів, таких, як інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), глюкагон, NO, фактор росту судинного ендотелію (VEGF) та простагландин. З іншого боку, зміни функції каналців нирок також виникають на ранній стадії ЦД і пов'язані зі ступенем контролю глікемії. Через значне навантаження глюкозою, що фільтрується, збільшується реабсорбція як глюкози, так і хлориду натрію через надрегуляцію глюкозо-натрієвого котранспортера 2 (SGLT2) в проксимальних каналцях [78, 175]. Таким чином, доставка хлориду натрію до щільної плями (лат. *macula densa*) дистальних каналців зменшується, епітеліоцити щільної плями є осморорецепторними клітинами і сприймають зміни концентрації натрію в крові і в рідині, що контактують з щільною плямою. Цю інформацію вони передають міоїдним ендокриноцитам, в яких накопичується ренін [90]. Одночасно виникає розширення аферентної артеріоли через тубулогломерулярний зворотний зв'язок та звуження еферентної артеріоли через високий місцевий рівень ангіотензину II, а потім виникають зміни авторегуляції та клубочкової гіпертензії (K.R. Tuttle (2017)) [289].

З іншого боку, гіперглікемія, IP та гіперінсулінемія самотійно спричиняють ЕД,

сприяючи збільшенню генерації АФК, активації протеїнкінази С (PKC) та запалення, індукованого кінцевими продуктами глікозилювання (AGE) [268]. Взаємодія медіаторів, що виробляються ендотелієм, порушується і веде до порушення їх рівноваги. Серед цих медіаторів ET-1 є найпотужнішим вазоактивним пептидом. Гіперінсулінемія збільшує секрецію ET-1 в ендотелії, що призводить до звуження судин і порушення їх функції (С.А. Meza (2019)) [209]. У нирках активація рецептора ендотеліну А пов'язана також із пошкодженням подоцитів, ОС, запаленням та фіброзом (R. Raina (2020) [249]). Ураження клубочків та судин при ДХН зменшують надходження кисню, викликають гіпоксію мозкової речовини і ниркових пірамід та дисфункцію ниркових каналців. При ДХН III-V стадій низка механізмів зменшують в нирках продукцію NO (J. Sokolovska (2020) [272]). Для компенсації збільшується потреба нефронів у кисні. Без належного надходження кисню виробляється більше АФК, що призводить до руйнування тканини нирок. Експресія індукованого гіпоксією фактора (HIF) зростає для боротьби з гіпоксичними станами. Однак гіперглікемія може заважати стабільності HIF та сприяти фіброзу тканин [269].

Реакція імунної системи також пов'язана з розвитком ДХН (S.C.W. Tang (2020) [284]). Гіперглікемія викликає ОС та дисфункцію клітин через порушення функції мітохондрій та ендоплазматичного ретикулуму, генерацію АФК та активацію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. У результаті цього діабетичного стресу клітини нирок стимулюють прозапальну реакцію шляхом вивільнення хемокінів, молекул клітинної адгезії (CAMs) та пов'язаних з небезпекою молекулярних структур (DAMPs). Реакція вродженої імунної відповіді (ВІВ) полягає у вербуванні макрофагів [119]. Оскільки гіперглікемія зберігається, АФК та окиснені ЛПП сприяють утворенню імунних комплексів, які осідають у нирках, а потім посилюють ВІВ шляхом активації комплементу та рецепторів імуноглобуліну Fc. Активованій комплемент сприяє затримці лейкоцитів і тучних клітин у нирці (A. Flyvbjerg (2017) [125]). Із прогресуванням ДХН, вразливість від ниркової ішемії стає все більш очевидною, що посилює запалення за рахунок збільшення інфільтрації нейтрофілів та макрофагів у нирках. Ці види імунної відповіді прискорюють ураження нирок та зниження функції нирок при ДХН (G.H. Tesch (2017) [286]). Отже, запалення при ДХН пов'язане зі складною інтеграцією

вроджених імунних реакцій.

Відкриття перетворювача сигналу Janus-кінази та шляху активатора транскрипції (JAK-STAT) виявився цілісно пов'язаним з прогресуванням ДХН. Білки JAK-STAT можуть сприяти ВІВ у клітинах нирок через хемокінові, цитокінові та ангіотензинові рецептори. Незалежно від того, чи виникає рання або прогресуюча ДХН, експресія генів JAK-STAT збільшується в клубочкових подоцитах і тубулоінтерстиціумі (F.C. Brosius (2016) [89]). Гіперглікемія та АФК індукують експресію реніну та ангіотензиногену в ниркових клітинах через АФК та специфічний для нирки метаболічний рецептор, зв'язаний із G-білком GPR91. Крім того, надмірне споживання натрію може приглушити антигіпертензивні та антипротеїнуричні ефекти через активацію РААС у нирках (J. Rein (2017) [250]). Активація РААС посилює прогресування ДХН. Проведені дослідження вказують на ефективність пригнічення РААС для уповільнення прогресування ДХН [250]).

I.S. Daehn зазначає, що одним з основних органів-мішеней, котрий страждає при ЦД2 є ендотелій судин, з подальшим розвитком ендотеліальної дисфункції (ЕД) [107]. ЕД можна визначити як зменшення вироблення та/або доступності NO – молекули, яка бере участь у судинному гомеостазі, розширенні судин та пригніченні агрегації тромбоцитів, що сприяє дисбалансу між судинорозширювальними та судинозвужувальними агентами у системному кровообігу [6]. ЕД передує розвитку атеросклерозу і збільшує ризик ССЗ. ЦД пов'язаний із низкою змін функцій ендотелію, спричинених надлишком плазмових ВЖК, змінами обміну глюкози, порушенням сигналізації інсуліну, хронічним запаленням та ОС [306]. Надлишок ВЖК у плазмі викликає порушення регуляції Ca^{2+} та чутливості рецепторів до інсуліну, що призводить до зменшення продукції NO та збільшення проникності ендотелію [217]. Активація запалення NLRP3 надлишком ВЖК також сприяє збільшенню проникності судинної стінки [209]. Надлишок ВЖК також впливає на РААС, що призводить до порушення регуляції АТ [249]. Крім того, активація шляху запалення NF- κ B насиченими ВЖК призводить до збільшення продукції супероксиду в ендотелії [272], який активує окиснювальні ферменти, такі, як NADPH-оксидаза, ксантинооксидаза, циклооксигенази, ліпоксигенази, мієлопероксидази, цитохром-P450-монооксигеназа та пероксидази [6]. У

сукупності ці ферменти інактивують NO. Крім того, поєднання ОС та гіперглікемії при ЦД 2, призводить до неферментативного глікозилювання білків і ліпідів плазми крові та генерує кінцеві продукти глікування (КПГ) [306]. Потім ці КПГ накопичуються в стінках судин і порушують функціонування клітин завдяки зв'язуванню з рецепторами КПГ (рКПГ) [306]. Сигналізація за допомогою рКПГ знижує регуляцію синтази NO в ендотелії і підвищує експресію молекул адгезії клітин судин, молекул міжклітинної адгезії, E-селектину, моноцитарного хемоаттрактантного білка-1 (регулятор міграції та інфільтрації моноцитів та макрофагів), ET-1 [306]. Сама IP також зменшує синтез NO і стимулює секрецію ET-1 [6, 267]. Порушення регулювання вищезазначених шляхів сприяє прозапальним та протромботичним властивостям ендотелію при ЦД 2. ЦД 2 сприяє зниженню синтезу ендотелієм простагліцину, вазодилататора та інгібітора активації тромбоцитів [306]. Крім того, синтез матриксних металопротеїназ (ММП), які руйнують компоненти ПМК, регулюється гіперглікемією, прозапальними медіаторами та АФК [6]. При ЦД 2 вони посилюють запалення, ЕД, ремоделювання судин та утворення тромбів [69]. Дисбаланс ММП та їх інгібіторів при ЦД 2, пов'язаний з дестабілізацією атеросклеротичних бляшок [234, 266, 292].

Через те, що ендотеліоцити є інсуліннезалежними клітинами, глюкоза вільно проникає всередину, що в умовах гіперглікемії викликає порушення їх функції [107]. Дослідження Н. Qi (2017) загальної структури клубочків за допомогою скануючої електронної мікроскопії виявили зміни морфології та потенційну дисфункцію ендокапілярів клубочків при ранній появі гіперглікемії у ДХН-сприйнятливих ліній мишей [247]. У мишей із ЦД спостерігались зменшення кількості фенестр та цитоплазматичні випинання, водночас гіпертрофія або відшарування подоцитів не були очевидними [247]. Це дало можливість припустити, що пошкодження клітин ендотелію передує відшаруванню подоцитів і є особливістю ранніх стадій ДХН [247, 279].

L. Dou (2019) підкреслює, що ЦД 2 – це генералізований метаболічний розлад, а не просто стан хронічної гіперглікемії [118]. I.S. Daehn (2018) розглядає гіперглікемію як перший «удар», що запускає патогенез судинних ускладнень ЦД 2 [107]. Хронічна гіперглікемія сприяє як мікросудинним, так і макросудинним ускладненням ЦД, що призводить до тромботичних мікроаневризм, що є типовими проявами ЕД у клубочку.

Дослідження F. Persson (2006) показало, що тяжкість ДХН корелює з ЕД при ЦД 2 [232]. Однак роль пошкодження ендотелію в патогенезі ДХН залишається відносно невивченою. Доведено, що ЕД є наслідком збільшення внаслідок гіперглікемії кількості АФК, сечової кислоти та інактивації ендотеліальної синтази NO (eNOS), що сприяє зниженню рівня NO [107]. В умовах гіперглікемії стимулюється поліоловий шлях окиснення глюкози, і за допомогою альдозоредуктази глюкоза перетворюється на сорбітол, виснажуючи пул коензиму NADPH. NADPH бере участь у відновленні молекул АОЗ, таких як глутатіон і токоферол. NOS виробляється в ЕК і необхідна для утворення NO, основного вазодилататора. Зниження концентрації NADPH призводить до послаблення АОЗ, накопичення АФК і зменшення синтезу NO. В умовах гіперглікемії послаблюється дифузія NO до клітин непосмугованих м'язів (КНПМ), знижується доступність L-аргініну – попередника NO, інактивація NO АФК [119]. NO відіграє вирішальну роль у підтримці кровотоку в нирках, регулюючи ШКФ та водно-сольовий гомеостаз, тому, інактивація NO, особливо внаслідок ОС, сприяє змінам функцій нирок та судин [107]. Поряд зі зниженням активності вазодилататорів виникає збільшення рівня вазоконстрикторів і прокоагулянтів, які порушують мікроциркуляцію і ведуть до ішемії тканин і прогресуванню ДХН. АФК блокують активність і експресію розчинної гуанілатциклази, за допомогою якого NO реалізує свої ефекти. Під впливом АФК підвищується рівень ET-1, виробляються VEGF, EGF і TGF- β . При пошкодженні і викиданні в кровотік БАР ендотелій судин вже сам виступає в ролі продуцента факторів, що сприяють розвитку і прогресуванню ДХН [6].

Одним з найбільш досліджених сигнальних медіаторів функції ендотелію та подоцитів всередині клубочка є VEGF та їх рецептори VEGFR-1 та VEGFR-2 [107]. VEGF відіграє ключову роль у патогенезі мікроангіопатій, регулюючи проліферацію ЕК судин, включаючи гломерулярні капіляри [324]. Підвищують експресію VEGF гіперглікемія, збільшення внутрішньоклубочкового тиску, цитокіни: EGF, TGF- β , тромбоцитарний фактор росту, IGF, ангіотензин II (АТ II), IL-1, IL-6, дефіцит NO, простагландини, механічний стрес, КПГ, РКС, СОД, ET-1, тромбоксан, хемокіни [131]. Система VEGF-A/VEGFR необхідна для нормального розвитку клубочків та гомеостазу нирок у дорослих, і її зміна відіграє важливу роль при розвитку ДХН [203]. Недостатність призводить до ЕД за рахунок зменшення синтезу NO і простацикліну. Дуже високий

рівень VEGF стимулює патологічний ангиогенез - утворення гломерулоїдних тілець або набряку тканин [210]. L. Zhang (2020) зазначає, що VEGF, синтезований подоцитами, є промоутером ангиогенезу та відіграє ключову роль у підтримці функції ендотелію і бере участь у розвитку ДХН [324]. За умов гіперглікемії активується TGF- β 1, який, завдяки зв'язуванню із рецепторами I та II типу на мембрані подоцитів, індукує нисхідне фосфорилування Smad2 або Smad3, і комплекс, що утворюється при зв'язуванні зі Smad4 транслокується в ядро, стимулюючи тим самим секрецію VEGF [131]. Дослідження W. Miaomiao (2016) моделі мишей із ЦД виявило наступне: 1) гіперекспресія VEGF пов'язана зі збільшенням проникності клубочків; 2) VEGF, АФК та АПІ стимулюють TGF- β , що призводить до накопичення мезангіального ПКМ, змін у морфології та функції подоцитів через трансдукцію сигналу Smad; 3) гіперглікемія підвищує експресію VEGF шляхом зниження активності автофагії; *in vitro* гіперглікемія індукує VEGF та знижує життєздатність подоцитів; 4) після лікування рапаміцином, індуктором автофагії, активація VEGF була значно скасована у подоцитах, знижений рівень клітинних АФК; 5) інгібування генерації АФК за допомогою N-ацетил-1-цистеїну ефективно зменшує надмірну експресію VEGF [210]. Ці дослідження показують життєво важливу роль автофагії в регуляції VEGF, яка має захисний ефект на індуковане гіперглікемією пошкодження подоцитів, а генерація АФК є важливим механізмом опосередкування цього процесу [210].

V.L. Tan (2018) [282], K. Daenen (2019) [108] та N. Vodošek Hojs (2020) [297] зазначають, що ОС є важливою ланкою патогенезу ЦД 2 та його ускладнень. Надмірна генерація АФК гальмує систему АОЗ, викликає запалення та спричиняє значні пошкодження тканин, сприяючи активації ПОЛ, ОМБ, пошкодженню ДНК і дисфункції мітохондрій, фіброзу нирки. N. Vodošek Hojs (2020) підкреслює, що у нирках АФК генеруються ксантиноксидазою, системами цитохрому P450, незв'язаною NOS, мітохондріальним дихальним ланцюгом та NOX [297]. Низка дослідників визначали роль ізоформ NOX: дослідження K. Zhu (2015) показало, що АФК, які походять від NOX1 сприяють передчасному старінню на ранній стадії ДХН [333], J.C. Jha (2016) показав, що NOX4 та NOX5 важливі при пошкодженні клубочків та подоцитів, однак їх регулювання та функція щодо ДХН не вивчені [148]. Так S. Nlandu-Khodo (2016) повідомив, що NOX4

має антиапоптотичні властивості, захищаючи нирки після впливу ішемії-реперфузії [223], Y.H. You (2016) показав, що NOX4 є основним медіатором дисфункції клубочків, пов'язаної із ЦД, а інгібування NOX1/NOX4 має ренопротекторну дію при ДХН [318].

S. Kasai (2020) окреслив вадне коло ОС: 1) надмірна генерація АФК пошкоджує макромолекули в мітохондріях (ліпіди, білки, ДНК); 2) це погіршує синтез компонентів дихального ланцюга переносу електронів; 3) посилює вироблення АФК, що призводить до дисфункції мітохондрій [154]. На думку I.S. Daehn (2018), підвищений рівень АФК, ОС та дисфункція мітохондрій відіграють основну роль у патогенезі ДХН [107].

Систематичний огляд та мета-аналіз D. Bolignano (2017) баз даних Cochrane CENTRAL, Ovid-MEDLINE та PubMed рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) впливу антиоксидантів на прогресування ДХН включав 14 повних досліджень (4345 осіб) і виявив, що це значно зменшило альбумінурію, але, не мало відчутного впливу на ШКФ [87]. За умов гіперглікемії клітини виробляють велику кількість кінцевих продуктів глікозилювання (КПГ), які є незворотніми сполуками і накопичуються в клітинах [282]. При ЦД 2 під дією гіперглікемії відбувається глікозилювання білків [107] - це ферментативна реакція глюкози з аміногрупами білкових молекул з утворенням інтермедіатів [333]. У процесі виробництва КПГ мітохондрії виділяють велику кількість АФК, а надлишок АФК порушує баланс окиснювальної та АОЗ систем, що призводить до пошкодження клітин [108]. N. Vodošek Hojs (2020) вважає, що КПГ можуть посилювати експресію рецептора АТІІ [297]. Існує пряма залежність між кількістю КПГ і рівнем глікемії [6]. Дослідження L.K. Schenk (2017) [261] подоцитів на тваринній моделі ЦД 2 щурів R. Ma (2019) [196] показали, що експресія АТІІ зростала в умовах гіперглікемії. Стимульовані АТІІ, подоцити збільшують генерацію АФК та активацію автофагії [261]. N.A. Gujarati (2020) встановила, що хронічний вплив гіперглікемії призводить до недостатності автофагії і згодом викликає лізосомну дисфункцію, апоптоз подоцитів, що призводить до ДХН. [136]. Отже, зменшення генерації АФК є потенційним підходом для запобігання розвитку ДХН [151].

Встановлено роль КПГ в патогенезі діабетичних ангіопатій: КПГ відкладаються в вузлових і дифузних пошкодженнях ниркових клубочків, в ЕК, у відкладеннях гіаліну в стінках судин і атеросклеротичних бляшках, у клубочках: під впливом КПГ пори БМ

збільшуються, посилюючи клубочкову проникність, характерну для ЦД 2 [6, 220].

О. Schnell (2017) спостерігав, що внаслідок неферментативного глікозилювання утворюються глікозильовані форми майже всіх білків - гемоглобіну, альбуміну, ЛП, колагену з порушенням їх функції та утилізації [262]. Глікозильований гемоглобін (HbA1c) володіє підвищеною спорідненістю до кисню і в умовах гіперглікемії, коли підвищується рівень HbA1c в крові, тканини страждають від гіпоксії [262]. D.A. Rubenstein (2011) вказує, що глікозилювання альбуміну порушує транспорт білірубину, ЖК і лікарських речовин, а також накопичується в БМК і капілярах [252]. Дослідження В. Denhez (2020) показало, що, за умов глікозилювання ЛП, рецептори перестають їх розпізнавати, що призводить до збільшення часу їх циркуляції в судинному руслі і створюються умови для прогресування атеросклерозу [113]. Змінюються властивості і глікозильованого колагену, який стає менш розчинним і більш стійким до дії колагенази, і, зв'язуючись з альбуміном і імуноглобуліном G, викликає утворення імунних комплексів [6]. За рахунок зв'язування з рецепторами на ЕК і макрофагах глікозильовані білки посилюють вироблення цитокінів і факторів згортання, що призводить до надмірного тромбоутворення, вазоспазму і погіршення перфузії тканин. Підвищується включення глюкози в гексозаміновий шлях в умовах гіперглікемії, що підсилює транскрипцію генів запальних цитокінів, які виконують певну роль в патогенезі судинного запалення і атерогенезу [6, 151].

Розвиток ОС при ЦД 2 супроводжується збільшенням продукції АФК та нітрогену і призводить до ПОЛ, ОМБ, ОМ ДНК, активації прозапальних молекул і гальмує реплікацію ЕК, прискорює апоптоз. Активація ПОЛ, утворення окиснених ЛПНГ, накопичення їх в пінистих клітинах – компоненти патогенезу ЕД при ЦД 2 [107, 153].

Як було розглянуто R.J. Tap (2012), докази, що підтверджують роль ММР у патогенезі ДХН є суперечливими [283]. Спочатку ММР вважали глобально захисними завдяки своєму протеолітичному потенціалу. Однак все більше доказів того, що ММР також беруть участь у патогенезі запалення та фіброзоутворення тканин при ДХН [283]. ММР розщеплюють найрізноманітніші субстрати, починаючи від рецепторів клітинної поверхні та молекул адгезії (кадгерини та інтегрини тощо) до факторів росту та цитокінів (TGF- β , рецептор фактора росту фіброblastів [283]. На думку R.J. Tap (2012) масив субстратів дозволяє ММР регулювати не лише ремоделювання ПКМ, але й проліферацію,

міграцію, диференціацію та апоптоз клітин, а також сприяти розвитку запалення та гальмувати його [283]. У хворих на ЦД 2 дослідження G.A Cabral-Pacheco (2020) виявило підвищену активність TIMP-1, -2 та -3, причому рівні TIMP1 корелювали із збільшенням МА [92].

C.V. Marshall (2016) вважає вивчення молекулярної основи потовщення БМК актуальним і значимим, оскільки альбумінурія та зниження функції нирок є нечутливими біомаркерами для виявлення раннього ДХН, а потовщення БМК - це найбільш рання особливість ДХН, що виявляється і спостерігається упродовж одного-двох років після початку ЦД [203]. З 1959 р., коли M.G. Farquhar вперше описав серію біопсій у семи хворих на ЦД з потовщенням БМК [123], дослідниками встановлені метаболічні порушення, що є чіткими передумовами потовщення БМК при ЦД, однак патогенез цього процесу до кінця залишається не зрозумілим. Так, потовщення БМК може відбуватися при довготривалому ЦД без супутньої альбумінурії, що свідчить про те, що структурні зміни БМК не є основним механізмом альбумінурії. Дослідження H. Liljebäck (2019) показує, що після трансплантації ПЗ у щурів із ЦД екскреція альбуміну з сечею нормалізується [186]. Дослідження J. Barrera-Chimal (2020) виявило, що *in vitro* культури клітин подоцитів під впливом високого вмісту глюкози набувають профібротичний фенотип із посиленням синтезом нових ланцюгів колагену IV типу [83]. Крім того, C.V. Marshall підкреслює, що є вагомі докази *in vivo*, що виробництво матриксу БМК зростає одразу після початку стійкої гіперглікемії та з'являється експресія TGF- β , це також стимулює синтез ПКМ самим подоцитом в автокринному режимі [203]. Велика кількість робіт присвячена дослідженню патофізіологічних механізмів пошкодження подоцитів при ДХН [107, 197, 324]. Доведено, що при ДХН клубочки піддаються дії різних шкідливих чинників: високого вмісту глюкози, сечової кислоти, ВЖК, факторів росту, цитокінів та гормонів, і всі ці чинники призводять до втрати подоцитів у моделях ДХН [107]. У літературі є дані, що подоцити – це диференційовані вісцеральні епітеліальні клітини з обмеженою здатністю до регенерації і, таким чином, «парадигма виснаження подоцитів» тісно корелює з розвитком протеїнурії та прогресуючого гломерулосклерозу, і тому подоцити слід розглядати як ключові мішені в еволюції розвитку сегментарного склерозу [86, 94, 131, 182, 187].

Після того, як T.P. Ashford, K.R. Porter у 1962 р. відкрили явище «самоз'їдання» у

клітинах, бельгійським вченим Christian de Duve у 1963 р був запропонований термін автофагія [324]. Y. Maezawa (2015) розглядає автофагію подоцитів як основну функціональну зміну клітин, оскільки це процес рециркуляції білка у високодиференційованих клітинах, який передбачає перенесення пошкоджених білків та органел в лізосоми для деградації і служить джерелом постійного оновлення органел та підтримання клітинного гомеостазу [197]. Дослідження N. Liu (2017) показало, що за нормальних обставин подоцити тривалий час підтримують високий рівень автофагії та цей захисний механізм, необхідний для підтримки гомеостазу подоцитів, пригнічується при ДХН і активність автофагії подоцитів знижується [191]. A. Tagawa (2016) вперше безпосередньо показав прогрес автофагії подоцитів при ДХН [281]. Гіперглікемія при ДХН інгібує експресію пов'язаних з автофагією білків Beclin-1, Atg12 та LC3-II, послаблює автофагію подоцитів та запобігає своєчасному видаленню пошкоджених білків та цитотоксинів, що утворюються внаслідок накопичення органел, що призводить до незворотності пошкодження подоцитів і дисфункції [94, 281]. C.L. Gil (2020) [131] та L. Zhang (2020) [324] встановили, що морфологічні зміни в подоцитах при ДХН включають гіпертрофію подоцитів, епітеліально-мезенхімальну трансдиференціацію подоцитів (EMT), відшарування подоцитів та апоптоз подоцитів. Мезангіоцити, розташовані між капілярними петлями клубочка, здатні продукувати компоненти ПМК: колаген 1-го, 3-го, 4-го типів, ламінін, фібронектин, протеоглікани - і утилізувати їх. Проліферація мезангіальних клітин - важлива ланка розвитку ДХН [192]. У склерозованих ниркових клубочках зростає продукція даними клітинами атипових інтерстиціальних колагенів 1-го і 3-го типів [188]. При цьому контакт мезангія з колагеном 1-го типу викликає продукцію ними TGF- β , який стимулює синтез клітинами білків ПМК, що сприяє ще більшому розвитку фіброзу. Крім того, внаслідок посиленого апоптозу подоцитів, зумовленого впливом TGF- β , формуються синехії між БМК і капсулою Боумена. Крім капілярів ниркових нефронів, при ЦД 2 у патогенез ДХН залучається і юктагломерулярний апарат нирки (ЮГА), який бере участь в регуляції функціонування кожного нефрона, підтримує рівень клубочкової фільтрації і потік ниркової крові, регулює гемодинаміку і водно-сольовий обмін всього організму [86]. Також ЮГА синтезує ренін – один з головних компонентів РААС. Ренін ініціює перетворення ангіотензиногену в ангіотензин I (AT I), і

під впливом АПФ – АТІ перетворюється в активний АТІІ, який реалізує свої ефекти, зв'язуючись з ангіотензиновими рецепторами двох типів: АТ1 і АТ2. В основному АТІІ з'єднується з АТ1- рецепторами, що призводить до спазму судин, проліферації і прозапального ефекту та до формування склеротичних процесів. АТІІ стимулює секрецію альдостерону наднирковими залозами за допомогою АТ1 рецепторів КНПМ. Різні компоненти РААС місцево виробляються в нирках, серці, мозку, стінці судин, жировій тканині і ПЗ. Виходячи з цього, РААС бере участь в ураженні органів-мішеней навіть при збереженій або зниженій активності реніну плазми. Тканинна РААС становить до 90%, де ЕК знаходяться на першому місці. АТІІ відповідає за внутрішньоклубочкову гемодинаміку, фільтрацію і діяльність ниркових каналців. При високій концентрації АТІІ стимулюється вироблення реніну в збірних трубочках нирок, що призводить до виділення АТІІ в інтерстицій і ниркові перитубулярні капіляри. При ЦД 2 підвищується активність АТІІ і реніну в 3,5 рази, а АРП знижується. Гіпоренінемія при ЦД 2 пояснюється високою активністю АТІІ, який за механізмом зворотного зв'язку блокує синтез реніну, однак цей «парадокс ЦД» досі досліджується [204]. При з'єднанні АТІІ з АТ1 рецепторами виносних артеріол відбувається вазоконстрикція даних судин, розвивається клубочкова гіпертензія, і при тривалому впливі на клубочки нирки відбувається їх склерозування. З'єднуючись з АТ1 рецепторами, АТ ІІ в інтерстиції і каналцях стимулює утворення прозапальних медіаторів, цитокінів, хемокінів, факторів росту, в комплексі викликаючи розвиток гломерулосклерозу, тубулоінтерстиціального фіброзу і ДХН. Гіперактивація РААС – важливий патогенетичний механізм розвитку ЕД при ЦД 2. Основна частина АПФ розташовується на ендотелії судин. При гіперактивації РААС АПФ прискорює деградацію брадикініну. Без належної стимуляції брадикінінових β 2-рецепторів знижується синтез NO і підвищується тонус КНПМ судин [204].

Певне місце в склерозуванні клубочків відведено мононуклеарним лейкоцитам (нейтрофілам і моноцитам), лімфоцитам та тромбоцитам, які є компонентами інфільтрату. Мононуклеарні лейкоцити залежно від локалізації в клубочках нирки синтезують широкий спектр цитокінів, що регулюють синтез компонентів ПМК. ІЛ-1 впливає на синтез мезангіоцитами тромбоцитарного фактора росту, фактора росту фібробластів, ІЛ-6. За морфологічними ознаками, ДХН характеризується гіпертрофією, збільшенням

кількості ПКМ, стоншенням БМ клубочків, що призводить до розвитку гломерулосклерозу з утворенням тілець Кіммельстїла-Уїлсона і тубулоінтерстиціального фіброзу, і як наслідок, клубочок нирки перестає функціонувати. Таким чином, ДХН у пацієнтів з ЦД 2 є наслідком негативного впливу метаболічних і гемодинамічних факторів [64, 287, 288].

Розвиток ДХН у хворих на ЦД 2 пов'язаний також зі змінами згортання крові, включаючи зміни в структурі згустку, у кінетиці утворення та лізису тромбів [69]. Факторами, що відповідають за ці зміни, є зміна концентрації та активності численних коагуляційних білків, що призводить до дефектного утворення тромбіну та зміни молекулярного складу згустків фібрину [228]. Ідентифіковані у систематичному огляді A.I.S. Sobczak (2019) зміни при ЦД 2 наступні: 1) підвищення вмісту в крові та/або активності прокоагулянтних білків: фактора фон Віллебранда (vWF), кініногену, калікреїну, розчинного тканинного фактора, факторів V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, протромбіну та фібриногену; 2) зниження рівня та/або активності антикоагуляційних білків: білка C, білка S, антитромбіну III, тромбомодуліну, інгібітора шляху тканинного фактора; 3) підвищення рівня та/або активності профібринолітичних білків: тканинного активатора плазміногену, однак його доступність зменшується через підвищену концентрацію інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1); 4) підвищення рівня та/або активності антифібринолітичних білків: PAI-1, α 2-антиплазміну, активованого тромбіном інгібітора фібринолізу, α 2-мароглобуліну [271]. Таким чином, зміни як концентрацій, так і активності коагуляційних білків мають важливі наслідки на утворення згустку фібрину, параметри лізису згустків та ультраструктуру згустку фібрину, що сприяє формуванню гіперкоагуляційного синдрому. Однак концентрація коагуляційних білків не єдиний фактор, який впливає на згортання. Концентрація антитромбінових кофакторів, гепарансульфатних глікозаміногліканів в поверхневому шарі ендотелію, які значною мірою відповідають за антикоагулянтні властивості ендотелію, знижується в артеріях осіб, хворих на ЦД 2 [228]. Зміни концентрацій білків в плазмі крові, а також рівня глюкози в плазмі крові призводять до збільшення в'язкості плазми крові при ЦД 2 [271]. Більшість, але не всі зміни концентрації коагулюючих білків у плазмі крові зумовлені неконтрольованою гікемією, і тому їх часто можна змінити шляхом контролю рівня

глюкози в крові: концентрація білка C та S та антитромбіну збільшується у хворих із ЦД 2 після поліпшення глікемічного контролю [69]. Крім того, хронічне запалення при ЦД 2 сприяє активації системи комплементу та калікреїн-кінінової системи, що активує фактор XII та підвищує концентрацію факторів I, VIII, тканинного фактора і протромбіну [234]. Підвищена концентрація PAI-1 призводить до збільшення тривалості лізису фібринового згустку у осіб з ЦД 2 [294]. Стійкість до лізису підвищує включення у фібринові згустки $\alpha 2$ -антиплазміну при ЦД 2 [306]. Згустки фібрину, що утворюються у осіб з ЦД 2, є більш стійкі до фібринолізу у порівнянні із ПЗО [294]. Тривалість ЦД також має вплив, оскільки тривалість ЦД 2 більше п'яти років пов'язана зі збільшенням вироблення тромбіну, зменшенням фібринолізу та протромботичним фенотипом навіть при хорошому глікемічному контролі [234]. Рівні PAI-1 та t-PA також зростають при тривалості ЦД 2 більше п'яти років, тоді як рівні фібриногену, плазміногену, розчинного тромбомодуліну та активованого тромбіном інгібітора фібринолізу залишаються незмінними [69, 226].

Багато ключових змін при ЦД 2, що впливають на систему згортання крові, стосуються тромбоцитів. A.I.S. Sobczak (2019) у систематичному огляді узагальнила шляхи активації тромбоцитів за умов норми та гіперактивації тромбоцитів при ЦД 2 [271]. За фізіологічних умов тромбоцити активуються у відповідь на екзогенні стимули: 1) тромбін (який зв'язується з G-білокспряженими рецепторами - PAR1, PAR3 і PAR4); 2) колаген (який зв'язується з рецептором GPVI- $\alpha II\beta I$); і 3) тромбоксан A₂, дія цих подразників може бути посилена шляхом P2Y₁₂, який запускає секрецію тромбоксану A₂ і АДФ із внутрішніх запасів [271]. Активація здійснюється через внутрішньоклітинний потік Ca²⁺ і призводить до змін рівня експресії поверхневих глікопротеїнів (включаючи інтегрини), які надалі можуть діяти як рецептори агоністів тромбоцитів та білків клітинної адгезії, що беруть участь в агрегації тромбоцитів, після чого P-селектин транслокується з мембран α -гранул у плазматичну мембрану, а комплекс GPIIb-IIIa зазнає конформаційних змін, що відкривають ділянку зв'язування фібриногену, потім тромбоцити виділяють вміст своїх гранул (Ca²⁺, Zn²⁺, фактори згортання та фактори росту), прилипають до субендотеліальної поверхні (GPIIb-IIIa зв'язується з фактором фон Віллебранда, GPIIb-IIIa зв'язується з фактором фон Віллебранда або фібриногеном, а фібрин та інші фактори згортання взаємодіють з поверхнею тромбоцитів),

агрегуються, утворюючи тромб [271]. Регулювання функції тромбоцитів відбувається під дією антиагрегантів простацикліну та NO, які обидва секретуються інтактними ендотелієм. Інсулін пригнічує реакцію тромбоцитів на подразники через шлях P2Y₁₂ та сенсibiliзує тромбоцити на антиагрегантну дію NO та простацикліну [271].

Результати гіперглікемії при ЦД 2 призводять до зменшення секреції NO та простацикліну ендотелієм та тромбоцитами, що сприяє дисбалансу в механізмі антиагрегації [306]; зниження чутливості тромбоцитів до інсуліну при ЦД 2 призводить до зниження гальмування шляху P2Y₁₂, що веде до зниження порогу реакції тромбоцитів на подразники та збільшення реактивності тромбоцитів [294]; глікування білків на поверхні тромбоцитів, що веде до зміни активності білків-рецепторів та передачі сигналів до них, зменшується плинність мембрани тромбоцитів, що веде до підвищення чутливості тромбоцитів до дії тромбіну та адгезії тромбоцитів [234]; підвищення АФК, що збільшує активацію тромбоцитів [306]; підвищення ОС, який призводить до збільшення внутрішньоклітинної сигналізації Ca²⁺ і, отже, до посилення активації та агрегації тромбоцитів [228]; зменшення вироблення антиоксидантів, таких як глутатіон, що пов'язано із збільшенням утворення тромбоксану A₂, і призводить до посилення активації тромбоцитів [271]; підвищення базального рівня Ca²⁺ у тромбоцитах та порушення гомеостазу Ca²⁺, який безпосередньо регулює активацію тромбоцитів, морфологію тромбоцитів та ініціювання коагуляції [234]; підвищення поверхневої експресії глікопротеїнів, таких як GPIb та GPIIb/IIIa та посилена активація GPIIb/IIIa, що призводить до збільшення зв'язування з фактором фон Віллебранда та фібрином(огеном), та до збільшення агрегації тромбоцитів [228]. Крім того, гіперактивація тромбоцитів у хворих на ЦД 2 означає, що вони споживаються швидше, отже оборот тромбоцитів прискорюється [294]. Це призводить до генерації нових тромбоцитів, які самі по собі є гіперактивними [271]. Встановлено, що при ЦД 2 вища кількість тромбоцитів [271] мають підвищену реактивність [228]. Таким чином, у осіб, які страждають на ЦД, тромбоцити є більш активними, що призводить до збільшення адгезії, активації та агрегації та збільшення виробництва мікрочастинок, похідних з тромбоцитів [294]. Похідні від тромбоцитів мікрочастинок (PDMP) - це невеликі циркулюючі фрагменти мембрани, що відриваються з поверхні тромбоцитів, які відіграють роль у нормальній гемостатичній

реакції на пошкодження судин [313]. Тромбоцити викидають PDMP під час активації, апоптозу. PDMP сприяють виробленню тромбіну та утворенню тромбу, генеруючи тканинні фактори [313]. Тому Y. Yamanaka (2019) розцінює PDMP, які спричиняють судинні ускладнення, як інструмент для оцінки тромботичних ділянок [313]. У сукупності ці зміни призводять до посиленого запуску утворення тромбу та збільшення вивільнення прокоагуляційних молекул тромбоцитами, такими як Ca^{2+} , Zn^{2+} , фібриногену, судинозвужувальних речовин та АФК, які посилюють коагуляцію та атеросклеротичний процес при ЦД 2 [234]. Високий рівень PDMP, пов'язаний з прогресуванням атеросклерозу та артеріальним тромбозом у осіб із ЦД 2 [256]. PDMP протромботичні та сприяють утворенню тромбіну [322].

Таким чином, сукупність метаболічних, запальних, судинних, гемостазіологічних розладів у хворих на ЦД 2 сприяють розвитку і прогресуванню як НАСГ, так і ДХН, однак важливим є пошук нових, не відомих раніше механізмів та розробка на їх підставі сучасних підходів до лікування одночасно усіх коморбінних станів [293].

1.3 Доказова база ефективності існуючих методів та принципи менеджменту пацієнтів з неалкогольним гепатитом на тлі ЦД типу 2 за умов діабетичної нефропатії: місце антиоксидантів, засобів ендотелійпротекторної дії, протекторних гепатотропних та нефротропних засобів метаболічної, протизапальної та антифіброзної дії

Сучасне лікування ЦД 2, як основи розвитку НАСГ та ДХН, зосереджено на зміні способу життя для контролю глікемії [47, 52, 61, 228]. Як показано рядом авторів, гіперглікемія є джерелом багатьох змін ліпідного обміну, оксидано-антиоксидантного гомеостазу, ЕД, гіперкоагуляції, а контроль глікемії усуває наслідки метаболічних розладів та значно зменшує клінічні симптоми, включаючи нормалізацію вмісту прокоагулянтів у плазмі крові, зменшення агрегації тромбоцитів, ЕД і рівнів мікрочастинок у плазмі [141, 271]. Якщо зміни способу життя та дієтичних рекомендацій недостатньо, необхідно призначити медикаментозне лікування [46, 48, 51, 61, 114, 141]. Застосування пероральних гіпоглікемізуючих засобів, таких, як тiazолідиндіони (ТЗД), бігуаніди, похідні сульфонілсечовини, інгібітори альфа-глюкозидази, інгібітори дипептидилпептидази 4

(ІДПП4), глітазони та меглітиніди, виявило низку плейотропних ефектів, що спрямовані на різні фармакологічні мішені, ймовірно, може контролювати прогресування НАСГ та ДХН. Метформін та гліпізид (похідна сульфонілсечовини) знижують рівень PAI-1 у плазмі [40, 114, 202, 234]. Зниження рівня глюкози в крові знижує ризик розвитку НАСГ при ЦД, але лише до певного рівня, оскільки гіпоглікемія також виявляється протромботичною [306]. Метформін має сприятливі ефекти, включаючи зниження маси тіла і рівня ВЖК в плазмі крові, посилення фібринолізу та зниження готовності до утворення згустків, запалення та ОС, ЕД та утворення атеросклеротичної бляшки [202]. Останнє включає інгібування перетворення моноцитів у макрофаги, зменшення інвазії артеріальної стінки запальними клітинами та зменшення поглинання ліпідів активованими макрофагами в межах бляшки [228, 317]. Мета-аналіз показав, що якщо метформін застосовується тимчасово, він суттєво не впливає на ризик ССЗ при ЦД 2 та НАСГ [84, 96, 124], однак мета-аналіз A.V. Zilov (2019) із спостереженням за пацієнтами протягом більш тривалого періоду (проспективне дослідження ЦД у Великобританії), показало сприятливі ефекти [335]. Похідні сульфонілсечовини та ІДПП4, не мають суттєвого впливу на ССЗ при ЦД 2 [124]. ІДПП4 інгібують агрегацію тромбоцитів, перешкоджаючи фосфорилуванню тирозину плазматичної мембрани тромбоцитарного каналу Ca^{2+} -АТРази, обмежуючи накопичення в клітині Ca^{2+} [96]. Вони також покращують секрецію NO у судинах, зменшуючи ЕД, а також зменшують запалення, ОС та утворення атеросклеротичної бляшок [84].

Агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП1) та ІДПП4 демонструють подібні результати у пацієнтів із НАЖХП та ЦД 2 [141]. Введення ліраглутиду компенсує ЦД 2, знижує активність запалення печінки, стадію ФП, ІМТ. За даними результатів впливу ліраглутиду (9 340 пацієнтів із ЦД 2) спостерігався нижчий рівень МаАУ та повільніше прогресування ДХН, ніж у групі, що отримували плацебо [317]. В іншому РКД (3297 пацієнтів з ЦД 2, які застосовували семаглутид), показники МА при ДХН були нижчими, ніж у групі плацебо. Азам та співавт. у 2017 р. довели, що налтрексон відіграє значну роль у зниженні пошкодження печінки, спричиненого стресом. Карбоксилестераза 2 запобігає СП шляхом модуляції ліполізу, LDN, ядерного фактора гепатоцитів 4 α [141].

До ліпотоксичних видів ВЖК, які накопичуються при НАЖХП, належать

16-карбоновий пальмітат, 18-карбоновий стеарат, діацилгліцерини, кераміди, лізофосфатидилхолін та вільний ХС [216]. Враховуючи ключову роль ВЖК у патогенезі НАСГ, стратегія зменшення доставки субстрату до печінки є однією з терапевтичних мішеней [332]. Цього можна досягти за рахунок збільшення окиснення ЖК (призначаючи агоністи PPAR α/δ , агоністи FGF, тіреоміметики); інгібування LDN інгібіторами ацетил-коензим А карбоксилази; збільшення десатурації ЖК інгібіторами стеароїл-КоА десатурази; усуненням IP агоністами PPAR γ та GLP-1 [227]. Один із класів цукорзнижуючих препаратів – тіазолідиндіонів має вплив щодо зниження ризику ССЗ, але і збільшує ризик СН [124]. Сімейство факторів транскрипції ядерних рецепторів PPAR складається з PPAR α , PPAR β/δ та PPAR γ . Агоніст PPAR γ розіглітазон може значно зменшити співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі у хворих на ЦД 2 через 3 місяці терапії. У дослідженнях Agarwal, група піоглітазону досягла зниження протеїнурії на 7,2%. На додаток до ТЗД – агоністів PPAR γ , для лікування НАСГ також досліджені подвійні або пан-агоністи для членів сім'ї PPAR. PPAR α експресується в печінці і регулює поглинання ЖК, β -окиснення, обмін ТГ, кетогенез, синтез жовчних кислот. PPAR- δ експресується в гепатоцитах, де бере участь у регуляції мітохондріального обміну та β -окисненні ЖК [141]. Також експресується у клітинах Купфера та ПСЗК, що свідчить про потенційну роль у запаленні та фіброзі. PPAR- γ переважно експресується в жировій тканині, де відіграє важливу роль у регуляції диференціації адипоцитів, адипогенезі та ліпідному обміні. Активація PPAR- γ призводить до збільшення секреції адипонектину, який посилює окиснення ВЖК. Окрім метаболічних ефектів, агоністи PPAR- γ також зменшують запалення та продукцію цитокінів у пацієнтів з МС [141]. Застосування піоглітазону (агоніст PPAR- γ) довело гістологічне покращення при НАСГ порівняно з плацебо. Агоністи PPAR- γ також мають захисну дію проти різних видів пошкоджень нирок, включаючи ДХН та недіабетичну ХХН. Однак цей засіб має кілька проблем із профілем безпеки, включаючи збільшення набряків, розвиток СН, раку та остеопорозу у жінок. Сароглітазар - подвійний агоніст PPAR α / γ , який схвалений в Індії для лікування дисліпідемії, у 5824 хворих на ЦД 2 за 58 тижнів ефективно покращував ліпідний спектр крові та глікемічні параметри без значних побічних ефектів. У мишей з НАСГ сароглітазар зменшував ступінь стеатозу, запалення та балонізації та запобігав ФП. Зареєстровано

зниження активності АлАТ, АсАТ, біомаркерів запалення та ФП. У цій моделі НАСГ зниження активності цитолізу внаслідок лікування сароглітазаром (3 мг/кг) було значно вищим, ніж піоглітазону (25 мг/кг) або фенофібрату (100 мг / кг). IVA337 - це пан-агоніст PPAR $\alpha/\delta/\gamma$, який показав перспективність як сенситайзер інсуліну та антифібротичний засіб у доклінічних моделях [141]. Елафібранор, подвійний агоніст PPAR α / δ , інгібує прогресування ДХН у мишей та НАСГ. Багатоцентрове дослідження, фаза 3, для оцінки ефективності та безпеки елафібранору (120 мг/добу) у пацієнтів з НАСГ із фіброзом 2/3 стадії (RESOLVE) після 72 тижнів лікування встановило, що 19% пацієнтів досягли усунення НАСГ без збільшення ФП порівняно з 15% пацієнтів групи плацебо. Лише у 25% пацієнтів з елафібранором спостерігалось зниження стадії ФП на одну стадію порівняно з 22% пацієнтів з плацебо [141].

Нещодавно було показано, що два нові класи препаратів, що знижують рівень глюкози, інгібітори глюкозо-натрієвого котранспортера-2 (SGLT2) та агоністи рецепторів ГПП1 мають сприятливий вплив на ризик ССЗ у осіб з ЦД 2 [96, 208, 225]. Агоністи рецепторів ГПП1 пригнічують агрегацію тромбоцитів і утворення тромбу внаслідок вироблення NO шляхом активації eNOS, зменшуючи ЕД [124], знижують дисліпідемію після їди [124]. Інгібітори SGLT2 знижують СН, модулюють синтез адипокінів та цитокінів, знижують АТ [96]. Інгібітори SGLT2 застосовуються з 2013 року для зниження рівня глюкози в крові у хворих на ЦД 2, знижуючи реабсорбцію глюкози у нирках, викликаючи її виділення із сечею і можуть зменшити ССЗ і смертність у пацієнтів з ЦД 2 [95, 208]. Інгібітори SGLT2: канагліфлозин, дапагліфлозин, ертугліфлозин, емпагліфлозин та іпрагліфлозин також застосовують у лікуванні НАСГ [242, 254, 270]. На моделях НАСГ та ГЦК канагліфлозин знижував ступінь стеатозу печінки, ФП та частоту пухлин. Іпрагліфлозин, також запобігав виникненню НАСП та ФП у моделі на тваринах. Канагліфлозин зменшує активність трансаміназ у хворих на ЦД [95, 208], проте гістологічний аналіз та показники стеатозу печінки не оцінювали. Інгібітори SGLT2 покращують функції нирок у пацієнтів з ЦД 2. Систематичний огляд і мета-аналіз DAPA-HF і EMPEROR-Reduced показали покращення вихідної оціночної рШКФ. У дослідженні Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) оцінювали пацієнтів із ХХН із ЦД 2 із застосуванням інгібітора

SGLT2 дапагліфлозину для блокади РААС як ренопротекторної терапії [214, 242, 254]. Показано, що інгібітори SGLT2 знижують масу тіла, АТ, вміст у крові сечової кислоти та гломерулярну гіперфільтрацію за рахунок посиленої екскреції глюкози та натрію з сечею, осмотичного діурезу та вдосконаленого механізму зворотного зв'язку каналців та клубочків [95, 214, 242, 254, 270]. У ході досліджень Деккерса продемонстровано, що за 6 тижнів дапагліфлозин знижував альбумінурію на 43,9%, а ШКФ – зросла на 5,1 (2,0–8,1) мл/хв/1,73 м² порівняно з плацебо. В іншому дослідженні (NCT02413398) у пацієнтів із ЦД 2 та ХХН 3А зростання рШКФ від вихідного рівня було більшим при застосуванні дапагліфлозину, ніж плацебо, на 24 тижні; однак рШКФ повернувся до вихідного рівня на 27 тижні. У дослідженні Черні (NCT01392560) виявили, що короточасне лікування емплагліфлозином послаблює гіперфільтрацію в нирках у пацієнтів з ЦД 1 та ДХН. У пацієнтів із ЦД 2 та високими ССР емплагліфлозин зменшує прогресування ДХН. Канагліфлозин в лікуванні ЦД 2 (CREDESCENCE) знижував ризик ХНН у порівнянні з групою плацебо. Порівняно з гліметіридом, канагліфлозин 100 або 300 мг/добу уповільнював прогресування ДХН протягом 2 років у пацієнтів з ЦД 2, оскільки справляє ренопротекторні ефекти незалежно від його гіпоглікемічного ефекту. На підставі цих досліджень інгібітори SGLT2 були схвалені для лікування хворих на ДХН з ШКФ > 45 мл/хв/1,73 м², і повинні бути включені як частина стандартної терапії для пацієнтів з ДХН [225, 242]. Препарати із доведеними кардіопротекторними та нефропротекторними властивостями — інгібітори SGLT2 не застосовуються при ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м², агоністи ГПП 1 – при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² [225]. Також слід звертати увагу на такі побічні ефекти даних засобів, як гіпоглікемія, схильність до загострення сечо-статевих інфекцій, а також гепатотоксичність препаратів – із зростанням активності амінотрансфераз, частоти остеопорозу, переломів кісток, ампутації кінцівок, ГНН та кетоацидозу [208].

Традиційна терапія ДХН включає ретельний глікемічний контроль, застосування блокаторів РААС, гіполіпідемічну терапію тощо [12, 16, 114, 155]. Інгібування РААС виявилось найбільш ефективною терапією для уповільнення прогресування ДХН. Однак 3 рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідження за участю 256–3326 пацієнтів з ЦД1 та нормаальбумінурією (RASS, EUCLID, I Пряме) встановили, що рання терапія у

пацієнтів з ЦД1 є неефективною у запобіганні розвитку МА. Комбінована терапія з ІАПФ або БРАП не запобігає прогресуванню ХХН та смерті, а також збільшує частоту побічних явищ, таких, як гіперкаліємія та гіпотензія, як показало дослідження ДХН при ЦД (VA NEPHRON-D) [12]. Даний факт вимагає розробки додаткових інноваційних методів лікування на підставі кращого розуміння патогенезу ДХН.

Інгібітори ДПП4 лінагліптин та саксагліптин можуть зменшити ступінь альбумінурії, але докази менш чіткі, ніж при застосуванні аналогів ГПП-1. Авосентан, антагоніст рецептора А ET-1, зменшує екскрецію альбуміну з сечею, але підвищує частоту ССЗ через перевантаження рідиною. Опубліковані дані свідчать про ефективність і безпеку застосовуваних сьогодні ДПП4 в осіб із зниженою ШКФ. Особлива увага приділена вілдагліптину, що завдяки сприятливому профілю безпеки успішно застосовується в пацієнтів із ЦД 2 літнього віку та ХНН, тяжкою кардіоваскулярною патологією, на всіх стадіях ХХН, у пацієнтів із високим ризиком розвитку гіпоглікемій [12].

У кількох дослідженнях вивчали ефективність урсодезоксихолевої кислоти (УДХ), яка володіє антихолеститичним, антифіброзним, гепатопротекторним ефектами, на перебіг НАСГ упродовж 2 років з різним дозуванням. Відмічали покращення маркерів цитолізу, але гістологічного покращення зареєстровано не було [22, 59, 183].

Farnesoid X-рецептор (FXR) відомий як ядерний рецептор жовчних кислот та їх похідних, що експресується в кишечнику та печінці. Активація рецептора пригнічує експресію ферментів, що беруть участь у синтезі ХС та жовчних кислот. Активація FXR стимулює синтез FGF19, атипового гормонального регулятора метаболізму та гомеостазу жовчних кислот, що пов'язано з позитивним впливом на перебіг НАСГ [59]. Агоністи FXR знижують ступінь СП, зменшують запалення та попереджають фіброз. Обетихолева кислота (ОХК) - це напівсинтетичний аналог хенодезоксихолевої кислоти, який є агоністом FXR [59]. Клінічні випробування показали переконливі ефекти щодо впливу ОХК на запалення печінки та фіброз у пацієнтів з НАСГ, і ця сполука отримала схвалення Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США для лікування первинного біліарного холангіту. ОХК пригнічує апоптоз гепатоцитів та ФП, лише незначно впливаючи на масу тіла та СП на моделі НАСГ. Дослідження

REGENERATE при НАСГ показали, що ОХК в дозі 25 мг/добу протягом 72 тижнів значно знижувала ФП (≥ 1 стадії) порівняно з плацебо. Дослідження REVERSE впливу ОХК на перебіг НАСГ (540 хворих), кінцевою точкою якого був відсоток пацієнтів із поліпшенням ФП (більше однієї стадії) після одного року лікування показало, що ОХК сприяє зниженню дисліпідемії, протеїнурії та ФП, зменшує ступінь ІР, нормалізує активність печінкових трансаміназ, має антифібротичну дію, що дозволяє застосовувати її у хворих на НАЖХП та ЦД 2 [59]. В ІІв фазі дослідження FLINT протягом 72 тижнів прийому ОХК у хворих на НАСГ встановлено зменшення активності процесу і ступеня ФП. Клінічні дослідження ОХК для ДХН/ХХН ще не проводились [183]. Однак, є занепокоєння щодо низки побічних ефектів – підвищення концентрації ХС ЛПНЩ у плазмі крові, свербіж та потенційні проблеми з дозуванням ОХК. Також має місце висока вартість курсу лікування ОХК, яка в Україні наразі не зареєстрована.

Ліпідознижуючі препарати, такі як статини, застосовуються для зниження рівня загального ХС та ХС ЛПНЩ, ВЖК [61,124]. Лікування пацієнтів із ЦД статинами, крім зниження проатерогенних фракцій ліпопротеїнів, зменшує рівень циркулюючих мікрочастинок за рахунок зменшення утворення тромбіну та експресії тканинного фактора, GРІІа та Р-селектину на PDMP [256]. Вони також підвищують антикоагулянтну активність білків С та S, знижують рівні прокоагуляційних білків – протромбіну, факторів V, VII, VIII, IX, X, PAI-1, зменшують експресію тканинного фактора ендотеліоцитами [69]. Однак, статини як підвищують [69], так і знижують [156] рівні антитромбіну, знижують тромбіновий потенціал та ризик тромбозу при ЦД 2, зменшують активність запалення та ЕД [124]. Комбіноване застосування статинів, із іншими гіполіпідемічними засобами, такими як езетиміб або інгібітори пропротеїн конвертази субтілізін/кексин типу 9 (PCSK9), виявляли сприятливий вплив на ліпідний спектр крові і ризик ССЗ [156]. Водночас, статини мають гепатотоксичні властивості зі зростанням при безперервному вживанні маркерів цитолізу гепатоцитів у сироватці крові [59, 150], а також при призначенні у високих дозах (більше 40 мг/добу) статини мають діабетогенний ефект, що в даному разі є вкрай несприятливим фактором із ймовірністю декомпенсації наявного ЦД 2 та прогресування його ускладнень [150]. Крім того, розроблені препарати, призначені для підвищення рівня ХС ЛПВЩ, такі як фітостатин, ніацин, фенофібрат та

інгібітори СЕТР [59, 61]. Важливо, однак, підкреслити, що ці препарати не можуть додатково зменшити СС ризик при введенні особам, які вже приймають статини [61, 156]. Тим не менше, фенофібрат також впливають на систему згортання, включаючи зниження рівня фібриногену, тканинного фактора, фактора VII та PAI-1 [124]. Фібрати теж є гепатотоксичними і при їх призначенні необхідний ретельний контроль за маркерами функціонального стану печінки [59].

Оксидативний стрес вважається ключовим механізмом гепатоцелюлярного пошкодження та прогресування НАСГ та ХХН при ЦД 2 [163]. Фактор транскрипції Nrf2 (ядерний еритроїд-2-пов'язаний фактор 2) відіграє центральну роль у стимулюванні експресії різних асоційованих з антиоксидантами генів у клітинному захисті від ОС. Серед антиоксидантних середників відомий Олтіпраз, 5- (2-піразиніл) -4-метил-1,2-дитиол-3-тіон, який є синтетичним дитіолетіоном, і націлений на Nrf2, що відіграє ключову роль у клітинному захисті від ОС, сприяючи транскрипції різних генів АОЗ. Дослідження показало, що 24-тижневе лікування олтипразом знижувало вміст жиру в печінці мишей при НАЖХП, ступінь ниркового фіброзу на моделі обструкції сечоводу у щурів. Однак, дослідження у людей на ДХН або ХХН не проводили [59]. Бардоксолонувий метил - це напівсинтетичний тритерпеноїд, який є одним з індукторів Nrf2. Метил бардоксолону асоціювався із покращенням показника ШКФ у пацієнтів із ХХН та ЦД 2 через 24 тижні (BEAM). Вищий рівень СС подій з метилом бардоксолону, ніж із плацебо, призвів до припинення випробування (BEACON). Однак, дослідження в Японії (124 пацієнти з ХХН (стадії G3,G4) та ЦД 2) продемонструвало підвищення ШКФ порівняно плацебо [82].

Низка повідомлень вказують на те, що терапія вітаміном Е знижує рівень АлАТ в сироватці крові у пацієнтів з НАСГ, а також ступінь СП. Вітамін Е в дозі 800 МО/добу покращує гістологічну картину печінки у пацієнтів з підтвердженим біопсією НАСГ. Вітамін Е володіє антиоксидантними властивостями [34, 59]. Все ж не рекомендується використовувати препарат у хворих з ЦД із НАЖХП [59, 163].

Проведені РКД ефективності омега-3 поліненасичених жирних кислот, вказують на те, що вони володіють антиоксидантним, гіполіпідемічним ефектом, зменшують СП, але не впливають на гістологічну картину НАСГ [34, 59, 61].

Серед АО середників відомий флавоноїд кверцетин, який є агліконом рослинних

флавоноїдних глікозидів, рутину. Фармакологічні властивості кверцетину зумовлені вираженою антиоксидантною активністю. Кверцетин гальмує інтенсивність процесів ПОЛ та ОМБ мембран, стимулює активність каталази і СОД у клітинах [5, 25, 43, 66, 71, 147, 309, 331]. Кверцетин відновлює здатність ендотелію синтезувати NO, що пояснює його ендотеліопротекторну дію [25, 43, 75, 106, 112, 207, 274] при ішемічному і реперфузійному ураженнях серця [43]. Механізм дії кверцетину також пов'язаний зі зниженням концентрації кальцію у тромбоцитах, гальмуванням їх агрегації та тромбогенезу шляхом зниження синтезу тромбоксану В2 [314]. Кверцетин відновлює регіональний кровообіг і мікроциркуляцію, збільшуючи реактивність мікросудин без особливих змін тонуусу макросудин, м'яко знижує рівень АТ [67, 68, 106, 112, 149]. Завдяки капіляростабілізуючим властивостям, препарат знижує проникність капілярів [149].

Препарат справляє потужну протизапальну дію, гальмуючи 5-ліпоксигеназу, циклооксигеназу, гіалуронідазу, низку протеїназ, кальцій-залежну АТФ-азу, синтез лейкотрієнів LTC₄ і LTB₄, має імуномодулюючі властивості, гальмує продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-8, таким чином впливає на зменшення зони некрозу та посилення репаративних процесів [71, 75, 97, 213, 258]. Існує низка повідомлень про гіполіпідемічні, жовчогінні, антихолестатичні, гепатопротекторні властивості Кверцетину, встановлені в експерименті при ожирінні та у хворих на НАСГ [25, 75, 213, 238, 244, 298, 325, 334]. Додавання кверцетину до комплексної терапії НАЖХП знижувало ІР та показник активності НАСГ, зменшуючи накопичення ліпідів у клітинах через його здатність модулювати експресію генів ліпідного метаболізму, цитохром Р450 2E1 (CYP2E1)-залежне ПОЛ та пов'язану з цим ліпотоксичність [71, 147, 237, 311, 314]. Кверцетин регулює активність ліпопротеїнліпази, фосфоліпаз, фосфогеназ, які беруть участь у деградації фосфоліпідів, проатерогенних ліпопротеїнів, має власну гіполіпідемічну дію [43, 122, 149, 152, 314]. Низка проведених рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) дали неоднозначні, суперечливі результати щодо впливу кверцетину на рівень ліпідів у плазмі крові [82, 137, 145, 253, 280]. Метааналіз 5-ти РКД із бази MEDLINE охопив 442 особи (221 отримували кверцетин та 221 – контрольна група) [253]. Дослідження А. Sahebkar (2017) впливу кверцетину на показники ліпідограми виявило лише значне зниження вмісту в крові ТГ у дозі вище 50 мг/добу [253, 274]. Метою

систематичного огляду Н. Huang (2020) було узагальнення доказів впливу кверцетину на ліпідний профіль плазми крові, АТ та рівень глюкози у людей шляхом проведення метааналізу РКД [145]. Результати показали, що кверцетин значно знизив рівні систолічного і діастолічного АТ, сприяв зниженню рівня ХС, ТГ, якщо учасники споживали кверцетин більше 8 тижнів [145, 314].

Мета мета-аналізу W. Guo (2019) полягала у визначенні діапазону доз введення кверцетину на рівні ліпідів у плазмі крові у людей із надмірною вагою та ожирінням [137]. W. Guo (2019) дійшов висновку, що прийом кверцетину істотно не впливає на рівень ліпідів у плазмі крові у людей із надмірною вагою та ожирінням, однак кверцетин значно знижує рівень ХС ЛПНЩ при дозах ≥ 250 мг/добу та загальній дозі ≥ 14000 мг [137].

Систематичний огляд та мета-аналіз R. Tabrizi (2020) РКД був проведений для визначення ефекту введення кверцетину на ліпідні профілі та маркери запалення серед пацієнтів із МС [280]. Об'єднані результати показали, що споживання кверцетину значно знижує рівень загального ХС, ХС ЛПНЩ та СРБ, проте не впливає на ТГ, ХС ЛПВЩ, IL-6 та TNF- α серед пацієнтів із МС [122, 152, 280]. Оскільки ліпідний профіль тісно пов'язаний із метаболічними симптомами у осіб із НАЖХП, а лікування кверцетином може зменшити фактори ризику, це вимагає подальших досліджень.

Даний препарат активно використовується у складі комплексного лікування хронічного гломерулонефриту; ІХС, стенокардії напруження II-III функціонального класу [43, 106, 314, 315]. Доведена ефективність кверцетину щодо підвищення ШКФ, зменшення протеїнурії, гіперкреатиніємії [66, 67, 68, 295]. Водночас, комплексний вплив кверцетину на функціональний стан печінки та нирок, маркери їх пошкодження, ланки патогенезу НАСГ та ДХН на тлі ЦД 2 досі вивчалися на обмежених контингентах або лише в експерименті.

Відомо, що хворі на ЦД менш чутливі до антитромбоцитарних препаратів [156], але тим не менше проводять подвійне лікування аспірином та інгібітором P2Y₁₂ клопідогрелем [228, 271]. Водночас, ацетилсаліцилова кислота (АСК) при захворюваннях печінки будь-якого генезу у період респіраторних інфекцій (грип, коронавірус тощо) може сприяти розвитку синдрому Рея – гострої печінково-клітинної недостатності з проявами гострої печінкової енцефалопатії із ймовірністю летального наслідку до 30% [59]. Тому з

метою антиагрегаційного ефекту призначення АСК пацієнтам з НАСГ та ДХН не рекомендоване.

Оскільки мікробіота ТК відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу, пробіотики відіграють пряму або непряму роль у лікуванні ожиріння, синдрому IP, ЦД 2 та НАЖХП [50-53]. Оцінюються дві основні стратегії протидії шкідливим ефектам ДТК: модуляція складу мікробіоти ТК, прямий антагонізм щодо мікробних прозапальних медіаторів. У дослідженні 104 пацієнтів з НАЖХП впродовж року прийом комбінованої синбіотичної терапії (пробіотик та пребіотик) змінив мікробіом ТК, але не зменшив вміст жиру в печінці та маркери ФП (INSYTE). Мета-аналіз, що оцінював 28 клінічних випробувань, показав, що пробіотики перевершують плацебо в лікуванні НАЖХП, а також сприяють зменшенню вмісту азоту сечовини в крові у пацієнтів із ХХН 3 та 4 стадії. Дослідження впливу синбіотиків на функцію нирок при ХХН показав, що вони знижують стадію ХНН (СИНЕРГІЯ). Суміш пробіотиків показала перспективність лікування НАЖХП і може знизити СП завдяки впливу на рівень лептину, резистину, запальних біомаркерів [50].

Низка фармакологічних впливів може бути спрямована для досягнення протизапальних, антифіброзних та антиапоптотичних ефектів. Препарат групи інгібіторів рецептора хемокіну CC-Motif-2/5 (CCR2, CCR5) ценікривірок гальмує вербування макрофагів у печінку [59]. Доведено, що цільове надходження макрофагів через CCR2 у жирову тканину відіграє певну роль у розвитку IP та ЦД 2. Введення антагоніста CCR2 помірно знизило глікемію порівняно з плацебо. Антагоніст CCR5 погіршує міграцію, активацію та проліферацію ПСЗК [59]. На моделях НАСГ ценікривірок демонстрував антифібротичні ефекти зі значним зменшенням відкладення колагену та експресії білка колагену 1 та мРНК у печінці та нирках. Згідно з результатами дослідження (CENTAUR), стадія ФП значно знизилась при НАСГ після одного року лікування ценіцівіроком (на 20%) порівняно з плацебо (10%). Було показано, що низькомолекулярний антагоніст CCR2 CCX140-B зменшує альбумінурію та уповільнює зниження ШКФ при ДХН [59].

Перелік лікувальних засобів, які володіють доведеною антифіброзною дією при НАСГ досить обмежений. Застосування при НАСГ препаратів глюкокортикоїдного (ГК) ряду не виправдане і навіть протипоказане, оскільки ГК переводять усі види обміну на рейки вуглеводного, стимулюють гіперглікемію та гіперліпідемію, СП [59].

Є повідомлення про ефективне застосування препарату гепатопротекторної, протизапальної дії – гепаризину, який містить гліцеризинову кислоту, і справляє м'яку антифіброзну дію при НАСГ [60], а також антралю у комбінації з фітостатином [61] за умов НАСГ із ХОЗЛ.

Застосування ІАПФ та БРА при ХХН традиційно впроваджено в практику лікування ДХН на тлі ЦД із протеїнуриєю і в даний час є рекомендацією першого рівня Ініціативи щодо якості результатів захворювання нирок (KDOQI). БРА є потенційними терапевтичними засобами для НАЖХП через їх протизапальну або антифібротичну дію [34]. Телмісартан з активністю, що регулює PPAR, порівнювали із застосуванням валсартану щодо впливу на стан печінки (FANTASY) і виявили, що він зменшує запалення, активність НАСГ, МА [59]. Однак доказів недостатньо для підтвердження ефективності БРА у лікуванні ФП у хворих на НАЖХП.

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (МРА) чинять антифібротичну та протизапальну дію на нирки, серце та судини [59]. Через значні побічні ефекти, пов'язані з першим (спіронолактон) та другим (еплеренон) поколінням МРА, нові МРА, такі як парапаренон (MT-3995), есаксеренон та фінеренон, мають відносно низький ризик гіперкаліємії. У дослідженні переносимості МРА-СН (ARTS-HF) фінеренон зменшував МА у пацієнтів із ХХН та СН і мав нижчий ризик гіперкаліємії, ніж спіронолактон. У дослідженні ARTS-DN у пацієнтів з ЦД 2, МаАУ та ШКФ <60 мл/хв /1,73 м² фінеренон знижував альбумінурію залежно від дози. Завершено дослідження апареренону у 48 японських пацієнтів із НАСГ. Вірогідно знизилась активність АЛАТ [59]. Пентоксифілін – антиагрегаційний та антифібротичний засіб, зменшує МА та прогресування ХХН 3–4 стадії у пацієнтів із ЦД 2, що перевищує вплив ІАПФ [59].

У доступній літературі існує низка повідомлень про застосування препарату Біциклол з протизапальною, антифібротичною метою при захворюваннях печінки різного генезу, перш за все, вірусного, токсичного гепатиту та ЦП [150,224,265, 302]. Біциклол – це оригінальний, синтетичний препарат [329]. Біциклол здатний усувати цитолітичний синдром при вірусних гепатитах В, С, НАЖХП та алкогольних, токсичних гепатитах, відновлювати порушення структури печінкової тканини різного ступеня тяжкості [185,312,329]. Біциклол пригнічує продукцію нейтрофілами, клітинами Купфера та

макрофагами ФНПа, а також виводить з клітин та нейтралізує АФК та нітрогену [312]. Біциклол пригнічує ОС, відновлює структуру ядра та ДНК, функціональний стан мітохондрій гепатоцитів, попереджує апоптоз та некроз гепатоцитів, сприяє відновленню функціонального стану гепатоцитів, гальмує процеси ФП [150, 185, 224, 265, 302]. Водночас, розгорнутих даних про застосування Біциклолу при НАСГ із фіброзом 1-3 стадій на тлі ЦД 2 з ДХН у літературі немає.

Резюме. Відповідно до огляду літератури, НАСГ та ЦД 2, є поширеними захворюваннями в усьому світі та характеризуються зниженням якості життя, значним рівнем інвалідизації, смертності працездатного населення у зв'язку з пізнім виявленням, неадекватним менеджментом, розвитком ускладнень. Незважаючи на обмежені висновки, зібрані з літератури про супутні захворювання на НАСГ, даних про прогресування ЦД 2 та ДХН було безліч. Результати чітко показали, що НАСГ із розвиненим ФП значно підвищує ймовірність подальшого прогресування: у кожного п'ятого пацієнта розвивається ЦП та/або ГЦК. Хоча легкий фіброз (F1/F2) часто проявляється неспецифічними симптомами та легким перебігом хвороби, ФП (F3/F4) знижує виживаність та збільшує смертність від захворювань печінки, приблизно в сім разів збільшуючи рівень смертності при НАСГ у порівнянні з НАСП. Тому НАСГ із прогресуючим ФП є чіткою мішенню для лікування, спрямованого на зменшення ступеня НАСП та його ускладнень. Це зумовлює необхідність розробки методів профілактики та своєчасного лікування.

Прогресування НАСГ при ЦД 2 ускладнюється наявністю ДХН, яка обтяжує перебіг НАСГ, сприяє його прогресуванню. В основі патогенезу взаємообтяження НАСГ при ЦД 2 лежать зміни на рівні низки систем, включаючи ендокринну (ІР), сечовидільну (ДХН), судинну (ЕД). У даний час розроблені методи подолання ІР, корекції ДХН та дисфункції ендотелію. Разом з тим існуючі на сьогодні методи лікування НАСГ та ДХН є недостатньо ефективними, деякі із них мають безліч побічних ефектів, викликають короточасний терапевтичний ефект, або недоступні внаслідок високої вартості, що робить актуальною проблему пошуку методів його лікування.

Огляд даних літератури свідчить про можливість застосування препаратів біциклолу та кверцетину для патогенетичного лікування НАСГ, які є ефективними та безпечними при діабетичній хворобі нирок. Однак є лише поодинокі дослідження застосування

препаратів біциклолу та кверцетину при НАСТ, велика частина з яких проведена на невеликому клінічному матеріалі без оцінки впливу препаратів на патогенетично значущі параметри. Вивчення цих питань і є метою даного дослідження.

Матеріали даного розділу висвітлені у наступних друкованих працях: 1, 2, 13, 17, 18, 56, 57, 58, 59, 63, 157, 159, 160, 161, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 173.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

В основі дисертаційного дослідження лежать матеріали клінічного спостереження за 160 хворими, які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному та гастроентерологічному відділеннях ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», а також пацієнти, що обстежувались та отримували лікування амбулаторно.

Дослідження проводили упродовж 2019-2023 рр. з включенням пацієнтів із верифікованими діагнозами НАСГ, ЦД 2, ускладнений ДХН за ізольованого перебігу та за їх коморбідності, а також хворі на НАСГ на тлі ожиріння. Пацієнти були обстежені в активну фазу захворювання на НАСГ до початку лікування, на 30 день та 90 день лікування.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Належної клінічної практики – ICH GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013), 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); Наказом МОЗ України №690 від 23.09.2009 [31, 103, 224].

Проведено відкрите проспективне когортне дослідження, відповідно до рекомендацій Належної клінічної практики, яке складалося з 2 етапів. I етап – скринінговий (участь пацієнтів в дослідженні відповідно до критеріїв включення та виключення), розподіл на групи, обстеження за напрямками дослідження, отримання результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження. II етап – терапевтичний (період отримання пацієнтами лікування протягом 90 днів) з повторним проведенням необхідних діагностичних процедур на 30 та 90 день (рис. 2.1).

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

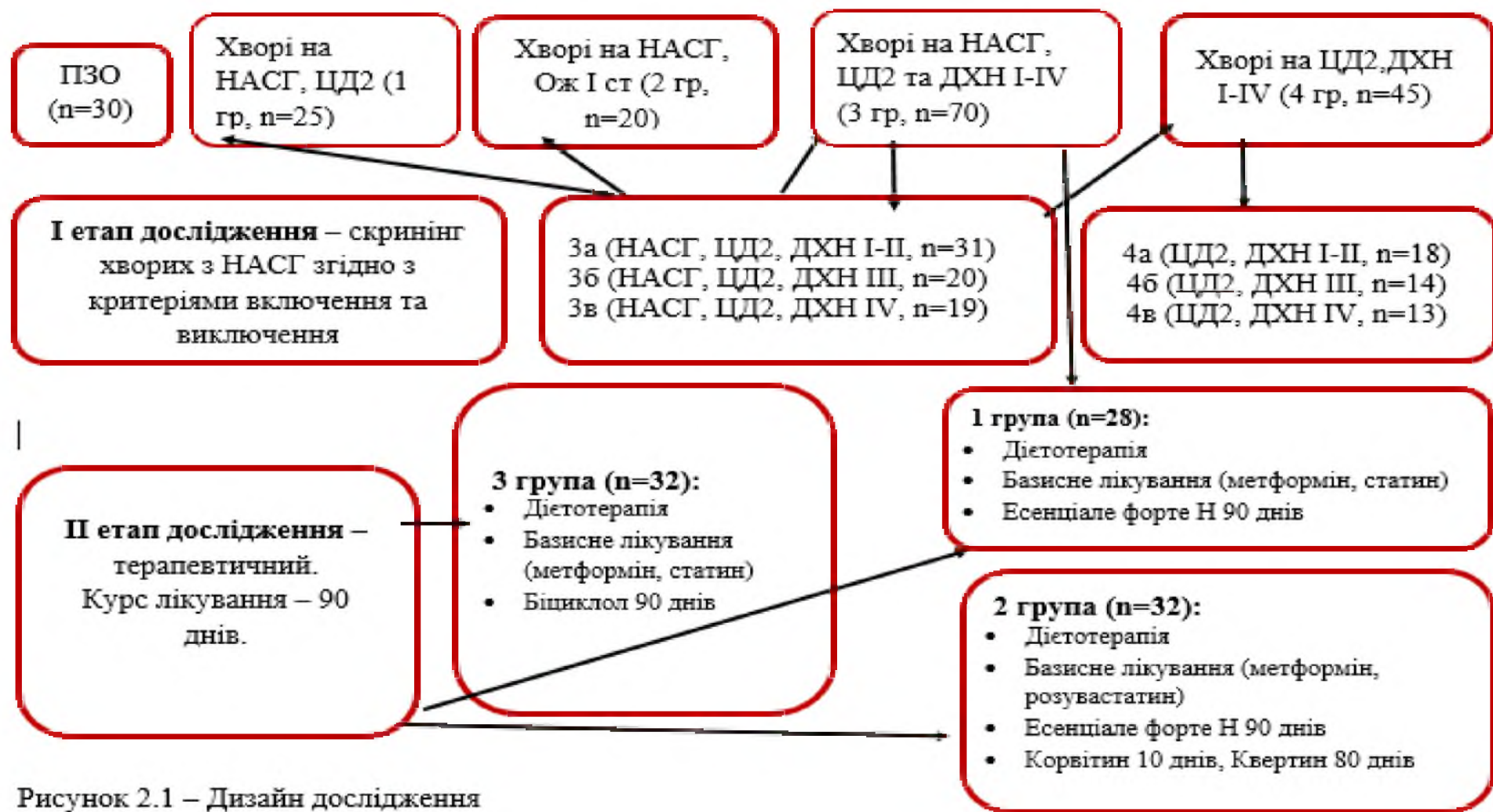


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

університету.

До критеріїв включення відносили пацієнтів з НАСГ із ЦД типу 2, у тому числі за умов ускладнення діабетичною хворобою нирок I-IV стадії, або ожирінням I ступеня, верифікованих за допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, інформовану письмову згоду пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення. У дослідження не включали хворих за наявності алкоголізму, хронічних вірусних гепатиту В, С, цирозу печінки, автоімунних, медикаментіндукованих гепатитів, первинного біліарного та склерозуючого холангітів, гемохроматозу, хвороби Вільсона-Коновалова, дефіциту α 1-інгібітора протеїназ, жовчнокам'яної хвороби, каменевого холециститу, некаменевого холециститу у фазі загострення, органічних захворювань стравоходу та гастро-дуоденальної ділянки, захворювань бронхо-легеневого апарату, хронічної хвороби нирок іншої етіології (інфекційна, запальна, аутоімунна, токсична тощо), тяжкої кардіологічної патології (ІХС. Гострий інфаркт міокарда, стабільна стенокардія напруження II-IV ФК, нестабільна стенокардія, кардіоміопатії, СН ІА-ІІІ ст.), ЦД типу 1, гіпотиреозу, ревматологічної (ревматична лихоманка, системні захворювання сполучної тканини) та онкологічної патології; інших декомпенсованих захворювань або станів, здатних вплинути на результати дослідження, гострого порушення мозкового кровообігу, психопатології, наркоманії, токсикоманії, жінок у період вагітності та лактації, відсутність згоди хворих на участь у дослідженні.

2.2 Клінічна характеристика обстежених осіб

Верифікацію діагнозу соматичної патології здійснювали відповідно до МКХ-10 та 11. Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. [34], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, автоімунного, спадкового, чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестагичного, мезенхімально-запального синдромів, а також результатів ультрасонографії (УСГ) печінки із зсувнохвильовою еластографією.

Діагноз ЦД встановлювався відповідно до наказу МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118 з урахуванням сучасних положень «Клінічної настанови, заснованої на доказах

«Цукровий діабет» (2022) [29, 33]. Диференційна діагностика ЦД 1 типу здійснювали за рекомендаціями «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу у дорослих» (2023) [29, 36].

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» [30], Клінічної настанови СМАJ Canada Obesity in adults: a clinical practice guideline (2021), рекомендацій Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO), з урахуванням положень «Клінічної настанови, заснованої на доказах «Ожиріння у дорослих» (2023) [28], затвердженої Наказом МОЗ України № 427 від 3 березня 2023 року «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дорослих» [32].

Діагностику та лікування ХХН здійснювали за Наказом МОЗ України №89 від 11.02.2016 (Класифікація стадій і ступенів ХНН у дорослих), рекомендаціями клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012) з урахуванням Оновленої класифікації хвороб сечової системи ДУ «Інститут нефрології НАМН України», затвердженої V з'їздом нефрологів України (м. Вінниця, 2017) [14, 35]. Діагностику та класифікацію ДХН за стадіями проводили згідно з Joint Committee on Diabetic Nephropathy (A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014) [140], а також «Клінічної настанови, заснованої на доказах «Цукровий діабет» (2022) [29].

У дослідженні взяли участь 160 пацієнтів. Зокрема, 25 хворих на НАСГ із ЦД типу 2 (1 група), 20 хворих на НАСГ і ожиріння I ступеня (2 група). 70 хворих на НАСГ та ДХН I-IV стадії (3 група), серед яких 31 випадок ДХН I-II стадії (44,3%) (3а група), 20 осіб із ДХН III стадії (28,6%) (3б група), 19 осіб із ДХН IV стадії (27,1%) (3в група). Групи порівняння склали 45 хворих на ЦД типу 2 з ДХН I-IV стадії без НАСГ (4 група), серед яких 18 із ДХН I-II стадії (40,0%) (4а група), 14 осіб із ДХН III стадії (31,1%) (4б група), 13 осіб із ДХН IV стадії (28,9%) (4в група), а також 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі (5 група). Коморбідним захворюванням у 82,6% хворих на НАСГ був ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, у 17,4% пацієнтів з НАСГ коморбідним захворюванням було ожиріння I ступеня. 21,7% хворих на ЦД 2 не мали коморбідної ДХН, а 60,9% мали ДХН. Для визначення залежності перебігу НАСГ від наявності та стадії

ДХН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, активністю НАСГ. Детальні дані про розподіл хворих залежно від нозологічної форми та коморбідних станів наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл обстежених хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від варіантів коморбідності (n, %)

Групи обстежених	Кількість обстежених хворих		Варіанти коморбідності											
			Ожиріння I ст.		ЦД 2		ЦД 2, ДХН I-IV стадії		ДХН I-II стадії		ДХН III стадії		ДХН IV стадії	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
НАСГ	115	71,9	20	17,4	25	21,7	70	60,9	31	44,3	20	28,6	19	27,1
ЦД 2	45	28,1	24	53,3					18	40,0	14	31,1	13	28,9

Пацієнти були віком від 33 до 69 років. Середній вік пацієнтів склав $(61,7 \pm 4,54)$ років. Групи порівняння були розподілені за віком та статтю (табл. 2.2). З наведених даних видно, що із загальної кількості осіб, хворих на НАСГ на тлі ожиріння, переважали жінки у 1,5 рази ($p < 0,05$), хворих на НАСГ із ЦД 2 жінки переважали у 1,3 рази ($p < 0,05$), а за коморбідності НАСГ із ЦД 2 та ДХН – жінки переважали в 1,6 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 2.2 – Розподіл обстежених хворих за статтю та нозологічними формами (n, %)

Групи обстежених	Жіноча стать		Чоловіча стать	
	n	%	n	%
Хворі на НАСГ та ожиріння	12	60,0	8	40,0
Хворі на НАСГ, ЦД 2	14	56,0	11	44,0
Хворі на НАСГ, ЦД 2, ДХН	43	61,4	27	38,6
Хворі на ЦД 2, ДХН	24	53,3	21	46,7
Всього	93	58,1	67	41,9
ПЗО	17	56,7	13	43,3

Водночас, серед хворих на ЦД 2 із ДХН без НАСГ – співвідношення жінок до чоловіків склало 1,2:1 ($p < 0,05$). Наявність ожиріння та ЦД 2 у осіб жіночої статі призводить до формування НАСГ частіше, ніж у чоловіків, що зумовлено певними гормонально-метаболічними передумовами. Для адекватного порівняння ми обрали групу ПЗО із репрезентативним співвідношенням жінок до чоловіків (1,3:1) (див. табл. 2.2).

Тривалість захворювання на НАСГ становила від 4 до 18 років (табл. 2.3). За тривалістю НАСГ від 1 до 5 років переважали хворі на НАСГ із ЦД 2 та ДХН (21,4%),

хворі на НАСГ із ожирінням та НАСГ із ЦД 2 склали відповідно 10,0% та 16,0%. Цей факт свідчить про те, що ДХН на тлі ЦД 2 сприяє ранньому розвитку НАСГ. Тривалість захворювання на НАСГ від 6 до 10 років переважала у хворих на НАСГ із ЦД 2 (48,0%) та у хворих на НАСГ із ожирінням – 40,0%. Тривалість понад 11 років переважала у хворих на коморбідну патологію НАСГ та ожиріння (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Розподіл обстежених хворих за тривалістю неалкогольного стеатогепатиту

Групи обстежених хворих	Тривалість захворювання, роки							
	1 – 5		6 – 10		Понад 11		Разом	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Хворі на НАСГ та ожиріння	2	10,0	8	40,0	10	50,0	20	100,0
Хворі на НАСГ, ЦД 2	4	16,0	12	48,0	9	36,0	25	100,0
Хворі на НАСГ, ЦД 2, ДХН	15	21,4	25	35,7	30	42,9	70	100,0

Сукупність метаболічних чинників при ожирінні створила передумови для формування НАСГ, на тлі якого прогресував метаболічний синдром.

Аналіз отриманих даних щодо розподілу хворих на НАСГ за стадіями фіброзу печінки залежно від коморбідних станів вказує на те, що у хворих на НАСГ на тлі ожиріння максимальна кількість хворих мали F0 стадію фіброзу (60,0%), 30,0% мали F1 стадію і 10,0% - F2 стадію ФП (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Розподіл обстежених хворих на НАСГ залежно від стадії фіброзу печінки за коморбідності з ожирінням, ЦД 2 та ДХН

Стадія печінки	фіброзу	Групи обстежених					
		НАСГ+ожиріння, 1 група (n=20)		НАСГ+ЦД 2, 2 група (n=25)		НАСГ+ЦД 2, ДХН, 3 група (n=70)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
F0		12	60,0	11	44,0*	4	5,7*
F1		6	30,0	8	32,0	31	44,3*
F2		2	10,0	4	16,0	23	32,9*
F3		-	-	2	8,0*	12	17,1*
F4		-	-	-	-	-	-

За коморбідності НАСГ із ЦД 2 без ускладнень – F0 стадія фіброзу теж зустрічалася найчастіше – у 44,0% пацієнтів, F1 – у 32,0% обстежених, F2 – у 16,0% та F3

– у 8,0% (див. табл. 2.4). Водночас, за умов НАСГ на тлі ЦД 2 та ДХН максимальна кількість хворих мали F1 стадію фіброзу (44,3%), 32,9% мали F2 стадію і 17,1% - F3 стадію фіброзу печінки, а F0 стадію – лише 5,7% (див. табл. 2.4).

Проаналізовано тривалість захворювання на ЦД 2 обстежених хворих, яка варіювала в межах від 8 до 28 років (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Розподіл обстежених хворих за тривалістю захворювання на ЦД 2 (n, %)

Групи обстежених хворих	Тривалість захворювання, роки							
	5-10		11-16		Понад 17		Разом	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Хворі на НАСГ, ЦД 2	8	32,0	13	52,0	4	16,0	25	100,0
Хворі на НАСГ, ЦД 2, ДХН	32	45,7	18	25,7	20	28,6	70	100,0
Хворі на ЦД 2 із ДХН	18	40,0	10	22,2	17	37,8	45	100,0

Аналізуючи розподіл пацієнтів за тривалістю захворювання на ЦД 2, котра становила 8 - 28 років, у більшості хворих на НАСГ та ЦД із ДХН - у 32 осіб (45,7%) стаж ЦД 2 був менше 10 років, у 18 пацієнтів (25,7%) – 11-16 років та у 20 хворих (28,6%) зареєстровано стаж ЦД більше 17 років. Серед хворих на НАСГ за коморбідності з ЦД 2 без ДХН у 4 пацієнтів (16,0%) тривалість захворювання на ЦД 2 становила понад 17 років, лише у 13 (52,0%) – 11-16 років та у 8 (32,0%) - менше 10 років (див. табл. 2.4). Водночас, у хворих на ЦД 2 із ДХН - у 18 осіб (40,0%) стаж ЦД 2 був менше 10 років, у 10 пацієнтів (22,2%) – 11-16 років та у 17 хворих (37,8%) зареєстровано стаж ЦД більше 17 років.

За ступенем компенсації вуглеводного обміну у хворих 2 групи ЦД 2 був компенсований у 10 осіб (40,0%), субкомпенсований у 15 пацієнтів (60,0%), у хворих 3 групи – відповідно ЦД 2 був компенсований у 27 осіб (38,6%), субкомпенсований у 43 пацієнтів (61,4%), у хворих 4 групи – відповідно ЦД 2 був компенсований у 18 осіб (40,0%), субкомпенсований у 27 пацієнтів (60,0%). Групи були репрезентативні за ступенем компенсації ЦД 2.

Проаналізовано тривалість захворювання на ДХН обстежених хворих, яка варіювала в межах від 3 до 15 років (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Розподіл обстежених хворих за тривалістю захворювання на діабетичну хворобу нирок (n, %)

Групи обстежених хворих	Тривалість захворювання, роки							
	1-5		6-10		Понад 11		Разом	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Хворі на НАСГ, ЦД 2, ДХН	19	27,1	15	21,5	36	51,4	70	100,0
Хворі на ЦД 2 із ДХН	10	22,2	12	26,7	23	51,1	45	100,0

За тривалістю захворювання на ДХН від 1 до 5 років, 6-10 років та понад 11 років групи хворих були репрезентативні і статистично не відрізнялися ($p > 0,05$) (див. табл. 2.6).

За даними анкетування, хворі заперечували спадкову схильність щодо розвитку НАСГ, ЦД 2, захворювань нирок. Найбільш частим супутнім захворюванням була АГ I-II ступеня: у 7 хворих 1-ї групи (35,0%), 8 хворих 2-ї групи (32,0%), 52 пацієнтів 3-ї групи (74,0%) та 32 пацієнтів 4 групи (71,0%). У хворих 1 та 2 груп була встановлена есенціальна АГ I-II стадії, I-II ступеня, у хворих 3 та 4 груп – вторинна АГ I-II ступеня.

Опитування пацієнтів щодо вживанню алкоголю не встановило випадків вживання гепатотоксичних доз алкоголю в когорті досліджуваних.

Клінічно перебіг НАСГ за коморбідності з ожирінням, ЦД 2 характеризувався проявами астено-вегетативного синдрому, абдомінального дискомфорту, диспепсичного, холестатичного синдромів, гепато- та спленомегалії, стеатозу гепатоцитів та фіброзу печінки. Встановлено біохімічні синдроми: цитолізу, мезенхімального запалення, ПКН, холестази. Детальна інформація про клініко-біохімічні детермінанти, синдромну характеристику НАСГ у поєднанні з ЦД 2, ДХН розміщена в розділі 3.1, 4.1, а характеристика клінічних проявів та біохімічних маркерів ДХН наведена у розділі 5.1. Для дослідження ефективності запропонованої терапії хворих на НАСГ за коморбідності з ЦД 2 та ДХН проведено проспективне дослідження в динаміці лікування в умовах реальної клінічної практики у 92 хворих на НАСГ із ЦД типу 2, серед яких у 22 пацієнтів було встановлено НАСГ на тлі ЦД 2 без ураження нирок, а у 70 хворих НАСГ, що розвинувся на тлі ЦД 2 та ДХН I-IV стадії. Залежно від призначеного лікування за випадковою ознакою обстежені хворі були поділені на 3 групи: (1 група – контрольна: 28 осіб)

отримували гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти №9, есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) (Ессенціале форте Н (Санofi-Авенсіс / Наттерман енд Сайї ГмБХ, Україна) 300 мг по 2 капс. 3 рази на день) 90 днів з метою лікування активного НАСГ, з приводу супровідного ЦД типу 2 та гіперліпідемії призначали метформіну гідрохлорид (Метформін-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) 1000 мг на добу, розувастатин (Розувастатин-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) (5 мг 1 раз у день) упродовж 2 місяців. 2 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, ЕФЛ, гіпоглікемізуючої та гіполіпідемічної терапії, додатково отримували препарат кверцетину та повідону (Корвітин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) упродовж 10 днів, далі призначали препарат кверцетину (Квертин, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) (таблетки жувальні по 40 мг 3 рази на день) упродовж 80 днів. 3 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, метформіну, розувастатину, замість ЕФЛ отримували препарат Біциклол («Beijing Union Pharmaceutical Factory», Китайська Народна Республіка) по 25 мг 3 рази в день упродовж 90 днів. Середній вік пацієнтів склав $(61,7 \pm 4,54)$ років. Групу порівняння для презентації середніх референтних значень показників гомеостазу склали 30 здорових осіб (30) відповідного віку. Упродовж дослідження випадків побічної дії ліків не встановлено.

Пацієнтам рекомендовано модифікувати спосіб життя: дієтичне харчування №9 з урахуванням рекомендацій дієт №5 та №7 за Певзнером, зі зниженою калорійністю (500 – 1000 ккал/добу), збільшити епізоди фізичної активності до 5 разів на тиждень або 120 хв на тиждень. Корекція раціону включала 4 - 5 разове харчування, обмеження вживання продуктів з високим вмістом холестеролу тваринного походження, виключенням субпродуктів, смажених страв, алкогольних та газованих напоїв, рекомендували вживання продуктів, що містять велику кількість поліненасичених жирних кислот, вітамінів, продуктів, що містять значну кількість розчинної, рослинної клітковини (пшеничні, лляні висівки, капуста, топінамбур, артишок). Пацієнтам з ожирінням I ст. рекомендували знизити масу тіла на 10-15%.

2.3 Методи дослідження

Усім пацієнтам, включеним у дослідження, проводили опитування: збір скарг,

анамнезу, об'єктивне обстеження, використані сучасні лабораторні та інструментальні методи дослідження, результати яких приймалися як вихідні дані. Дослідження проводили на клінічних базах БДМУ, у біохімічній лабораторії кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ, у центральній навчально-науковій лабораторії БДМУ, базах медичного центру “БазисМед” та медичної лабораторії “Сінево Україна”. Збираючи анамнез, звертали увагу на фізичну активність та спосіб життя пацієнта, харчові та шкідливі звички, епізоди вживання алкоголю оцінювали за допомогою опитувальника CAGE [308].

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 вимірювали в положенні стоячи стрічкою по середньопахвовій 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. Абдомінальний тип ожиріння встановлювали, 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 білизні, 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 про те, 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, прискорену реакцію на сифіліс, глікемічний профіль крові, ліпідограму, копрологічне дослідження, біохімічне дослідження крові (вміст загального білірубіну та його фракцій, визначення тимолової проби, активність ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), гама-глутамілтрансферази (ГГТ), лужної

фосфатази (ЛФ), обчислення коефіцієнту де Рітиса, протеїнограму, коагулограму, іонограму, маркери пігментного та азотистого обміну, вміст сечовини та креатиніну у крові та сечі, мікроальбумінурію, які визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України [24]. Забір крові виконували в день надходження в стаціонар або наступного ранку до початку лікування. Для біохімічного дослідження кров брали 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 ультрасонографічне (УСГ) дослідження печінки та селезінки за загальноприйнятою методикою (в положенні лежачи, натще) на апараті Mindray DC-8 (Mindray, Китайська Народна Республіка) із застосуванням конвексного датчика (частота 2,3-5,7 МГц). Оцінювали розташування органу, форму, контури, розміри та ехоструктуру, печінковий кровообіг та відтік жовчі внутрішньопечінковими жовчними протоками. Жирову інфільтрацію печінки визначали за наступними критеріями: збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності, строкатості паренхіми печінки, зниження звукопровідності, наявності дорзального згасання УСГ сигналу, погіршення візуалізації гілок ворітної та печінкових вен. За ступенем жирової інфільтрації виділяли: стеатоз I ступеня – незначне підвищення ехогенності печінки, незначна різниця між ехогенністю печінки та нирки, відносне збереження ехолінії стінки ворітної вени, помірне збіднення судинного малюнку за рахунок дрібних судин; стеатоз II ступеня – втрата ехолінії стінок портальної вени та її периферичних гілок, збіднення судинного малюнку, не виразна структура, ущільнення паренхіми печінки з наявністю дорзального згасання ехосигналу; стеатоз III ступеня – інтенсивне згасання ехосигналу, істотне зниження ехогенності стінок ворітної вени, значна різниця ехогенності печінки і правої нирки.

З метою кількісної оцінки змін 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]. Для обчислення 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 ділянки 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 обчислювали за формулою (Webb M. et al., 2009) (2.2):

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

Фіброз (жорсткість) паренхіми печінки діагностували за величиною швидкості зсувної хвилі (м/с) методом еластографії за хвилюю зсуву (VTQ-ARFI) з оцінкою стадії фіброзу за шкалою METAVIR на апараті Siemens S 2000 (Федеративна Республіка Німеччина). Завдяки конвексному датчику частотою 2 – 5 МГц на глибині 10 – 50 мм від капсули печінки робили не менше 10 успішних визначень, після чого обчислювали медіану, яка і характеризувала жорсткість паренхіми печінки (м/с). Виділяли наступні стадії фіброзу печінки за METAVIR: F1 – зі швидкістю зсувної хвилі в межах 1,23-1,37 м/с; F2 – зі швидкістю зсувної хвилі в межах 1,38-2,0 м/с; F3 – зі швидкістю зсувної хвилі 2,01-2,64 м/с; F4 – зі швидкістю зсувної хвилі понад 2,64 м/с [9].

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 (T.Poinard) [88,241], виконаною лабораторією SINEVO (м. Чернівці). Пацієнтам проводили забір крові з визначенням наступних показників: АлАТ, АсАТ, ГГТ, загального білірубіну, триацилгліцеролів, загального холестеролу (ХС), 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 активність запального процесу в гепатоцитах, шкали NashTest і AshTest про неалкогольний чи алкогольний стеатогепатит [88,241]. 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 [2].

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. Корольова [24]. Ступінь ІР встановлювали за величиною індексу маси тіла (ІМТ), ОТ/ОС; індексом НОМА-ІР (D.R. Matthews et al.) [205], який обчислювали із використанням програми НОМА2 Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (UK).

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в крові загальних ліпідів, загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), ХС 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 [24](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):

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

Регуляцію ліпідного обміну вивчали за вмістом у крові адипоцитокінів лептину та адипонектину методом ІФА: Adiponectin ELISA (Mediagnost GvBH, Федеративна Республіка Німеччина), Leptin ELISA КІТ (Diagnostics Biochem Canada Inc, Онтаріо). Вміст у крові ЦК-18 визначали методом ІФА за допомогою набору TPS ELISA (IDL Biotech AB, Швеція) на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS (Awareness technology, INC., США).

Інтенсивність фіброзування печінки вивчали за вмістом у крові білкових та вуглеводно-білкових компонентів ПМК: вільного оксипроліну (ВОП) за методом С.С.Тетянець (1985) [24], білковозв’язаного оксипроліну (БЗОП) за М.С.Осадчуком (1979) [24], гексозамінів (ГА) за О.Г.Архіповою (1988) [24], серомукоїдів (СМ), сілових кислот

(СК) за допомогою наборів фірми „Даниш Ltd” (м.Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом М.Р. Ревіна (1976) [24]. Вміст у крові С-реактивного білку (СРБ) визначали за допомогою набору Humateх CRP «HUMAN» (Федеративна Республіка Німеччина). Стан колагенолітичної активності (КЛА) плазми крові вивчали за інтенсивністю лізису колагену (азоколу) за допомогою наборів фірми „Даниш Ltd” (Львів) [24].

Інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) вивчали за вмістом у крові ізольованих подвійних зв'язків (ППЗ), дієнових кон'югатів (ДК) за методом І.А. Волчегорського (1989), малонового альдегіду (МА) - за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим (1972) [8]. Інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові визначали за методом Дубініної О.Є. та співавт. у модифікації І.Ф. Мещишена [26]. Принцип методу ґрунтується на реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразинном з утворенням альдегід- та кетондинітро-фенілгідрозонів (АКДФГ) [26]. Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) вивчали за вмістом в еритроцитах відновленого глутатіону (ВГ) та активністю глутатіонпероксидази (за методом І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової (1983)) [27]. Інтенсивність ендогенної інтоксикації вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом Н.І. Габріелян при довжині хвилі 254 нм [24].

Дослідження функції ендотелію проводили неінвазивним методом шляхом визначення ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗДА) плечової артерії, використовуючи пробу з реактивною гіперемією. При цьому застосовували систему АЛОКА-4000 (Японія), оснащену лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц у триплексному режимі. Виміри проводилися триразово за стандартною методикою Celermajer D.S. і співавт. у модифікації Кравчун П.Г. із співавт. Адекватною реакцією вважали вазодилатацію на 10% і вище від вихідного значення діаметра судини. Менші значення або ж парадоксальна вазоконстрикція є патологічною відповіддю на даний стимул і свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції (ЕД). Функціональний стан ендотелію також вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів) за методом L.C. Green із співавт. [135], кількості циркулюючих ендотеліоцитів (КЦЕ) [133].

Стан системи фібринолізу вивчали шляхом визначення сумарної (СФА), ферментативної (ФФА) та неферментативної (НФА) фібринолітичної активності плазми

[24]; протеолітичну активність плазми крові (інтенсивність лізису азоальбуміну (ІЛАА), азоколагену (ІЛК)) вивчали за Н. Тіцом (1978) [24].

Агрегаційну здатність тромбоцитів вивчали на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 (ЗАО СОЛАР, Білорусь) турбідиметричним методом. Визначали ступінь спонтанної (САТ) та індукованої агрегації Тр (ІАТ) із використанням у якості індуктора аденозиндифосфату (АДФ) ($1,0 \cdot 10^{-6}$ М, $1,5 \cdot 10^{-6}$ М та $2,5 \cdot 10^{-6}$ М) в кінцевій концентрації 1,25 мкмоль/л, час розвитку повної агрегації, швидкість агрегації, кількість тромбоцитів, поріг чутливості тромбоцитів до індуктора та частоту випадків дезагрегації. Реєстрували: ступінь агрегації (СА, %) – максимальний рівень світлопропускання плазми крові після внесення індуктора агрегації; швидкість агрегації (%/хв) – зміна світлопропускання плазми крові після внесення індуктора агрегації; час агрегації (с) – час досягнення максимального ступеня агрегації. За критерій гіперреактивності тромбоцитів брали ступінь ІАТ, який перевищує 60,0%.

Усім пацієнтам визначали рівень мікроальбумінурії з використанням спектрофотометрії (ORGenТес, Федеративна Республіка Німеччина). Принцип тесту полягає у тому, що у лунки мікропланшету, в яких знаходиться очищений людський альбумін, вносили зразки сечі пацієнтів, з'єднані з анти-людським-альбумін-пероксидазою кон'югатом. Компоненти, що не зв'язалися вимивались. Ензимний субстрат в присутності зв'язаного кон'югату гідролізується із формуванням блакитного забарвлення.

Таблиця 2.7 – Діагностичні значення альбумінурії (Наказ МОЗ України № 356 від 22.05.2009 у редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009)

Групи	Альбумінурія		Конц. альбуміну в сечі (мг)	Співвідношення альбумін/креатинін сечі (мг/г)
	в ранковій порції (мг)	за добу (мг)		
Нормоальбумінурія	< 20	< 30	< 20	< 2,5 (чоловіки) < 3,5 (жінки)
Мікроальбумінурія	20-199	30-299	20-199	2,5-25,0 (чоловіки) 3,5-25,0 (жінки)
Макроальбумінурія	≥ 200	≥ 300	≥ 200	> 25

Реакцію зупиняли додаванням кислоти, внаслідок чого утворювалось жовте забарвлення. Інтенсивність цього кольору є прямо пропорційною концентрації альбуміну. Нормативні значення мікроальбуміну у наборі реактивів, що використовувався – 0-25 мкг/мл. Креатинін крові (мкмоль/л) визначали фотометричним методом на біохімічному

аналізаторі з використанням наборів фірми OlympusAU480 (США). Альбумін/ креатинінове співвідношення обчислювали за часткою креатиніну до альбуміну [24].

З метою визначення ШКФ використовували формулу D. Cockcroft та M. Gault (1976) за кліренсом креатиніну [14] (2.5, 2.6):

$$\text{ШКФ (для чоловіків)} = ((140 - \text{вік} \times \text{масу тіла}) / \text{креатинін крові}) \times 1,23 \quad (2.5);$$

$$\text{ШКФ (для жінок)} = ((140 - \text{вік} \times \text{масу тіла}) / \text{креатинін крові}) \times 1,05 \quad (2.6);$$

де, вік – в роках; маса тіла – в кг; вміст креатиніну в сироватці крові у мкмоль/л. ШКФ наводять у відношенні до стандартної площі поверхні тіла людини – 1,73 м².

Вищу точність має формула обчислення ШКФ, розроблена робочою групою Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (Levey AS et al., 2006) [102, 141], в якій враховується вік, стать, раса та вміст креатиніну в сироватці крові (2.7):

$$\text{ШКФ (мл/хв/1,73 м}^2\text{)} = 175 \times (\text{креатинін сироватки} / 88,4)^{-1,154} \times (\text{Вік})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для жінок}) \times (1,212 \text{ для афроамериканців}) \quad (2.7),$$

де креатинін – у мкмоль/л.

Найточнішим вважають спосіб підрахунку ШКФ за формулою робочої групи з вивчення ХХН: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (Levey AS et al., 2009) [14, 35] за кліренсом креатиніну (2.8).

$$\text{ШКФ} = 141 \times \text{мін. (креатинін/к, 1)}^\alpha \times \text{макс. (креатинін/к, 1)}^{-1,209} \times 0,993^{\text{Вік}} \times 1,018 \text{ [для жінок]} \times 1,159 \text{ [для афроамериканців]}, \quad (2.8)$$

де креатинін сироватки – у мг/дл, к – 0,7 для жінок та 0,9 для чоловіків, α – це ^{-0,329} ступінь для жінок та ^{-0,411} для чоловіків, мінімальне значення вмісту креатиніну/к або 1, максимальне значення вмісту креатиніну/к або 1. Обчислення за трьома наведеними формулами ШКФ проводили за допомогою автоматичного on line калькулятора ШКФ, розробленого в ДУ «Інститут нефрології НАМН України» [14]. До аналізу брали середньо величину розрахункової ШКФ, визначену за трьома формулами D. Cockcroft та M. Gault, CKD-EPI та MDRD.

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 користувались 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 [7, 138]. 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, США).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ТА СТАДІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2, ЕФЕКТИВНІСТЬ БІЦИКЛОЛУ ТА КВЕРЦЕТИНУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

3.1 Особливості клінічного перебігу неалкогольного стеатогепатиту на тлі ожиріння, на тлі цукрового діабету типу 2 без ускладнень та ускладненого діабетичною хворобою нирок I-IV стадій

Проведене відкрите, когортне, проспективне дослідження, в якому взяли участь 160 пацієнтів та 30 ПЗО. Зокрема, 25 хворих на НАСГ із ЦД типу 2 (1 група), 20 хворих на НАСГ і ожиріння I ступеня (2 група). 70 хворих на НАСГ та ДХН I-IV стадії (3 група), серед яких 31 випадок ДХН I-II стадії (44,3%) (3а група), 20 осіб із ДХН III стадії (28,6%) (3б група), 19 осіб із ДХН IV стадії (27,1%) (3в група). Групи порівняння склали 45 хворих на ЦД типу 2 з ДХН I-IV стадії без НАСГ (4 група), серед яких 18 із ДХН I-II стадії (40,0%) (4а група), 14 осіб із ДХН III стадії (31,1%) (4б група), 13 осіб із ДХН IV стадії (28,9%) (4в група), а також 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі (5 група). Коморбідним захворюванням у 82,6% хворих на НАСГ був ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, у 17,4% пацієнтів з НАСГ коморбідним захворюванням було ожиріння. 17,9% хворих на ЦД 2 не мали коморбідної ДХН, а 82,1% мали ДХН.

Аналіз маніфестації клінічних синдромів НАСГ при порівнянні частоти його виникнення на тлі ожиріння та ЦД типу 2 вказує на такі особливості перебігу. Так, частота окремих клінічних синдромів істотно відрізнялася, причому вища частота була зареєстрована у групі за наявності фонового ЦД 2 (табл. 3.1). Частота абдомінального дискомфорту реєструвалася у 3,36 рази частіше ($p < 0,05$), спленомегалія – відповідно у 1,28 рази ($p > 0,05$). Клінічні та біохімічні прояви синдрому холестазу у хворих на НАСГ за коморбідності з ЦД 2 виникали у 1,60 рази частіше ($p > 0,05$) порівняно з перебігом НАСГ на тлі ожиріння.

Початкові прояви печінковоклітинної недостатності (ПКН) у хворих на НАСГ за коморбідності з ЦД 2 визначалися у 2,40 рази частіше ($p > 0,05$). Частота мезенхімально-запального синдрому у хворих на НАСГ на тлі ожиріння – у 3,21 рази частіше ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з НАСГ на тлі ЦД 2 (див. табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Частота маніфестації клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту залежно від коморбідної патології – ожиріння та цукрового діабету типу 2, (n, %)

Синдроми	Групи обстежених хворих				OR	
	НАСГ із ожирінням, n=20		НАСГ із ЦД 2, n=25		OR	95% ДІ
	Абс.	%	Абс.	%		
Астено-вегетативний	7	35,0	9	36,0	1,03	0,33-3,25
Диспепсичний	11	55,0	15	60,0	1,09	0,41-2,89
Холестатичний	6	30,0	12	48,0	1,60	0,51-5,02
Абдомінально-больовий	5	25,0	21	84,0	3,36*	1,08-10,49
Гепатомегалія	20	100,0	25	100,0	1,0	0,41-2,45
Спленомегалія	5	25,0	8	32,0	1,28	0,36-4,52
Цитолітичний	20	100,0	25	100,0	1,0	0,41-2,45
Холестатичний б/х	6	30,0	13	52,0	1,60	0,51-5,02
Мезенхімально-запальний	18	80,0	7	28,0	3,21*	1,12-9,21
ПКН	4	25,0	12	36,0	2,40	0,67-8,59

Примітка: * - різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у групі хворих на НАСГ із ожирінням (p<0,05)

Аналіз частоти маніфестації клінічних синдромів НАСГ при порівнянні залежно від наявності ДХН внаслідок ЦД 2 та без проявів ДХН вказує на наступні особливості. За наявності ЦД 2 із ДХН частота астено-вегетативного синдрому істотно перевищила таку за відсутності ДХН у 2,5 рази (p<0,05) (табл. 3.2).

Серед інших клінічних синдромів встановлено невірогідне перевищення за частотою маніфестації диспепсичного синдрому (у 1,33 рази), холестатичного (у 1,52 рази), спленомегалії (у 1,43 рази) (p>0,05) у хворих на НАСГ, що розвинувся у хворих на ЦД 2 із ДХН у порівнянні з таким на тлі ЦД 2 без ДХН (див. табл. 3.2). Вірогідна різниця частоти виникнення біохімічних синдромів у групах порівняння була встановлена у відношенні мезенхімально-запального синдрому, який виникав у 2,50 рази частіше у групі хворих на НАСГ із ДХН у порівнянні з хворими на НАСГ із ЦД 2 без ДХН (p<0,05).

Таблиця 3.2 – Частота маніфестації клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту залежно від наявності діабетичної хвороби нирок внаслідок цукрового діабету типу 2, (n, %)

Синдроми	Групи обстежених хворих				OR	
	НАСГ із ЦД 2 та ДХН, n=70		НАСГ із ЦД 2, n=25		OR	95% ДІ
	Абс.	%	Абс.	%		
Астено-вегетативний	63	90,0	9	36,0	2,50*	1,09-5,76
Диспепсичний	56	80,0	15	60,0	1,33	0,64-2,77
Холестатич.	51	72,9	12	48,0	1,52	0,69-3,30
Абдомінально-больовий	59	84,3	21	84,0	1,0	0,51-1,97
Гепатомегалія	70	100,0	25	100,0	1,0	0,52-1,91
Спленомегалія	32	45,7	8	32,0	1,43	0,58-3,51
Цитолітичний	20	100,0	25	100,0	1,0	0,52-1,91
Холестатичний б/х	51	72,9	13	52,0	1,40	0,65-2,99
Мезенхімально-запальний	49	70,0	7	28,0	2,50*	1,01-6,24
ПКН	57	81,4	12	36,0	1,69	0,78-3,67

Примітка: 1. * - різниця статистично вірогідна у порівнянні з показником у групі хворих на НАСГ із цукровим діабетом типу 2 без ДХН ($p < 0,05$)

Водночас, частота холестатичного синдрому та ПКН у цих групах порівняння була невірогідно вищою – відповідно у 1,40 та 1,69 рази ($p > 0,05$) (див. табл. 3.2), таким чином, частота розвитку цих синдромів, а також цитолітичного синдрому у хворих на НАСГ від наявності ДХН не залежали ($p > 0,05$).

Аналіз показників біохімічних маркерів функціонального стану печінки та маркерів її пошкодження у хворих на НАСГ залежно від коморбідної патології – ожиріння та ЦД 2, а також за наявності та стадії ДХН вказує на наступні виявлені залежності. Порушення обміну білірубину в печінці (табл. 3.3, рис. 3.1) у хворих на НАСГ із ЦД 2 було глибшим ($p < 0,05$), ніж за умов НАСГ із ожирінням. Так, у хворих на НАСГ на тлі ожиріння встановлено зростання вмісту в крові загального, прямого та непрямого білірубину ($p < 0,05$) відповідно у 1,4 рази, 1,7 та 1,3 рази, однак у хворих на НАСГ із ЦД 2 дані показники перевищили референтні значення у 1,9 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3 – Показники біохімічних маркерів пошкодження та функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від коморбідної патології – ожиріння та ЦД типу 2, наявності та стадії діабетичної хвороби нирок (M ± m)

Показник, од.вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ із ож, n=20	НАСГ із ЦД 2, n=25	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I- IV, n=70	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II, n=31	НАСГ із ЦД 2 та ДХН III, n=20	НАСГ із ЦД 2 та ДХН IV, n=19
Білірубін заг. мкмоль/л	19,12± 1,27	26,42± 1,59 *	36,63± 1,28 */**	42,25± 1,51*/** /***	38,56± 1,32 */**/***	43,14± 1,46 */**/***	45,43± 1,39 */**/***/###
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,03± 0,41	6,65± 0,35*	7,68± 0,52 */**	10,56± 0,45 */**/***	9,15± 0,24 */**/***	10,31± 0,49 */**/***	10,94± 0,57 */**/***/###
Білірубін непр, мкмоль/л	15,09± 0,88	19,77± 1,22*	28,95± 1,25 */**	31,69± 1,33 *	29,41± 1,43 */ **/***	32,83± 1,52 */**/***	34,49± 1,73 */**/***
АсАТ, ммоль/ лхгод	0,41± 0,04	0,83± 0,04*	1,15 ± 0,05 */**	1,24± 0,04 */**/***	1,21± 0,02 */**/***	1,23± 0,02 */**/***	1,27± 0,02 */**/***
АлАТ, ммоль /лхгод	0,42± 0,05	0,89 ± 0,02*	1,24 ± 0,03 */**	1,51± 0,02 */**/***	1,43± 0,05 */**/***	1,49± 0,02 */**/***	1,54± 0,02 */**/***
Коефіцієнт де Рітиса	0,98± 0,01	0,93± 0,01*	0,92± 0,01*	0,82± 0,02 */**/***	0,85± 0,02 */**/***	0,83± 0,01 */**/***	0,82± 0,02 */**/***
γГТ, ммоль /год×л	5,06± 0,17	6,25 ± 0,15 *	6,89 ± 0,12 */**	7,28± 0,14 */**/***	7,21 ± 0,12 */**/***	7,28± 0,13 */**/***	7,32± 0,15 */**/***
ЛФ, ммоль/год×л	1,24± 0,01	1,84 ± 0,01 *	1,99 ± 0,02 */**	2,35± 0,02 */**/***	2,32 ± 0,01 */**/***	2,39± 0,01 */**/***/###	2,43± 0,01 */**/***/###
Тимолова проба, у.о.	2,50± 0,15	6,55 ± 0,17*	5,37 ± 0,21*/**	5,43 ± 0,22*/**	5,33 ± 0,16 */**	5,41± 0,13 */**	5,48± 0,17 */**
Загальний білок, г/л	74,88 ± 4,21	69,74 ± 2,31*	67,28 ± 3,65*	55,76 ± 1,22 */ **/***	57,53 ± 1,21 */**/***	55,21± 1,17 */**/***	55,03± 1,27 */**/***
Альбумін, г/л	45,64 ± 2,71	39,42 ± 1,18*	37,51 ± 1,35 *	27,37 ± 1,22 */ **/***	31,73 ± 1,31 */**/***	28,03± 1,40 */**/***	24,35± 1,29 */ **/***/###

Таблиця 3.3 (продовження)

Steatotest, у.о.	0,17± 0,05	0,51± 0,02*	0,63± 0,02 */**	0,75± 0,03 */**/**	0,72± 0,02 */**/**	0,77± 0,02 */**/**	0,81±0,01 */**/**/###
FibroTest, у.о.	0,18± 0,01	0,32± 0,02*	0,45± 0,01 */**	0,57± 0,01 */**/**	0,54± 0,01 */**/**	0,58± 0,01 */**/**	0,62± 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 із ожирінням (p<0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН (p<0,05); 5. ## - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II (p<0,05).

Істотно вищим був зареєстрований вміст загального, прямого та непрямого білірубіну у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-IV стадій – відповідно у 2,2, 2,6 рази та 2,1 рази (p<0,05), що істотно відрізнялося від показників вмісту в крові загального та прямого білірубіну в перших двох групах порівняння (p<0,05) (рис. 3.1) і доводить роль ДХН у прогресуванні НАСГ. Уміст у крові загального білірубіну у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН – відрізнявся і залежно від стадії ДХН. Так, у групі хворих на НАСГ із ДХН I-II стадії він був підвищений у 2,0 рази, у хворих на НАСГ із ДХН III – 2,3 рази, у хворих на НАСГ із ДХН IV стадії – у 2,4 рази (p<0,05) (табл. 3.3). У групі хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН показник вмісту прямого білірубіну в крові теж зростає залежно від стадії ДХН: при ДХН I-II - у 2,3 рази, ДХН III – у 2,6 рази та ДХН IV стадії – у 2,7 рази (p<0,05), що доводить роль ДХН у формуванні синдрому пошкодження гепатоцитів та порушенні їхніх функцій на тлі ЦД 2 (див. табл. 3.3). Вірогідні зміни також були встановлені і у відношенні вмісту в крові непрямої фракції білірубіну залежно від стадії ДХН: при ДХН I-II - у 1,9 рази, ДХН III – у 2,2 рази та ДХН IV стадії – у 2,3 рази (p<0,05) із наявністю вірогідної різниці між 1 та 3 підгрупами (p<0,05).

Аналіз інших маркерів цитолізу гепатоцитів у хворих на НАСГ виявив вірогідне підвищення активності АсАТ у сироватці крові, які за перебігу НАСГ на тлі ожиріння перевищували показник у ПЗО у 2,0 рази (p<0,05) та АлАТ у 2,1 рази (p<0,05) (див. табл. 3.3, рис. 3.2), а за коморбідного ЦД 2 – у 2,8 та 3,0 рази відповідно (p<0,05). При цьому було встановлено зниження коефіцієнта де Рітіса (АсАТ/АлАТ) на 10,5% та 10,6% (p<0,05), що вказує на неалкогольну жирову хворобу печінки із запальним компонентом. У

пацієнтів із НАСГ за коморбідності з ЦД 2 та ДХН маркери цитолізу були вірогідно вищими як порівняно з ПЗО – відповідно у 3,0 та 3,6 рази ($p < 0,05$), так і між собою ($p < 0,05$), наслідком чого стало зниження коефіцієнта де Рітиса на 12,0% ($p < 0,05$).

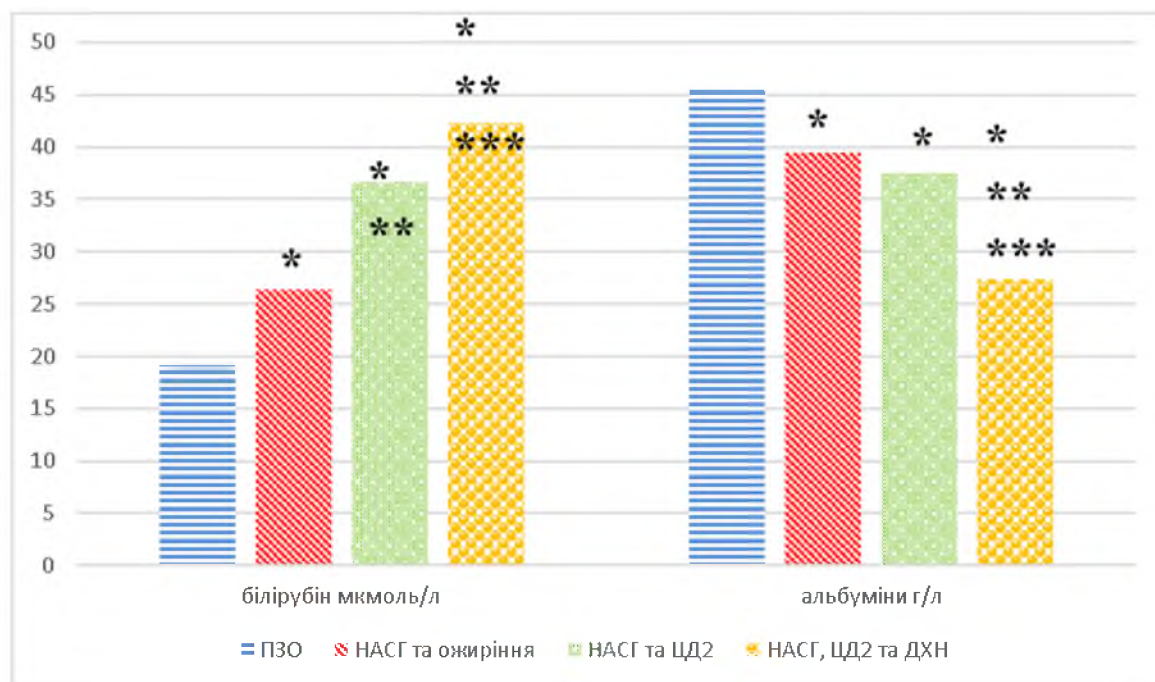


Рисунок 3.1 – Вміст у крові загального білірубину та альбумінів у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням, цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності діабетичної хвороби нирок

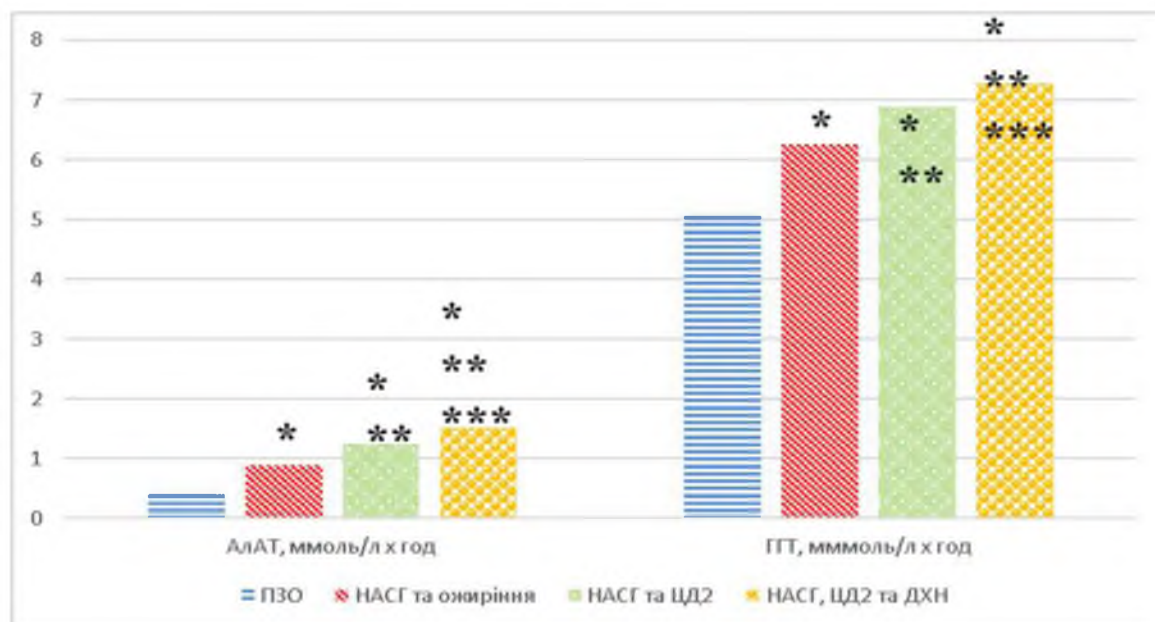


Рисунок 3.2 – Активність аланінамінотрансферази та гама-глутамілтрансферази у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням, цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності діабетичної хвороби нирок

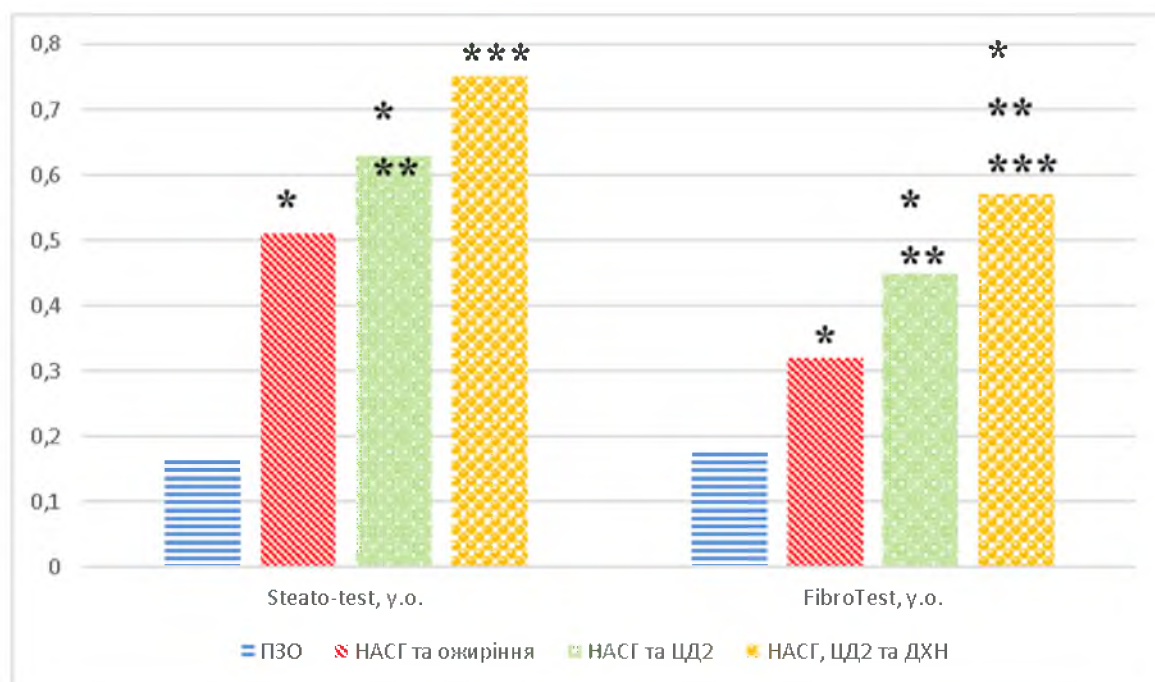


Рисунок 3.3 – Показники Steatotest, Fibrotest у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням, цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності діабетичної хвороби нирок

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ожирінням ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 ($p < 0,05$).

Водночас, зміни активності АлАТ та АсАТ від стадії коморбідної ДХН не залежали ($p > 0,05$). Інтенсивність синдрому холестазу у хворих на НАСГ серед груп порівняння у максимальному вираженні була в групі за коморбідності з ЦД 2 та ДХН, про що свідчило підвищення активності ЛФ у 1,9 рази, за коморбідності НАСГ та ЦД 2 без ДХН – зростання склало у 1,6 рази ($p < 0,05$), а у хворих на НАСГ із ожирінням - 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з референтними значеннями. Активність ГГТ у групах порівняння відповідно теж перевищила показники у ПЗО – у 1,4, 1,3 та 1,2 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (рис. 3.2). Інтенсивність проявів холестазу за показником ГГТ від стадії ДХН не залежала ($p > 0,05$). Водночас, інтенсивність холестагичного синдрому, яка була встановлена у хворих на НАСГ із ДХН IV стадії, за показником активності ЛФ вірогідно відрізнялася від даних у групі ДХН I-II стадії, оскільки активність маркерів цього синдрому перевищила показник у ПЗО – у 1,9 рази

проти 1,8 рази ($p < 0,05$).

Активність мезенхімально-запального синдрому у хворих на НАСГ із ожирінням була вища серед груп порівняння (див. табл. 3.3). Так, показник тимолової проби перевищив показник у ПЗО у 2,6 рази ($p < 0,05$) проти зростання у 2,1 рази при НАСГ на тлі ЦД 2 та у 2,2 рази на тлі ЦД 2 та ДХН ($p < 0,05$) із наявністю міжгрупової різниці з 1 групою спостереження ($p < 0,05$). Активність мезенхімального запалення від стадії ДХН не залежала ($p > 0,05$).

У пацієнтів усіх груп спостереження із НАСГ зареєстроване порушення функціонального стану печінки за зниженням вмісту загального білку (у хворих на НАСГ та ожирінням – на 7,3%, у хворих на НАСГ із ЦД 2 – на 11,3% та у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН – у 34,2% ($p < 0,05$)); зниження вмісту в крові альбумінів: відповідно у 1,2 рази, 1,2 та 1,6 рази ($p < 0,05$) (рис. 3.1). Нами встановлено наявність вірогідної різниці між показником у групі НАСГ із ЦД 2 та ДХН IV у порівнянні з ДХН I-II за вмістом альбумінів у крові - зниження відповідно у 1,7 проти 1,4 рази при ($p < 0,05$).

Аналіз показників біохімічного Steatotest демонструє середній та високий ступінь стеатозу печінки у обстежених хворих, зокрема, у хворих на НАСГ із ожирінням показник перевищував дані у ПЗО у 3,0 рази ($p < 0,05$), на тлі ЦД 2 без ДХН – у 3,7 рази ($p < 0,05$), на тлі ЦД 2 із ДХН – у 4,4 рази ($p < 0,05$) (рис. 3.3), і залежав від стадії ДХН – вірогідні зміни між показником у групі з ДХН I-II та ДХН IV стадії (підвищення відповідно у 4,2 та 4,8 рази) ($p < 0,05$). У зв'язку з отриманими даними, розподіл обстежених хворих за ступенем стеатозу печінки виглядає наступним чином (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Розподіл обстежених хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від коморбідних ожиріння, ЦД 2 та стадії ДХН (за показником Steato-тесту) (n, %)

Ступінь стеатозу печінки	Групи обстежених хворих					
	НАСГ із ож, n=20	НАСГ із ЦД 2, n=25	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-IV, n=70	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II, n=31	НАСГ із ЦД 2 та ДХН III, n=20	НАСГ із ЦД 2 та ДХН IV, n=19
S0	0	0	0	0	0	0
S1	12 /60,0	8/32,0	15/21,4	10/31,3	3/52,9	2/12,5
S2	5/25,0	13/52,0	35/52,9	9/43,8	14/35,3	12/62,5
S3	3/15,0	4/16,0	20/28,6	12/25,0	3/11,8	5/25,0

У хворих на НАСГ усіх груп порівняння не було встановлено S0 стадії стеатозу. S1 стадія була зареєстрована у 60,0% пацієнтів з НАСГ на тлі ожиріння, проти 32,0% випадків НАСГ із ЦД 2, та лише у 21,4% пацієнтів із ЦД 2 та ДХН, а серед підгруп останньої групи максимальна кількість в 2 підгрупі (52,9%), мінімальна у 3 підгрупі (12,5%) ($p < 0,05$) (табл. 3.4). Частота S2 стадії у хворих на НАСГ склала відповідно 25,0% проти 52,0% та 52,9% - у групі НАСГ без та із ДХН, що є вірогідно вищим у 2,1 рази ($p < 0,05$) у групі з ДХН. Частота S3 стадії у хворих на НАСГ склала відповідно 15,0%, 16,0% та 28,6%, що є вірогідно вищим у 1,9 рази ($p < 0,05$) у групі з ДХН. Отже, ДХН сприяла зростанню частоти випадків S2 та S3 у хворих на НАСГ ($p < 0,05$).

Поряд із цим, статистична обробка показників біохімічного Fibrotest демонструє нам вищі показники стадії фіброзування печінки у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН - показник перевищував дані у ПЗО у 3,2 рази ($p < 0,05$), на тлі ЦД 2 без ДХН – у 2,5 рази ($p < 0,05$), на тлі ожиріння – у 1,8 рази і також вірогідно відрізнявся між показником у групі з ДХН I-II та ДХН IV стадії (підвищення відповідно у 3,0 та 3,4 рази) ($p < 0,05$) (рис. 3.3), що дає підстави нам дійти висновку про те, що ці процеси взаємообумовлені.

При УСГ печінки в обстежених хворих виявило вірогідний ступінь гепатомегалії, дрібно- та середньозернисту трансформацію та ущільнення (гіперехогенність, „строкатість” паренхіми) печінки внаслідок її жирової інфільтрації (дорзальне згасання ехосигналу) та запалення. При порівнянні розмірів печінки, отриманих шляхом УСГ дослідження у хворих на НАСГ усіх груп ступінь гепатомегалії за показником розміру правої частки статистично значуще не відрізнявся (табл. 3.5), проте, вертикальний розмір лівої частки у хворих на НАСГ із ЦД та ДХН у 1,8 рази перевищував нормативні показники ($p < 0,05$) проти збільшення у 1,3 рази ($p < 0,05$) при НАСГ на тлі ожиріння та у 1,5 рази при НАСГ із ЦД без ДХН ($p < 0,05$). Водночас, ГРІ за коморбідності з ДХН при НАСГ був максимальним і перевищив показник у ПЗО у 2,6 рази проти 1,6 рази при НАСГ із ожирінням та у 2,1 рази при НАСГ із ЦД 2 без ДХН ($p < 0,05$). Цей показник залежав від стадії ДХН ($p < 0,05$).

Таблиця 3.5 – Результати ультрасонографічного дослідження печінки, показника гепато-ренального індексу та коефіцієнта жорсткості паренхіми печінки (за хвилезсувною еластографією печінки) у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від коморбідних ожиріння, ЦД 2 та стадії ДХН ((M ± m)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ із ож, n=20	НАСГ із ЦД 2, n=25	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I- IV, n=70	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II, n=31	НАСГ із ЦД 2 та ДХН III, n=20	НАСГ із ЦД 2 та ДХН IV, n=19
Розмір правої частки печінки, мм	114,3 ± 2,4	175,2 ± 3,3 *	179,7 ± 3,5 *	184,6 ± 3,4 *	183,8 ± 3,3 *	183,6 ± 3,5 *	189,7 ± 3,3 */**
Розмір лівої частки печінки, мм	75,6 ± 1,3	104,8 ± 2,2 *	115,8 ± 2,5 */**	133,9 ± 2,7 */ **/****	128,3 ± 2,6 */**/****	131,5 ± 2,3 */ **/****	134,5 ± 2,6 */**/****
ГРІ, у.о.	1,14 ± 0,05	1,87 ± 0,01 *	2,41 ± 0,02 */**	2,95 ± 0,01 */ **/****	2,89 ± 0,01 */**/ ***/#	2,92 ± 0,01 */**	2,96 ± 0,01 */**/ ***/###
Коеф. жорсткості печінки (хв. зсуву, м/с	0,96± 0,01	1,28± 0,01*	1,56± 0,01*/**	1,87± 0,01 */**/ ***	1,84± 0,01 */**/****	1,89± 0,01 */**/ ***	1,95± 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 із ожирінням (p<0,05); 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН (p<0,05); 5. ## - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II (p<0,05); 6. ### - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН III (p<0,05);							

Сонографічний коефіцієнт жорсткості печінкової паренхіми, який свідчить про стадію фіброзу печінки, перевищував показник у ПЗО відповідно у 1,3 при НАСГ із ожирінням, у 1,6 рази – при НАСГ із ЦД 2 та у 1,9 рази у хворих на НАСГ із ЦД 2 із ДХН, та вірогідно залежав від стадії ДХН (p<0,05).

Аналіз отриманих даних щодо розподілу хворих на НАСГ за стадіями фіброзу печінки залежно від коморбідних станів вказує на те, що у хворих на НАСГ на тлі ожиріння максимальна кількість хворих мали F0 стадію фіброзу (60,0%), 30,0% мали F1 стадію і 10,0% - F2 стадію ФП (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Розподіл хворих на НАСГ залежно від стадії фіброзу печінки за коморбідності з ожирінням, ЦД 2 та ДХН (n, %)

Стадія фіброзу печінки	Групи обстежених					
	НАСГ+ожиріння, 1 група (n=20)		НАСГ+ЦД 2, 2 група (n=25)		НАСГ+ЦД 2, ДХН, 3 група (n=70)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
F0	12	60,0	11	44,0*	4	5,7*/**
F1	6	30,0	8	32,0	31	44,3*/**
F2	2	10,0	4	16,0	23	32,9*/**
F3	-	-	2	8,0*	12	17,1*/**
F4	-	-	-	-	-	-

Примітка. 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з частотою стадії фіброзу печінки в 1 групі (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником частотою стадії фіброзу печінки в 2 групі (p<0,05).

За коморбідності НАСГ із ЦД 2 без ускладнень – F0 стадія фіброзу теж зустрічалася найчастіше – у 44,0% пацієнтів, F1 – у 32,0% обстежених, F2 – у 16,0% та F3 – у 8,0%. Водночас, за умов НАСГ на тлі ЦД 2 та ДХН максимальна кількість хворих мали F1 стадію фіброзу (44,3%), 32,9% мали F2 стадію і 17,1% - F3 стадію фіброзу печінки, а F0 стадію – лише 5,7% (див. табл. 3.6).

3.2 Ефективність кверцетину та біциклолу у складі комплексної терапії неалкогольного стеатогепатиту на тлі ЦД типу 2, ускладненого діабетичною хворобою нирок

Метою даного фрагменту дослідження було з'ясування ймовірного впливу кверцетину та біциклолу на тлі базисної терапії на клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ЦД типу 2 та ДХН.

Проведене проспективне дослідження в динаміці лікування у 92 хворих на НАСГ із ЦД типу 2, серед яких у 22 пацієнтів було встановлено НАСГ на тлі ЦД 2 без ураження

нирок, а у 70 хворих НАСГ, що розвинувся на тлі ЦД 2 та ДХН I-IV стадії. Коморбідним захворюванням у 100% хворих на НАСГ був ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, субкомпенсований та компенсований.

Залежно від призначеного лікування за випадковою ознакою обстежені хворі були поділені на 3 групи: (1 група – контрольна: 28 осіб) отримували гіпокалорійну діету з урахуванням обмежень дієти №9, есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) (Ессенціалє форте Н (Санофі-Авенсіс / Наттерман енд Сайї ГмбХ, Україна) 300 мг по 2 капсу. 3 рази на день) 90 днів з метою лікування активного НАСГ, з приводу супровідного ЦД типу 2 та гіперліпідемії призначали метформіну гідрохлорид (Метформін-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) 1000 мг на добу, розувастатин (Розувастатин-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) (5 мг 1 раз у день) упродовж 2 місяців. 2 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, ЕФЛ, гіпоглікемізуючої та гіполіпідемічної терапії, додатково отримували препарат кверцетину та повідону (Корвітин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) упродовж 10 днів, далі призначали препарат кверцетину (Квертин, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) (таблетки жувальні по 40 мг 3 рази на день) упродовж 50 днів. 3 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, метформіну, розувастатину, замість ЕФЛ отримували препарат Біциклол («Beijing Union Pharmaceutical Factory», Китайська Народна Республіка) по 25 мг 3 рази в день упродовж 90 днів. Середній вік пацієнтів склав $(51,7 \pm 4,54)$ років. Групу порівняння для презентації референтних значень показників гомеостазу склали 30 здорових осіб (ЗО) відповідного віку.

Динаміка клінічних синдромів у хворих на НАСГ та коморбідним ЦД 2 до та після лікування наведена у таблиці 3.7. Під впливом терапії, яку отримувала 2 група пацієнтів, покращення самопочуття, зменшення симптомів астено-вегетативного, інтоксикаційного синдрому, диспепсичних проявів відмічали на 6-7 день від початку лікування, тоді, як у хворих 1 групи – лише з 12-13 дня. Через 3 місяці від початку терапії астено-вегетативний синдром значно меншої інтенсивності зберігався лише у 1 особи (3,13%) 2-ї групи, тоді як в 1-й групі він залишався у 9 хворих (32,1%) ($p < 0,05$). У той же термін у більшості хворих 2-ї групи зникло відчуття важкості та біль у правій підреберній ділянці (відповідно у 31

(96,9%) проти 57,1% у 1 групі ($p<0,05$), а також практично не турбували диспепсичні явища (у 24 хворих 2 групи (75,0%) проти 11 осіб (39,3%) у 1 групі (див. табл. 3.7). Через 2 місяці від початку лікування не було зареєстровано клінічних проявів синдрому холестазу в 20 (62,5%) хворих 2-ї групи та лише у 10 хворих (35,7%) у 1-й групі ($p<0,05$) (див. табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Динаміка клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту, ЦД 2 та діабетичної хвороби нирок до та після лікування (n, %)

Синдроми	Група 1, n=28				Група 2, n=32				OR	95% ДІ
	до лік.		після лік.		до лік.		після лік.			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Астено-вегетативний	26	92,9	9	32,1	29	90,6	1	3,13	10,29*	1,23-86,33
Диспепсичний	23	82,1	17	60,7	26	81,3	8	25,0	2,43	0,91-6,48
Холестаза	19	67,9	19	67,9	21	65,6	12	37,5	1,70	0,70-4,17
Абдомінально-больовий	15	53,6	12	42,9	18	56,3	1	3,13	13,71*	1,68-112,20
Гепатомегалія	28	100	19	67,9	32	100	5	15,6	4,34*	1,43-13,15
Спленомегалія	8	28,6	8	28,6	9	28,1	1	3,13	9,14*	1,08-77,7
Цитоліз	28	100	17	60,7	32	100	6	18,8	3,24*	1,12-9,35
Холестаза	19	67,9	23	82,1	21	65,6	16	50,0	1,64	0,73-3,71
Мезенхімально-запальний	26	92,9	19	67,9	29	90,6	7	21,9	3,10*	1,14-8,47
ПКН	18	64,3	17	60,7	21	65,6	5	15,6	3,89*	1,27-11,89
Стеатоз	28	100	24	85,7	32	100	11	34,4	2,49*	1,04-5,99

Примітка: 1. * - різниця між показниками в 1 та 2 групах вірогідна ($p<0,05$).

Відмічено позитивний вплив додаткового до комплексної терапії призначення Кверцетину на регресію гепатомегалії, яка після лікування упродовж одного місяця залишалася лише у 5 осіб 2 групи (15,6%), у той час, як у 1 групі її мали 19 осіб (67,9%) ($p<0,05$). Після проведеного лікування спленомегалія реєструвалася лише у 1 хворого 2 групи (3,13%), у той час, як у 1 групі спленомегалія була у 8 осіб (28,6%) ($p<0,05$). Враховуючи дані літератури, які вказують на те, що статини та метформін можуть негативно впливати на функціональний стан печінки і сприяти підвищенню маркерів пошкодження гепатоцитів за умов тривалого застосування [141, 150, 235], ми вивчили ймовірний вплив комплексної терапії на біохімічні маркери цитолізу, холестазу, ПКН та

мезенхімального запалення. Результати дослідження наведені у табл. 3.7.

Так, через 2 місяці від початку терапії активність цитолізу гепатоцитів значно меншої інтенсивності зберігалася лише у 6 осіб (15,6%) 2-ї групи, тоді як в 1-й групі він залишався у 17 хворих (60,7%) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Встановлено позитивний вплив додаткового призначення Кверцетину щодо усунення мезенхімально-запального синдрому, маркери якого після лікування залишалися активними лише у 7 осіб 2 групи (21,9%), у той час, як у 1 групі – 19 осіб (67,9%) та синдрому ПКН (15,6% проти 60,7% відповідно) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Аналіз біохімічних маркерів холестазу після лікування вказує на вищу ефективність терапії у хворих 2 групи у 1,6 рази у порівнянні з групою 1, де взагалі маркери холестазу мали тенденцію до зростання, однак аналіз довірчого інтервалу вказує на відсутність вірогідної різниці показників між групами ($p > 0,05$) (див. табл. 3.7).

Ефективність проведеної терапії щодо усунення стеатозу гепатоцитів була вищою у хворих 2 групи, оскільки згідно з результатом аналізу біохімічного стеатотесту стеатоз гепатоцитів мінімального ступеня залишався у 11 осіб 2 групи (34,4%) проти 24 осіб 1 групи (85,7%) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Патогенетичним підґрунтям отриманих даних є вірогідна гіполіпідемічна дія Кверцетину із потенціюванням дії статинів: так, після лікування у 2 групі було зареєстровано лише 10 осіб із загальною гіперліпідемією за рахунок ХС ЛПНЩ (31,3%), у той час як у 1 групі гіперліпідемію реєстрували після лікування у 23 осіб (82,1%), тобто ефективність терапії Кверцетином перевищує традиційну у 2,63 рази, із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$).

Аналіз показників біохімічного аналізу крові, які вказують на динаміку біохімічних синдромів НАСГ вказує на вищу ефективність додаткового призначення Кверцетину до терапії, передбаченою протоколом, у хворих на ЦД 2 із ДХП. Так, підвищений до лікування вміст у крові загального білірубіну (у 1,8 рази, $p < 0,05$) в обох групах вірогідно зменшився – у 2-й групі у 1,4 рази ($p < 0,05$) за рахунок його як некон'югованої фракції, яка зменшилась у 1,4 рази із нормалізацією показника, так і кон'югованої фракції – у 1,4 рази ($p < 0,05$) (табл. 3.8). У 1 групі зниження вмісту загального білірубіну склало 1,2 рази ($p < 0,05$) за рахунок зниження лише некон'югованої фракції у 1,2 рази ($p < 0,05$),

прямий білірубін мав лише тенденцію до зниження на 10,3% ($p>0,05$).

Таблиця 3.8 – Показники функціональних проб та маркерів пошкодження печінки у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет типу 2 та ДХН до та після лікування

Показники	ЗО, n=30	Групи обстежених хворих			
		1, контрольна, n=28		2, основна, n=32	
		До	після	до	після
Білірубін заг. мкмоль/л	19,12± 1,27	34,25±1,21 *	29,03±1,19 */**	34,30±1,27 *	24,11±1,24 **/#
Білірубін пр., мкмоль/л	4,03± 0,41	7,56±0,45 *	6,78±0,37 *	7,58±0,43 *	5,34±0,29 **/#
Білірубін непрямий, мкмоль/л	15,09± 0,88	26,69±1,13 *	22,25±0,97 */**	26,72±1,25 *	18,77±0,72 */**/#
АсАТ, ммоль/ лхгод	0,41± 0,04	1,24±0,04 *	0,87±0,02*/**	1,23±0,06 *	0,63±0,01 */**/#
АлАТ, ммоль /лхгод	0,42± 0,05	1,51±0,16 *	1,13±0,08 */**	1,52±0,17 *	0,89±0,06 */**/#
ГГТ, ммоль /год×л	5,06± 0,17	7,22±0,14 *	7,63±0,15 *	7,25±0,16 *	6,08±0,13 */**/#
ЛФ, ммоль/год×л	1,24± 0,01	2,35±0,05 *	2,72±0,06 */**	2,33±0,04 *	1,74±0,02 */**/#
Тимолова проба, у.о.	2,50± 0,15	5,41±0,16 *	5,12±0,15 *	5,43±0,17 *	3,65±0,14 */**/#
Альбумін, г/л	45,64 ± 2,71	27,59 ± 1,22 *	31,47±2,48 *	28,32 ± 1,31 *	35,87±2,38 *
Steatotest, у.о.	0,17± 0,05	0,74± 0,03 *	0,63±0,04 *	0,75± 0,04 *	0,53±0,05 */**
FibroTest, у.о.	0,18± 0,01	0,55± 0,01 *	0,43±0,01 *	0,57± 0,01 *	0,38±0,01 */**/#
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 у хворих контрольної групи після лікування ($p<0,05$).					

Незважаючи на те, що статини і метформін можуть справити негативний вплив на цілісність мембрани гепатоцита, нами не було встановлено їх негативного впливу і на ферментативні маркери цитолізу. Навпаки, під впливом призначеної терапії у хворих обох груп активність АсАТ, підвищена до лікування у 3,0 рази ($p<0,05$), знизилась вірогідно у 1 групі – у 1,4 рази, у 2-й групі – у 1,9 рази ($p<0,05$), активність АлАТ, підвищена до

лікування у 3,6 рази ($p < 0,05$), знизилась відповідно у 1,3 та 1,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю істотної різниці між показниками після лікування у групах ($p < 0,05$) (рис. 3.4). При порівнянні показників після лікування із даними показниками у ПЗО слід вказати, що в жодній групі дані показники референтних значень не досягли ($p < 0,05$). Нами встановлено істотний вплив лише терапії із додаванням Кверцетину на маркери холестазу: так, підвищена до лікування активність ЛФ у 1,9 рази ($p < 0,05$) та ГГТ (підвищена до лікування у 1,4 рази ($p < 0,05$)) знизилась лише у 2 групі – у 1,2 та 1,3 рази ($p < 0,05$) без нормалізації показників, а у хворих 1 групи показники активності ЛФ та ГГТ навіть мали тенденцію до підвищення. Як демонструють результати дослідження (табл. 3.8), показник тимолової проби вірогідно знизився лише у хворих 2 групи у 1,5 рази ($p < 0,05$), а в 1 групі показник мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$) (рис. 3.5). Вміст альбумінів у крові, знизений до лікування, після лікування у обох групах мав лише тенденцію до підвищення ($p > 0,05$). Інтегральним маркером стеатозу печінки у хворих на НАСГ та тлі ЦД 2 із ДХН є зростання показника стеатотесту, який свідчить про ступінь стеатозу печінки. Максимальне зниження стеатотесту після лікування встановлено у хворих 2 групи – у 1,4 рази ($p < 0,05$) проти тенденції до зниження у 1 групі ($p > 0,05$) (рис. 3.6). Істотний вплив Кверцетину відзначений нами і у відношенні показника фібротесту: зниження після лікування склало в 2 групі у 1,2 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з вихідними даними, а у хворих 1 групи зміни були не вірогідні (табл. 3.8, рис. 3.7) ($p > 0,05$).

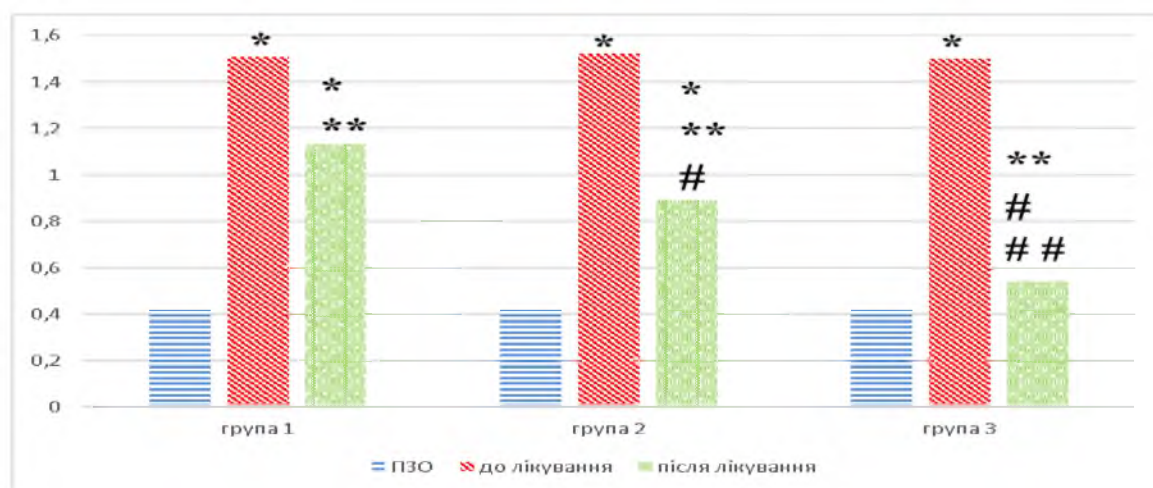


Рисунок 3.4 – Активність АЛП у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок есенціальними фосфоліпідами (1 група), ЕФЛ та кверцетином (2 група), біциклолом (3)

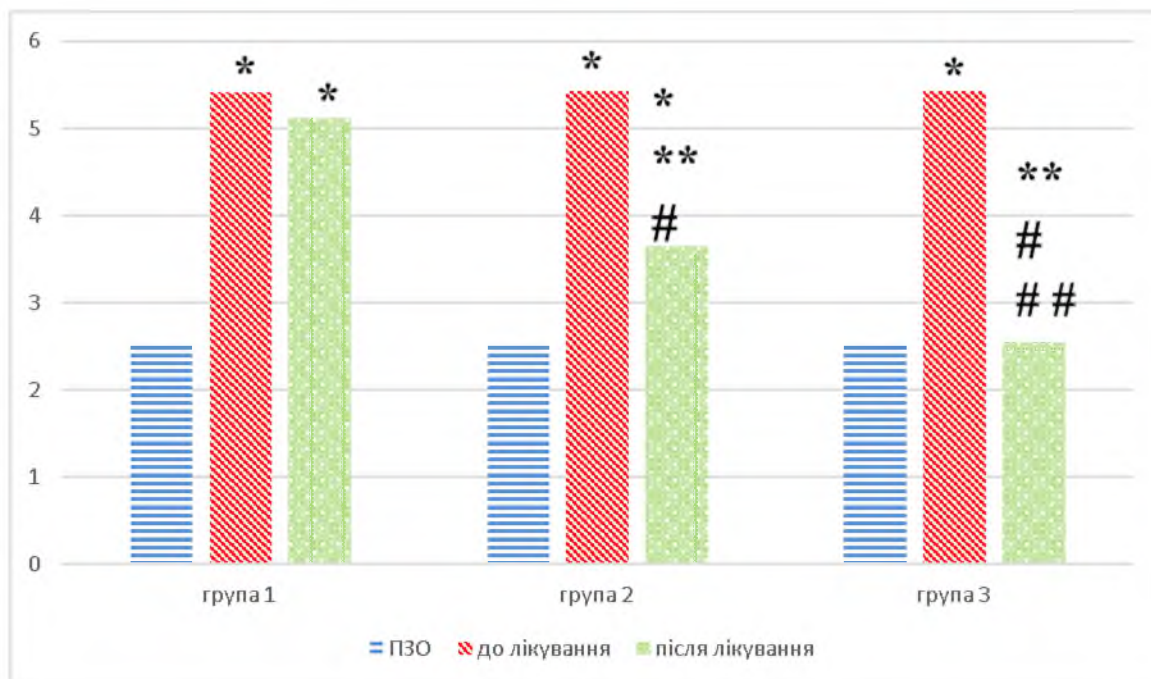


Рисунок 3.5 Показник активності мезенхімально-запального синдрому (тимолова проба) у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок есенціальними фосфоліпідами (1 група), ЕФЛ та кверцетином (2 група), біциклолом (3 група)

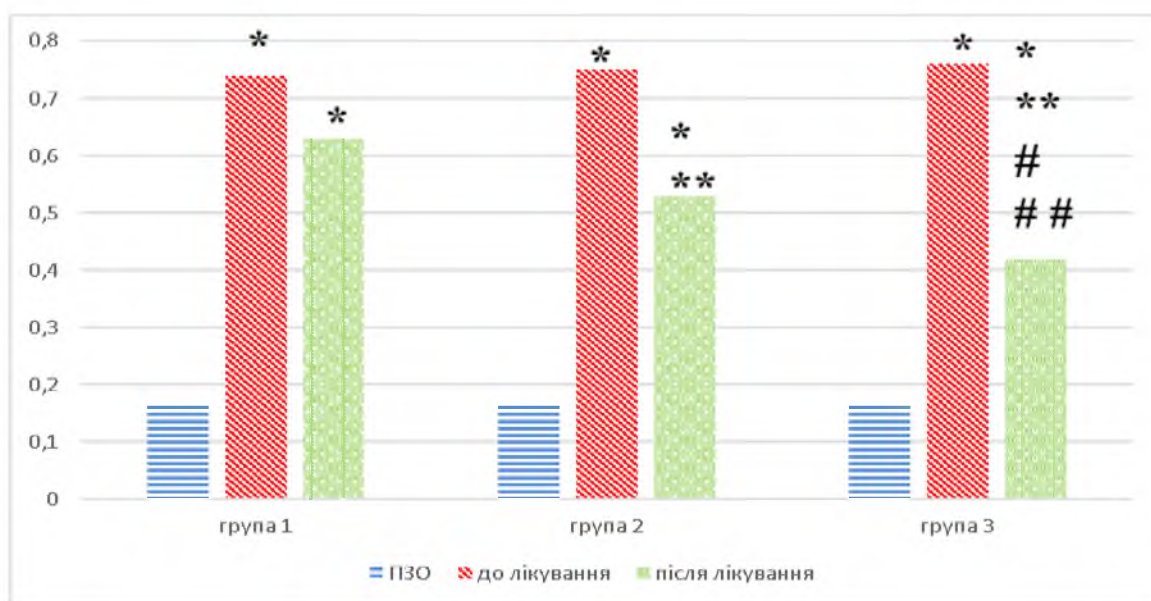


Рисунок 3.6 – Показник ступеня стеатозу гепатоцитів у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок есенціальними фосфоліпідами (1 група), ЕФЛ та кверцетином (2 група), біциклолом (3 група)

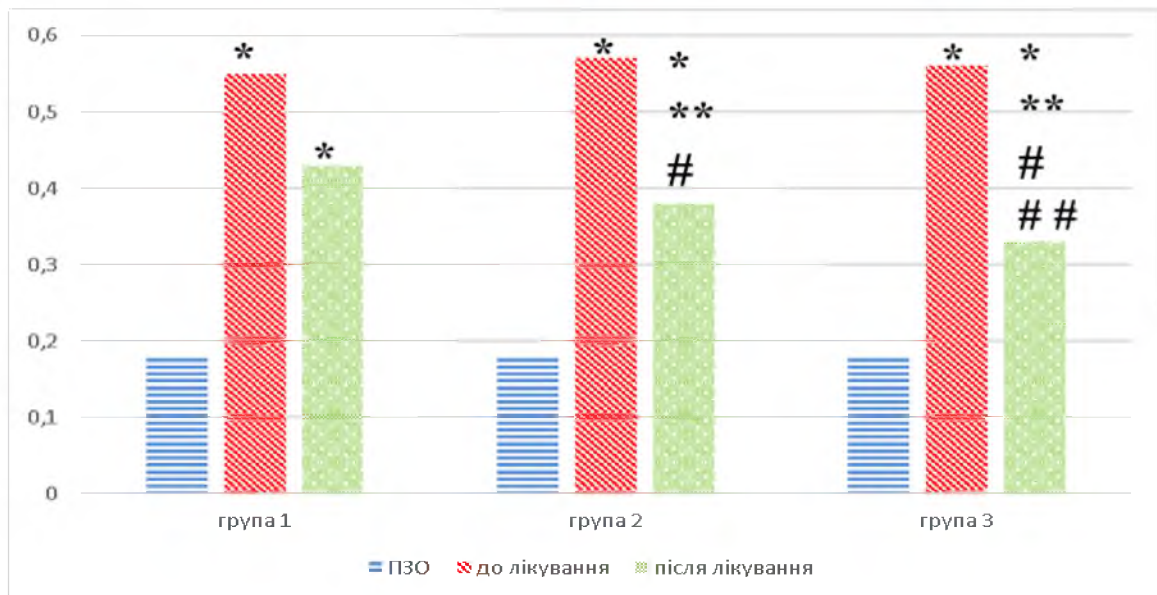


Рисунок 3.7 – Показник індексу фіброзу печінки у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок есенціальними фосфоліпідами (1 група), ЕФЛ та кверцетином (2 група), біциклолом (3) Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих контрольної групи після лікування ($p < 0,05$); ## - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 2 групи після лікування ($p < 0,05$).

Застосування Біциклолу у динаміці лікування хворих 3 групи відмічали більш інтенсивне зменшення клінічних проявів захворювання та нормалізація самопочуття пацієнтів (табл. 3.9). Зокрема, після лікування симптоми астено-вегетативного синдрому (АВС) у 1 групі спостерігалися у 2,9 рази рідше ($p < 0,05$) від частки хворих, в яких ці прояви були зафіксовані до лікування, водночас, у 3 групі прояви АВС за частотою їх маніфестації були зареєстровані у 15,0 разів меншої кількості осіб, які мали даний синдром до лікування ($p < 0,01$) із наявною істотною різницею в частоті АВС між групами після лікування ($p < 0,05$). При аналізі OR ефективність усунення АВС після лікування у 3 групі у 5,1 рази переважав показник у 1 групі ($p < 0,05$). Біль/дискомфорт/важкість у правому підребер'ї турбував після проведення лікування відповідно у 1 та 3 групах - у 1,2 та 18,2 рази меншої частки хворих у порівнянні з часткою хворих, в яких прояви були зафіксовані до лікування ($p < 0,01$), з істотною різницею в частоті прояву у міжгруповому аспекті ($p < 0,01$). OR щодо усунення абдомінального болю після лікування у 3 групі у 13,7

рази перевищувало показник у 1 групі ($p < 0,05$). На 90-й день лікування позитивна динаміка спостерігалася щодо усунення синдрому холестазу лише у 3 групі хворих, який наприкінці лікування був присутнім лише у 3 (9,4%) осіб ($p < 0,05$), що склало зниження частоти виявлення синдрому у 8,3 рази ($p < 0,01$), водночас, зміни в групі контролю були не вірогідні ($p > 0,01$). OR усунення клінічних проявів синдрому холестазу після лікування у 3 групі у 7,2 рази переважав показник у 1 групі ($p < 0,05$).

У хворих обох груп порівняння після лікування значно зменшились прояви диспепсії: зникла нудота, відрижка повітрям, здуття живота (див. табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Динаміка клінічних симптомів та синдромів у хворих на НАСГ та ЦД 2 до та після лікування (n, %)

Симптоми та синдроми	Група	До лікування, n (%)	На 90-й день лікування, n (%)	P 0-90	OR ДІ
Астено-вегетативний	1	26 (92,9%)	9 (32,1%)*	<0,05	OR 5,14 * ДІ 1,02-25,83
	3	29 (90,6%)	2 (6,3%)*/**	<0,01*	
Дискоморт/ біль у пр. підр.	1	15 (53,6%)	12 (42,9%)	>0,05	OR 13,71 * ДІ 1,67-112,23
	3	18 (56,3%)	1 (3,1%)*/**	<0,01*	
Диспепсія	1	23 (82,1%)	17 (60,7%)	>0,05	OR 6,47 * ДІ 1,72-24,44
	3	26 (81,3%)	3 (9,4%)*/**	<0,01*	
Гепатомегалія	1	28 (100%)	19 (67,9%)	<0,01*	OR 5,43 * ДІ 1,65-17,87
	3	32 (100%)	4 (12,5%)*/**	<0,01*	
С-м холестазу (клініч.)	1	19 (67,9%)	19 (67,9%)	>0,05	OR 7,24 * ДІ 1,94-27,07
	3	21 (65,6%)	3 (9,4%)*/**	<0,01*	
Спленомегалія	1	8 (28,6)	8 (28,6)	>0,05	OR 9,14 * ДІ 1,08-77,70
	3	9 (28,1)	1 (3,1)*/**	<0,01*	
Стеатоз	1	28 (100)	24 (85,7)	>0,05	OR 4,57 * ДІ 1,64-12,78
	3	32 (100)	6 (18,8)*/**	<0,01*	
Цитоліз	1	28 (100)	17 (60,7)	<0,05*	OR 19,43 * ДІ 2,43-155,50
	3	32 (100)	1 (3,1%)*/**	<0,01*	
С-м холестазу (б/х)	1	19 (67,9%)	23 (82,1%)	>0,05	OR 3,76 * ДІ 1,40-10,07
	3	21 (65,6%)	7 (21,9%)*/**	<0,01*	
Мезенхімально-запальний	1	26 (92,9%)	19 (67,9%)	>0,05	OR 21,71 * ДІ 2,73-172,80
	3	29 (90,6%)	1 (3,1%)*/**	<0,01*	
ПКН	1	18 (64,3%)	17 (60,7%)	>0,05	OR 19,43 * ДІ 2,43-155,50
	3	21 (65,6%)	1 (3,1%)*/**	<0,01*	

Так, після лікування симптоми диспепсії у 1 групі спостерігалися у 1,4 рази рідше ($p > 0,05$) від кількості пацієнтів, в яких дані прояви були зафіксовані до лікування, водночас, у 3 групі прояви диспепсичного синдрому за частотою їх маніфестації були

зареєстровані у 8,6 рази меншої кількості осіб, у порівнянні з тими, які мали даний синдром до лікування ($p < 0,01$) із наявною істотною різницею між групами після лікування ($p < 0,05$). OR усунення диспепсичного синдрому після лікування у 3 групі у 6,5 рази переважав показник у 1 групі ($p < 0,05$). Симптом гепатомегалії після лікування спостерігався значно рідше в обох групах спостереження: у 1 групі – у 1,5 рази, а у 3 групі – у 8,3 рази ($p < 0,01$) із наявною достовірною різницею в частоті прояву зазначеного синдрому між групами ($p < 0,05$). OR усунення синдрому гепатомегалії після лікування у 3 групі у 5,4 рази переважав показник у 1 групі ($p < 0,05$).

Зниження частоти симптому спленомегалії, зумовленого початковими проявами ПГ, після лікування спостерігалось лише в 3 групі спостереження: у 9,3 рази ($p < 0,01$) із наявною достовірною різницею в частоті прояву зазначеного синдрому між групами ($p < 0,05$). OR усунення синдрому спленомегалії після лікування у 3 групі у 9,1 рази переважав показник у 1 групі ($p < 0,05$).

Зниження частоти реєстрації сонографічного та біохімічного синдрому стеатозу гепатоцитів після лікування спостерігалось в обох групах спостереження: в 1 групі – у 1,2 рази рідше, а в 3 групі – у 5,6 рази ($p < 0,01$) із наявною достовірною різницею в частоті прояву зазначеного синдрому між групами ($p < 0,05$). OR усунення синдрому стеатозу після лікування у 3 групі у 4,6 рази переважав показник у 1 групі ($p < 0,05$).

Щодо частоти виявлення біохімічних синдромів НАСГ в динаміці лікування, то порівняльний аналіз отриманих показників теж вказує на істотне переважання ефективності лікування 3 групи (див. табл. 3.9). Так, після лікування маркери активного цитолізу гепатоцитів у 1 групі спостерігалися у 1,6 рази рідше ($p < 0,05$) від частки хворих, в яких ці прояви були зафіксовані до лікування, водночас, у 3 групі активність цитолізу була зареєстрована лише у 3,1% осіб, що склало зниження частоти у 33,3 рази ($p < 0,01$) із наявною різницею між групами після лікування ($p < 0,05$). При аналізі OR ефективність усунення цитолізу після лікування у 3 групі у 19,4 рази переважало показник у 1 групі ($p < 0,05$). Позитивна динаміка спостерігалася щодо усунення і біохімічних маркерів синдрому холестазу, причому лише у хворих 3 групи, який наприкінці лікування був присутнім лише у 7 (21,9%) осіб ($p < 0,05$), що склало зниження частоти виявлення синдрому в 3,1 рази ($p < 0,01$), водночас, зміни в групі контролю були не вірогідні і навіть

мали тенденцію до зростання ($p > 0,01$). OR усунення біохімічних маркерів синдрому холестазу після лікування у 3 групі у 3,8 рази переважало показник у 1 групі ($p < 0,05$).

Після лікування маркери активного мезенхімального запалення у 1 групі спостерігалися у 1,4 рази рідше ($p < 0,05$) від частки хворих, в яких ці прояви були зафіксовані до лікування, водночас, у 3 групі активність запального синдрому після лікування залишалася лише у 3,1% осіб, що склало зниження частоти у 29,2 рази ($p < 0,01$) із наявною істотною різницею між групами після лікування ($p < 0,05$). При аналізі OR – ефективність усунення синдрому цитолізу після лікування у 3 групі у 21,7 рази переважала показник у 1 групі ($p < 0,05$). Зниження частоти проявів ПКН після лікування спостерігалось лише в 3 групі спостереження: у 21,7 рази ($p < 0,01$) із наявною достовірною різницею в частоті прояву зазначеного синдрому між групами ($p < 0,05$). OR відновлення функціонального стану печінки після лікування у 3 групі у 19,4 рази переважало показник у 1 групі ($p < 0,05$) (див. табл. 3.9).

Позитивні зміни внаслідок призначеної терапії спостерігали під час проведення повторного УСГ дослідження (на 90-й день терапії): відновилися ехоструктура паренхіми печінки, зменшилися розміри печінки та селезінки (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Динаміка ультрасонографічних показників печінки у хворих на НАСГ та ЦД 2 до та наприкінці лікування, ($M \pm m$)

Показник	ПЗО	Група	До лікування	На 30-й день лікування
Вертикальний розмір правої частки печінки, мм	131,3±4,2	1	181,8±5,6*	163,7±2,5**/**
		3	180,1±5,2*	145,2±3,1**/#
Вертикальний розмір лівої частки печінки, мм	61,5±1,8	1	95,7±2,5*	72,3±2,0**/**
		3	95,1±2,3*	65,7±1,2**/#
Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у здорових осіб ($p < 0,05$); 2. ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); 3. # – різниця вірогідна у порівнянні з показником 1 групи ($p < 0,05$).				

Зокрема, вертикальний розмір правої частки печінки на 90-й день лікування зменшився на 9,6% ($p < 0,05$) у 1 групі, на 19,3% ($p < 0,05$) у 3 групі, вертикальний розмір лівої частки печінки – у 1,3 рази ($p < 0,05$) у 1 групі, та у 1,5 рази ($p < 0,05$) у 3 групі із істотною різницею показників між 1 та 3 групами ($p < 0,05$).

Аналіз біохімічних показників у хворих на НАСГ у динаміці лікування показав вірогідне зниження вмісту загального білірубину в крові у хворих 1 та 3 груп: у 1,2 ($p < 0,05$) та 2,1 рази ($p < 0,05$) відповідно з більш істотним зниженням аж до нормалізації даного показника у 3 групі ($p < 0,05$) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Показники пошкодження та функціонального стану печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 у динаміці лікування, ($M \pm m$)

Показник	ПЗО (n = 30)	Група	До лікування	На 90-й день лікування
Заг. білірубін, мкмоль/л	19,12±1,27	1	34,25±1,21*	29,03±1,19*/**
		3	34,37±1,23*	16,26±0,54 **/#
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,03±0,41	1	7,56±0,45*	6,78±0,37*/**
		3	7,58±0,51*	5,22±0,23**/#
Білірубін непрямий мкмоль/л	15,09±0,88	1	26,69±1,13*	22,25±0,97*/**
		3	26,79±0,98*	11,04±0,53**/#
АлАТ, ммоль/лхгод	0,42± 0,05	1	1,51±0,16*	1,13±0,08*/**
		3	1,50±0,15*	0,54±0,07**/#
АсАТ, ммоль/лхгод	0,41± 0,04	1	1,24±0,04*	0,87±0,02*/**
		3	1,21±0,05*	0,35±0,01 **/#
ГГТ, ммоль/лхгод	5,06± 0,17	1	7,22±0,14*	7,63±0,15*
		3	7,23±0,12*	5,52±0,13**/#
ЛФ, ммоль/лхгод	1,24± 0,01	1	2,35±0,05*	2,72±0,06*/**
		3	2,36±0,03*	1,37±0,03*/**/#
Тимолова проба, у.о.	2,50± 0,15	1	5,41±0,16 *	5,12±0,15*
		3	5,43±0,17*	2,55±0,08 **/#

Примітки: 1. * – різниця вірогідна порівняно з показником у 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 групи 1 ($p < 0,05$).

Вміст прямого білірубину у крові хворих на НАСГ достовірно знизився у пацієнтів

обох груп: у 1 групі – у 1,2 рази ($p < 0,05$), у 3 групі – у 1,5 рази ($p < 0,05$), із вірогідною різницею показника між 1 і 3 групами ($p < 0,05$); при цьому рівень кон'югованого білірубіну у пацієнтів 3 групи досяг нормативних значень і достовірно не відрізнявся від показника в ПЗО ($p > 0,05$). Щодо вмісту непрямого білірубіну динаміка виглядала наступним чином: на 90 день лікування вміст його у крові істотно знизився у пацієнтів 1 та 3 груп – відповідно у 1,2 ($p < 0,05$) та 2,4 рази ($p < 0,05$). При цьому у пацієнтів 3 групи спостерігалася повна нормалізація показника на 90 день. Щодо корекції параметрів цитолітичного синдрому, то після лікування встановлено зниження активності АлАТ у хворих усіх груп: у 1 групі – у 1,3 рази ($p < 0,05$), у 3 групі - у 2,8 рази відповідно ($p < 0,05$) з вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$) (рис. 3.4) з повною нормалізацією вказаного показника у пацієнтів 3 групи ($p > 0,05$). Подібна динаміка спостерігалася в групах пацієнтів щодо зниження активності АсАТ: зниження у 1-ій групі склало у 1,4 рази ($p < 0,05$), 3-ій – 3,5 рази ($p < 0,05$) відповідно із вірогідною міжгруповою різницею показника ($p < 0,05$). Така динаміка змін активності амінотрансфераз свідчить про те, що у пацієнтів з НАСГ та ЦД 2 та ДХН максимальний вплив на усунення цитолітичного синдрому мало призначення Біциклолу.

Про позитивний вплив Біциклолу щодо усунення синдрому внутрішньопечінкового холестазу свідчить зниження активності ГГТ та ЛФ. Так, у хворих 3 групи встановлено вірогідне зниження активності ГГТ (у 1,3 рази ($p < 0,05$)) із його нормалізацією у хворих 3-ї групи проти тенденції до зростання ($p > 0,05$) у 1 групі. Водночас, активність ЛФ після лікування достовірно зросла у 1 групі у 1,2 рази ($p < 0,05$), у 3 групі – знизилася у 1,7 рази ($p < 0,05$) із вірогідною міжгруповою різницею показника ($p < 0,05$). Про вищий протизапальний ефект терапії Біциклолу проти призначення ЕФЛ свідчать результати дослідження тимолової проби, яка після лікування істотно знизилась лише у хворих 3 групи - у 2,1 рази ($p < 0,05$) проти невірогідних змін ($p > 0,05$) у 1-й групі.

Підвищений до лікування показник стеатозу гепатоцитів, що перевищував референтні значення у 4,0 рази ($p < 0,05$) – під впливом лікування також вірогідно знизився у хворих 1 та 3 груп спостереження – відповідно у 1,2 та 1,8 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (табл. 3.12, рис. 3.6).

Таблиця 3.12 – Показники ступеня стеатозу гепатоцитів (за даними стеатотесту) та індексу фіброзу печінки (за даними фібротесту) у хворих на неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2 та ДХН у динаміці лікування ($M \pm m$)

ПЗО	Показники	Групи обстежених хворих	
		Група 1 (n=28)	Група 3 (n=32)
	Стеатотест	0,17±0,05	
	Фібротест	0,18±0,01	
До лік.	Стеатотест	0,74±0,03 *	0,76±0,02 *
	Фібротест	0,55±0,01 *	0,56±0,01 *
Через 90 днів	Стеатотест	0,63±0,04 */**	0,42±0,01 */**/#
	Фібротест	0,43±0,01 */**	0,33±0,01 */**/#

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 групи 1 ($p < 0,05$).

Таким чином, і традиційне лікування ЕФЛ, і препарат Біциклол активно впливають і упродовж 90 днів лікування сприяють зниженню основних компонентів патологічного процесу в печінці при НАСГ – цитолізу та жирової дистрофії гепатоцитів, однак Біциклол у складі комплексної гіпоглікемізуючої та гіполіпідемічної терапії впливає інтенсивніше. Водночас, вплив традиційної терапії на активність фіброзування печінки, згідно з результатами наших досліджень, теж був вірогідно нижчий від запропонованої терапії Біциклолом. Зокрема, підвищений до лікування показник ФіброТесту (у 3,2 рази, $p < 0,05$) у динаміці лікування у хворих 1 групи знизився в 1,3 рази ($p < 0,05$), а у хворих 3 групи – у 1,7 рази ($p < 0,05$) (рис. 3.7) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про сприятливий протизапальний ефект Біциклолу, який сприяє гальмуванню фіброзування печінки. Таким чином, призначення Біциклолу при НАСГ на тлі ЦД 2 із ДХН є ефективним, оскільки зареєстровано позитивний вплив препарату на провідні клінічні та біохімічні синдроми НАСГ, що дещо перевищує за інтенсивністю впливу традиційну терапію есенціальними фосоліпідами і цей факт співпадає з результатами інших дослідників [185, 302].

Резюме.

1. У хворих на ЦД 2 частота та інтенсивність клінічних синдромів НАСГ була істотно вища, ніж за наявності ожиріння: абдомінального дискомфорту – у 3,36 рази частіше ($p < 0,05$), спленомегалії – у 1,28 рази, холестазу – у 1,60 рази ($p > 0,05$). Частота та інтенсивність біохімічних синдромів НАСГ відрізнялась різноспрямовано: на тлі ожиріння – переважали прояви мезенхімального запалення (у 3,21 рази) ($p < 0,05$), за ЦД 2 переважала частота холестазу (у 1,60 рази) та ПКН (у 2,40 рази) ($p > 0,05$).
2. У хворих на ЦД 2, ускладнений ДХН, встановлено вищу частоту та інтенсивність астено-вегетативного синдрому (у 2,5 рази) ($p < 0,05$), диспепсії (у 1,33 рази), холестазу (1,52 рази), спленомегалії (1,43 рази) ($p > 0,05$), вираженість гепатомегалії (у 1,8 рази проти 1,5 рази) ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом на тлі ЦД 2 без ускладнень, а також вищу частоту маніфестації мезенхімального запалення (у 2,50 рази) ($p < 0,05$), холестазу (у 1,40 рази) та ПКН (у 1,69 рази) ($p > 0,05$).
3. За умов НАСГ на тлі ЦД 2 із ДХН встановлено глибші розлади пігментного обміну ніж за ЦД 2 без ДХН (гіпербілірубінемія у 2,9 проти 2,4 рази вища) ($p < 0,05$), вища інтенсивність проявів холестазу (у 1,9 проти 1,6 рази), зниження білково-синтетичної функції печінки (1,6 проти 1,2 рази), підвищення ступеня стеатозу (у 4,4 рази проти 3,7 рази), стадії фіброзу (у 2,6 рази проти 2,3 рази), зростання ГРІ (у 2,6 проти 2,1 рази), що прогресували із зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). Водночас, активність цитолізу гепатоцитів та мезенхімального запалення від стадії ДХН не залежали ($p > 0,05$).
4. У хворих на НАСГ на тлі ожиріння максимальна кількість хворих мали F0 стадію фіброзу (60,0%), 30,0% мали F1 стадію і 10,0% - F2 стадію ФП. За коморбідності НАСГ із ЦД 2 без ускладнень – F0 стадія фіброзу теж зустрічалася найчастіше – у 44,0% пацієнтів, F1 – у 32,0% обстежених, F2 – у 16,0% та F3 – у 8,0%. Водночас, за умов НАСГ на тлі ЦД 2 та ДХН максимальна кількість хворих мали F1 стадію фіброзу (44,3%), 32,9% мали F2 стадію і 17,1% - F3 стадію фіброзу печінки, а F0 стадію – 5,7%.
5. Додавання до комплексної терапії НАСГ, ЦД 2 та ДХН кверцетину упродовж 90 днів сприяло зниженню інтенсивності та частоти маніфестації основних клініко-лабораторних симптомів загострення НАСГ, вірогідному зниженню інтенсивності

запалення в печінці (цитолізу (у межах 1,7-1,9 рази), мезенхімального запалення (у 1,5 рази), холестазу (у 1,2 рази) ($p < 0,05$)), зворотньому розвитку стеатозу печінки (за даними стеатотесту у 1,4 рази ($p < 0,05$)), зниження показника фібротесту (у 1,5 рази ($p < 0,05$)).

6. Лікування Біциклолом упродовж 3 місяців НАСГ у хворих на ЦД 2 є ефективним щодо істотного зниження інтенсивності проявів астено-вегетативного, диспепсичного, холестатичного синдромів, абдомінального дискомфорту та гепатомегалії. Застосування Біциклолу упродовж 3 місяців сприяло усуненню біохімічних синдромів НАСГ у хворих на ЦД типу 2: цитолізу (у межах 2,8-3,5 рази), холестазу (у межах 1,3-1,7 рази), мезенхімального запалення (у 2,1 рази, $p < 0,05$) із повною нормалізацією їх маркерів, сприяло вірогідному зворотньому розвитку стеатозу гепатоцитів (у 1,8 рази, $p < 0,05$) та зниженню індексу фіброзу печінки (у 1,7 рази, $p < 0,05$). Курс лікування рекомендовано проводити хворим на НАСГ на тлі ЦД 2 із ДХН упродовж 90 днів 1 або 2 рази на рік.

Результати досліджень, викладені в цьому розділі, висвітлені у наступних друкованих працях: 1, 2, 13, 17, 57, 58, 59, 157, 165, 169, 170, 171, 172, 173.

РОЗДІЛ 4
ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ОКСИДАТИВНОГО ТА НІТРОЗИТИВНОГО СТРЕСУ,
МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, СТАНУ ЧИННИКІВ
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ (СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ), ДИСЛІПІДЕМІЇ,
ГІПЕРГЛІКЕМІЇ, НЕОБМЕЖЕНОГО ПЛАЗМОВОГО ПРОТЕОЛІЗУ,
КОЛАГЕНОГЕНЕЗУ ТА КОЛАГЕНОЛІЗУ НА РОЗВИТОК ТА
ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ НА
ОЖИРІННЯ, ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ТА
СТАДІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ. ЕФЕКТИВНІСТЬ БІЦИКЛОЛУ ТА
КВЕРЦЕТИНУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

4.1 Інтенсивність оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу, змін ліпідного спектру крові, глікемії, плазмового протеолізу, колагеногенезу та колагенолізу на розвиток та прогресування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння, цукровий діабет типу 2 залежно від наявності та стадії діабетичної нефропатії

Проведене проспективне дослідження, в якому взяли участь 160 пацієнтів та 30 ПЗО. Зокрема, 25 хворих на НАСГ із ЦД типу 2 (1 група), 20 хворих на НАСГ і ожиріння I ступеня (2 група). 70 хворих на НАСГ та ДХН I-IV стадії (3 група), серед яких 31 випадок ДХН I-II стадії (44,3%) (3а група), 20 осіб із ДХН III стадії (28,6%) (3б група), 19 осіб із ДХН IV стадії (27,1%) (3в група). Групи порівняння склали 45 хворих на ЦД типу 2 з ДХН I-IV стадії без НАСГ (4 група), серед яких 18 із ДХН I-II стадії (40,0%) (4а група), 14 осіб із ДХН III стадії (31,1%) (4б група), 13 осіб із ДХН IV стадії (28,9%) (4в група), а також 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі (5 група). Коморбідним захворюванням у 82,6% хворих на НАСГ був ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, у 17,4% пацієнтів з НАСГ коморбідним захворюванням було ожиріння. 17,9% хворих на ЦД 2 не мали коморбідної ДХН, а 82,1% мали ДХН.

Результати дослідження глікемічного профілю у хворих на НАСГ та ожиріння, ЦД 2, вмісту в крові інсуліну та обчислення індексів ІР вказують на поглиблення синдрому ІР із приєднанням ускладнення коморбідного ЦД 2 на ДХН. Так, уміст у крові глюкози натще, а також постпрандіальної (пп) глюкози у хворих 2 групи вірогідно перевищували значення у ПЗО у 1,3 рази ($p < 0,05$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Показники глікемії та вмісту в крові інсуліну, глікозильованого гемоглобіну, індексів ІР у хворих на НАСГ та ожиріння, НАСГ та цукровий діабет типу 2 залежно наявності ДХН та від стадії ДХН (М ± m)

Показники, од. вимір	ПЗО (n=30)	Групи обстежених хворих					
		НАСГ із ож, n=20	НАСГ із ЦД 2, n=25	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-IV, n=70	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II, n=31	НАСГ із ЦД 2 та ДХН III, n=20	НАСГ із ЦД 2 та ДХН IV, n=19
Глюкоза натще, ммоль/л	4,23± 0,27	5,33± 0,25 *	6,82± 0,31 */**	8,69±0,51 */**/**	7,78 ± 0,24 */**/**/#	8,52 ± 0,37 */ **/**/###	9,67 ± 0,44 */**/ ***/###
Інсулін натще, мкОД/л	9,22± 2,17	13,43± 1,25 *	20,35± 1,53 */**	28,32± 2,15 */**/**	23,50 ± 2,21 */**	28,97 ± 2,53 */**/**	32,39 ± 2,15 */ **/**/ ##
Глюкоза пп, ммоль/л	6,15 ± 0,13	8,27 ± 0,19*	10,72± 0,31 */**	11,95± 0,23 */**/**	10,78 ± 0,24 */**/#	11,52 ± 0,37 */ **/**/###	12,67 ± 0,44 */ **/**/ ##
Hb A1C , %	4,07± 0,23	5,11± 0,26*	6,70± 0,31 */**	9,30±0,31 */**/**	7,63 ± 0,43 */**/**/#	9,95 ± 0,52 */**/**/ ##	10,37 ± 0,47 */**/**/###
Індекс НОМА-IR2	1,14± 0,16	1,75± 0,19*	2,78± 0,31 */**	4,02±0,35 */**/**	3,28±0,24 */**/**	4,08±0,21 */**/**/ ##	4,65±0,20 */**/**/###
S, %	87,70± 7,24	57,10± 7,31*	36,02± 3,27 */**	24,90± 2,13 */**/**	30,51±2,12 */**	24,50±2,87 */**/**	21,52±2,18 */**/**/###
Індекс маси тіла, кг/м2	23,08± 1,65	33,77±1,05*	28,21± 1,14 */**	29,59± 1,09 */**	30,12± 1,33 *	29,48±1,19 */**	29,17±1,45 */**

Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ожирінням (p<0,05); 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН (p<0,05); 5. ## - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II (p<0,05).

Однак, у хворих 1 групи зазначені показники змінювалися більш суттєво: вміст глюкози натще перевищував дані у ПЗО у 1,6 рази, а пп глюкози – у 1,7 рази (p<0,05). Аналіз показників у хворих 3 групи, зокрема, вміст у крові глюкози натще та пп, показав, що вони максимально вірогідно перевищували значення у ПЗО: відповідно у 2,1 та 1,9 рази (p<0,05) (див. табл. 4.1). Слід також вказати, що вміст глюкози натще і пп зростав із

зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). Наслідком тривалих епізодів пп глікемії стало зростання вмісту в крові глікозильованого гемоглобіну у хворих 1 групи – у 1,6 рази, 2 групи – у 1,3 рази, 3 групи – у 2,2 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 4.1, рис. 4.1), причому, із збільшення стадії ДХН його рівень вірогідно зростає ($p < 0,05$).

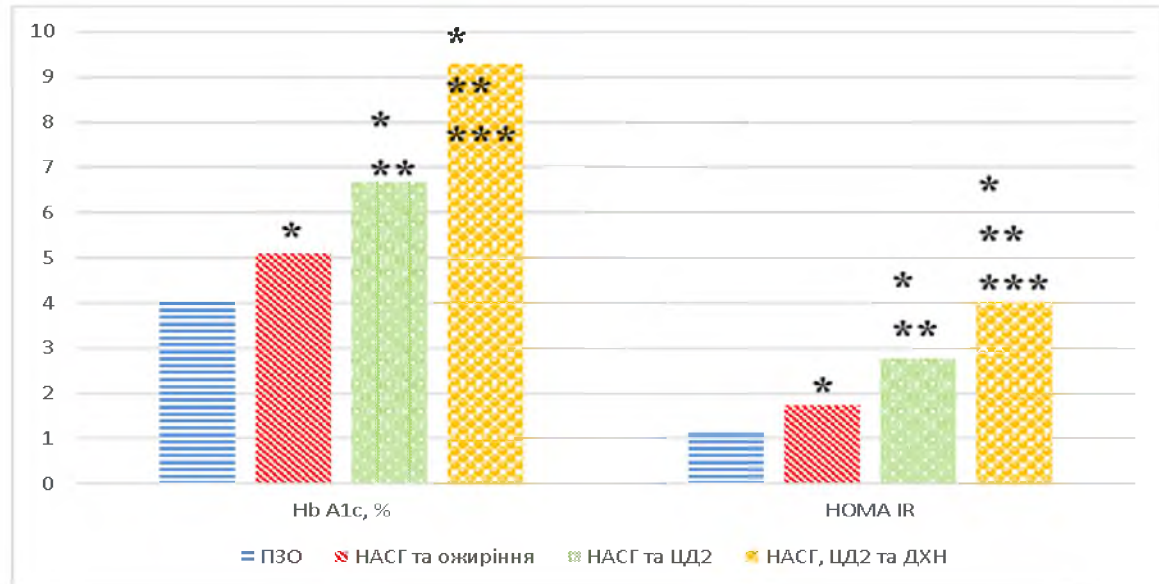


Рисунок 4.1 – Вміст у крові глікозильованого гемоглобіну та індексу HOMA IR2 у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням, цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності діабетичної хвороби нирок

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ожирінням ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 ($p < 0,05$).

Дослідження вмісту в крові інсуліну натще вказує на гіперінсулінемію у хворих 1 групи – у 2,2 рази, 2 групи – у 1,5 рази, і максимально у хворих 3 групи – у 3,1 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 4.1), причому, із збільшення стадії ДХН його рівень вірогідно зростає ($p < 0,05$). Обчислення показника HOMA IR дає підстави дійти висновку щодо зростання ступеня IR у напрямку 2 група (зростання у 1,5 рази) 1 група (у 2,4 рази), 3 група (3,5 рази) ($p < 0,05$) (див. табл. 4.1, рис. 4.1), зі збільшення стадії ДХН HOMA IR вірогідно зростає ($p < 0,05$). Аналогічні за інтенсивністю, але із протилежним спрямуванням змін зареєстровані зміни показника S, який передбачає ступінь чутливості інсулінових рецепторів до впливу гормону ($p < 0,05$) (див. табл. 4.1), зі збільшення стадії ДХН S вірогідно знижувався ($p < 0,05$).

Аналіз показника ІМТ вказує на найвищі значення у хворих 2 групи (у 1,5 рази), а у хворих 1 та 3 груп рівень ІМТ був нижчий (відповідно перевищення показника у ПЗО у 1,2 та 1,3 рази) ($p < 0,05$) (див. табл. 4.1). ІМТ від стадії ДХН не залежав ($p > 0,05$). Таким чином, у хворих на НАСГ із ЦД та ДХН вміст у крові глюкози натще та постпрандіально, HbA1c, інсуліну, НОМА IR максимально перевищували значення у ПЗО серед груп порівняння ($p < 0,05$) і зростали із зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). ІМТ від стадії ДХН не залежав ($p > 0,05$).

Аналіз ліпідограми хворих на НАСГ та ЦД 2 вказує на поглиблення ліпідного дистрес-синдрому із приєднанням ускладнення ДХН (табл. 4.2). Так, вміст у крові загальних ліпідів у хворих 1 та 2 груп перевищував показник у ПЗО у 1,4 рази ($p < 0,05$), а у хворих 3 групи – у 1,5 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між 3а і 3б, в групами ($p < 0,05$). Вміст у крові загального холестеролу у 1 групі перевищив референтні значення у 1,6 рази ($p < 0,05$), 2 групі – у 1,5 рази ($p < 0,05$), а у 3 групі – у 1,8 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між показниками 3а та 3в груп ($p < 0,05$). Рівень гіперхолестеролемії ЛПНЩ у обстежених хворих на ЦД 2 1 групи перевищував дані у ПЗО у 1,8 рази ($p < 0,05$) проти зростання у 1,7 рази у 2 групі, із максимальними значеннями у хворих 3 групи – у 1,9 рази ($p < 0,05$). Зазначимо, що вміст у крові ХС ЛПНЩ від стадії ДХН не залежав ($p > 0,05$). Максимальний вміст у крові ТГ був встановлений у хворих 3 групи, показник перевищив референтні значення у 2,5 рази ($p < 0,05$) проти 1,9 рази у 1 групі та 1,6 рази у 2 групі спостереження ($p < 0,05$). Концентрація ТГ від стадії ДХН не залежала ($p > 0,05$) (див. табл. 4.2). Водночас, вміст у крові єдиної протиатерогенної фракції ЛП – ЛПВЩ був знижений у всіх групах хворих – відповідно у 1 та 2 групах – у 1,3 рази ($p < 0,05$), у 3 групі – у 1,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між 3в та 3а, 3б групами ($p < 0,05$). Очікуваним наслідком встановленої дисліпідемії стало істотне зростання ІА, максимальні значення якого теж було встановлено у 3 групі хворих – зростання у 3,1 рази ($p < 0,05$) проти зростання відповідно у 1 та 2 групах – у 2,7 та 2,3 рази ($p < 0,05$) (рис. 4.2).

Крім синдрому ІР у обстежених хворих, причиною дисліпідемії та гіперліпідемії проатерогенних фракцій ЛПP нами встановлено порушення процесів регуляції синтезу та утилізації ліпідів внаслідок дисбалансу гормонів жирової тканини – лептину та адипонектину (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Результати досліджень ліпідного спектру крові у хворих на НАСГ, ожиріння, цукровий діабет типу 2 залежно від наявності ДХН та від стадії ДХН (M ± m)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ із ож, n=20	НАСГ із ЦД 2, n=25	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-IV, n=70	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II, n=31	НАСГ із ЦД 2 та ДХН III, n=20	НАСГ із ЦД 2 та ДХН IV, n=19
Загальні ліпіди, ммоль/л	5,87±0,11	8,05±0,13 *	8,13±0,15 *	8,86±0,23 */**/**	8,55±0,10 */**	8,98±0,18 */**/**/##	9,06±0,22 */**/**/###
ЗХС, ммоль/л	4,38±0,10	6,56±0,13*	7,19±0,17*/**	7,67±0,16 */**/**	7,34 ± 0,12 */**	7,65±0,15 */**/**	7,91 ± 0,13 */**/**/###
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,29±0,04	0,98±0,02*	0,96±0,02 *	0,92±0,01 *	0,93 ± 0,01 *	0,91 ± 0,03 *	0,85 ± 0,01 */**/**/###
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,43±0,02	4,01±0,12*	4,37±0,09*/**	4,65±0,14 */**	4,59 ± 0,09 */**	4,68±0,07 */**	4,77 ± 0,08 */**/**
ТГ, ммоль/л	1,47±0,03	2,35±0,07*	2,92±0,14*/**	3,63±0,06 */**/**	3,27±0,13 */**	3,69±0,11 */**/**	3,95±0,10 */**/**/###
ІА	2,39±0,05	5,69±0,08 *	6,49±0,11*/**	7,34±0,14 */**/**	6,89±0,07 */**/**	7,41±0,09 */**/**/##	8,31±0,07 */**/**/###/####
Лептин, нг/мл	7,15±0,27	33,25±1,25*	35,27±1,31*	38,64±1,29 */**	38,13±1,44*	38,67±1,33*/**	38,91±1,12*/**
Адипонектин, нг/мл	7,76 ± 0,17	3,63 ± 0,12 *	2,51 ± 0,04 */**	2,15 ± 0,07 */**/**	2,27 ± 0,03 */**/**	2,15 ± 0,06 */**/**	2,06 ± 0,05 */**/**/###

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ожирінням (p<0,05); 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН (p<0,05); 5. ## - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II (p<0,05); 6. ### - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН III (p<0,05).

Вміст у крові лептину перевищував такий рівень у групі ПЗО відповідно у хворих 1, 2 та 3 груп – у 4,9 рази, 4,7 рази та 5,4 рази (p<0,05), однак не залежав від стадії ДХН (p>0,05). Водночас, вміст у крові адипонектину був нижчий від показника у ПЗО у хворих

1 групи – у 2,1 рази, 2 групи – у 3,1 рази, 3 групи – у 3,6 рази ($p < 0,05$) (рис. 4.2), однак від стадії ДХН не залежав ($p > 0,05$).

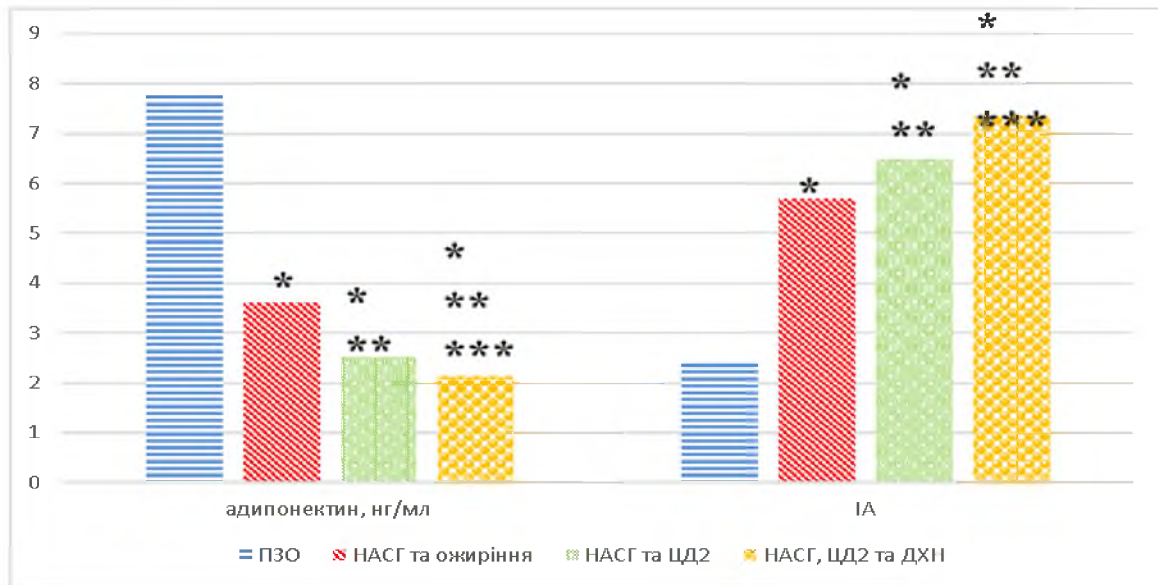


Рисунок 4.2 – Вміст у крові адипонектину та показники індексу атерогенності у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням, цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності діабетичної хвороби нирок

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ожирінням ($p < 0,05$);
 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 ($p < 0,05$).

Важливою метаболічною основою розвитку та прогресування НАСГ є оксидативний стрес. Дослідження інтенсивності ОС у хворих на НАСГ показало його вищу інтенсивність за коморбідності з ЦД 2 у порівнянні з такою при ожирінні – із перевищенням референтних значень вмісту в крові МА відповідно у 1,9 проти 1,5 рази ($p < 0,05$), а за вмістом ППЗ – відповідно у 1,6 та 1,3 рази ($p < 0,05$) (табл. 4.3). Однак, за наявності ДХН на тлі ЦД 2 активність ОС була ще вища – за вмістом МА у 2,1 рази ($p < 0,05$), за вмістом у крові ППЗ – у 1,9 рази ($p < 0,05$), із наявністю міжгрупової різниці між показниками у 3а та 3в групах ($p < 0,05$).

Крім активації ПОЛ, як компонента ОС, в патогенезі НАСГ доведено фігурує активація окиснювальної модифікації білків. Нами встановлено істотне зростання вмісту в крові продукту ОМБ АКДНФГ ОХ відповідно у хворих 1 групи – у 2,0 рази, 2 групи – у 1,7 рази із максимальним зростанням – у 2,3 рази в 3 групі хворих ($p < 0,05$). Інтенсивність

ОМБ від стадії ДХН не залежала ($p > 0,05$). Аналіз провідних чинників системи АОЗ, яка протидіє ОС, свідчить про їх пригнічення або виснаження у групах обстежених хворих (див. табл. 4.3). Вміст в еритроцитах ВГ був знижений відповідно у 1, 2 та 3 групах – у 1,5, 1,3 та 1,7 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці між даними показниками у 3а та 3в групах ($p < 0,05$).

Таблиця 4.3 – Результати досліджень інтенсивності оксидативного стресу та чинників антиоксидантного захисту у хворих на НАСГ, ожиріння, цукровий діабет типу 2 залежно від наявності ДХН та від стадії ДХН ($M \pm m$)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ із ож, n=20	НАСГ із ЦД 2, n=25	НАСГ, ЦД 2, ДХН I-IV, n=70	НАСГ із ЦД 2, ДХН I-II, n=31	НАСГ із ЦД 2 та ДХН III, n=20	НАСГ із ЦД 2 та ДХН IV, n=19
МА пл., мкмоль/годхл	2,22±0,09	3,42±0,07*	4,12±0,10***	4,71±0,09***	4,59±0,08*/**	4,74±0,11***	4,98±0,07***/###
ПЗ, Е220/мл	2,89±0,02	3,78±0,06*	4,67±0,07***	5,53±0,09***	5,37±0,07*/**	5,59±0,08***	5,74±0,09***/###
АКДФ Г ОХ, о.од.г/л білка	1,37±0,03	2,32±0,08*	2,78±0,05***	3,17±0,08***	3,08±0,07*/**	3,25±0,05***	3,37±0,07***
ВГ, мкмоль/л	0,93±0,03	0,74±0,03*	0,60±0,02***	0,53±0,02***	0,57±0,02***	0,48±0,01***	0,42±0,02***/###
ГП, нмоль ВГ/хв×Г Нб	152,2±3,46	144,28±4,45	131,70±5,18*	120,31±5,12***	127,53±4,45*	120,26±4,72**	115,88±4,07***

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);
 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ожирінням ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 ($p < 0,05$); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН ($p < 0,05$); 5. ### - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II ($p < 0,05$);

Водночас, активність ГП була також знижена у 1 та 3 групах – у 1,2 та 1,3 рази

($p < 0,05$), та від стадії ДХН не залежала ($p > 0,05$). У хворих 2 групи – показник мав лише тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Таким чином, дослідження метаболічних передумов розвитку та прогресування НАСГ на тлі різних коморбідних станів вказує на максимальну інтенсивність синдрому ІР, ліпідного дистрес-синдрому та ОС (за вмістом в крові продуктів ПОЛ та ОМБ) із пригніченням чи виснаженням провідних чинників системи АОЗ у хворих на НАСГ за коморбідності з ЦД 2, ускладненого ДХН.

Дослідження інтенсивності ендотоксикозу у хворих із поєднаним перебігом НАСГ, ЦД 2 із ДХН I-IV стадій виявило залежність інтенсивності метаболічної інтоксикації від виду коморбідного захворювання, а також від стадії ДХН (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Результати дослідження інтенсивності ендогенної інтоксикації, необмеженого протеолізу та апоптозу гепатоцитів (вміст у крові цитокератину-18) у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, ЦД 2 із діабетичною хворобою нирок I-IV стадій ($M \pm m$)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ із ож, n=20	НАСГ із ЦД 2, n=25	НАСГ ЦД 2, ДХН, n=70	НАСГ із ЦД 2 ДХН I-II, n=31	НАСГ із ЦД 2 та ДХН III, n=20	НАСГ із ЦД 2 та ДХН IV, n=19
СМП у.о./л	254,0,23 ± 0,002	0,32 ± 0,001 *	0,39 ± 0,002 **	0,43 ± 0,002 ***	0,41 ± 0,002 **/#	0,45 ± 0,003 **/###	0,46 ± 0,003 **/###
ЛЛАА, Е440/мл×год	2,41 ± 0,02	2,94 ± 0,03 *	3,75 ± 0,04 **	4,15 ± 0,05 **/**	4,10 ± 0,03 **/**	4,18 ± 0,03 **/**	4,21 ± 0,02 **/**/###
Цитокератин-18, Од/л	55,62 ± 5,37	383,97 ± 15,43 *	449,72 ± 17,68 **	483,95 ± 19,22 **	466,23 ± 16,35 **	481,99 ± 19,54 **	498,72 ± 17,68 **

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ожирінням ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 ($p < 0,05$); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН ($p < 0,05$); 5. ### - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II ($p < 0,05$).

Так, вміст у крові СМП перевищував показник у ПЗО відповідно у 1, 2 та 3 групах – у 1,7, 1,4 та 1,9 рази ($p < 0,05$) та зростав із зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). Аналіз результатів дослідження інтенсивності необмеженого протеолізу у хворих на НАСГ, із ожирінням та ЦД 2 із ДХН вказує на максимальну інтенсивність лізису азоальбуміну у

хворих 3 групи – у 1,7 рази проти 1,6 та 1,2 рази відповідно в 1 та 2 групах ($p < 0,05$). ІЛАА зростала зі збільшенням стадії ДХН ($p < 0,05$) (див. табл. 4.4).

Індукція ОС, ендотоксикозу, активація плазмового протеолізу є тими універсальними механізмами, які прискорюють програмовану смерть клітини. Дослідження вмісту цитокератину-18 – одного з неінвазивних маркерів апоптозу гепатоцитів [9] показало, що у хворих на НАСГ показник був істотно вищим у порівнянні з ПЗО: у хворих 1 групи – у 6,9 рази, 2 групи – у 8,1, та максимально у 3 групі - відповідно у 8,7 рази ($p < 0,05$) за наявності вірогідної статистичної різниці між групами 1 та 2, 1 та 3 ($p < 0,05$). Водночас, вміст у крові ЦК-18 не залежав від стадії ДХН ($p < 0,05$) (табл. 4.4). Вміст у крові ЦК-18 у хворих на НАСГ, ЦД 2 та ДХН показав наявність кореляційних сильних та середньої сили взаємозв'язків з активністю цитолізу гепатоцитів: АлАТ ($r=0,70$, $p < 0,05$), АсАТ ($r=0,75$, $p < 0,05$), холестазу (ГГТ, $r=0,45$, $p < 0,05$), НОМА-IR ($r=0,63$, $p < 0,05$), вмістом у крові ЗХС ($r=0,57$, $p < 0,05$), ТГ ($r=0,62$, $p < 0,05$), МА ($r=0,63$, $p < 0,05$), АКДФГ ОХ ($r=0,58$, $p < 0,05$), СМП ($r=0,64$, $p < 0,05$), ІЛАА ($r=0,76$, $p < 0,05$), вмістом ВГ в еритроцитах ($r=-0,72$, $p < 0,05$).

Прогресуючі дистрофічно-дегенеративні зміни в гепатоцитах та низькоінтенсивне запалення при НАСГ, активація необмеженого протеолізу, ОС та ЕІ сприяли активації системи СТ в печінковій тканині. Дослідження ймовірного впливу коморбідної патології на процеси ана- та катаболізму компонентів сполучної тканини ПКМ печінки показали низку залежностей. Так, результати дослідження вмісту в крові білкових продуктів обміну компонентів сполучної тканини у хворих на НАСГ, ожиріння, ЦД 2 із ДХН вказують на активацію процесів синтезу колагену: зростання вмісту в крові БЗОП у хворих 1, 2, 3 груп – відповідно у 1,4 рази, 1,8 та 1,9 рази ($p < 0,05$), та, водночас, різноспрямовані зміни процесів розпаду колагену: при НАСГ на тлі ожиріння – активація процесів (зростання вмісту в крові ВОП – у 1,2 рази, ($p < 0,05$)), при НАСГ на тлі ЦД 2 – гальмування катаболізму колагену (зниження вмісту в крові ВОП – у 1 групі – у 1,2 рази, 3 групи – у 1,4 рази ($p < 0,05$)), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці між даними показниками у 3а та 3в групах ($p < 0,05$). Причиною дисбалансу процесів обміну колагену є різноспрямовані зміни активності колагеназ за різних коморбідних станів НАСГ. Так, нами встановлено активацію КЛА у 1,2 рази при НАСГ на тлі ожиріння ($p < 0,05$), і гальмування

КЛА у 1 групі – у 1,2 рази, 3 групі – у 1,4 рази ($p<0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці між даними показниками у 3а та 3в групах ($p<0,05$) (див. табл. 4.5). Відносно процесів обміну білково-вуглеводних компонентів сполучної тканини ПКМ, а саме гексозамінів, то нами було встановлено зростання вмісту ГА в крові у хворих 1, 2 груп – у 1,2 рази, а у хворих 3 групи – у 1,5 рази ($p<0,05$), причому залежності від стадії ДХН встановлено не було ($p>0,05$).

Таблиця 4.5 – Результати дослідження вмісту в крові вуглеводних та білкових продуктів обміну компонентів сполучної тканини у хворих на неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок I-IV стадій ($M\pm m$)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ із ож, n=20	НАСГ із ЦД 2, n=25	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-IV, n=70	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II, n=31	НАСГ із ЦД 2 та ДХН III, n=20	НАСГ із ЦД 2 та ДХН IV, n=19
БЗОП, мкмоль/л	40,28±3,73	57,43±3,57 *	72,19±3,25 **	79,64±5,34 ***	76,88±4,12***	85,13±5,53 ***	89,90±4,38 ***
ВОП, мкмоль/л	12,93±0,03	13,54±0,06 *	10,67±0,07 **	9,03±0,07 ***	9,16±0,06 ***	9,02±0,11 ***	8,93±0,05 ***/###
Фукоза, у.о.	37,34±5,45	52,38±5,14 *	75,73±5,86 **	95,33±7,45 ***	88,28±7,51 ***	97,46±5,98 ***	105,12±6,45 ***
ГА, ммоль/л	5,51±0,06	6,42±0,23 *	6,61±0,29*	8,41±0,57 ***	8,36±0,42 ***	8,49±0,27 ***	8,83±0,51 ***
КЛА, мкМ/лхгод	0,87±0,02	1,08±0,05*	0,71±0,01**	0,63±0,02 ***	0,65±0,03 **	0,60±0,01 ***	0,55±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 із ожирінням ($p<0,05$); 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 ($p<0,05$); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН ($p<0,05$); 5. ## - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II ($p<0,05$); 6. ### - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН III ($p<0,05$).

Водночас, у 3 групі було встановлено максимальну інтенсивність деградації фукоглікопротеїнів ПМК – зростання показника вмісту не зв'язаної з білком фукози перевищив показник у ПЗО у 2,6 рази ($p<0,05$) проти 1,4 та 2,0 у хворих 2 та

1 груп ($p < 0,05$). Вміст продуктів деградації фукоглікопротеїнів також від стадії ДХН не залежав ($p > 0,05$).

Таким чином, у хворих на НАСГ із ЦД 2 встановлено істотне зростання активності синтезу компонентів ПМК печінки, зокрема, колагену із одночасним гальмуванням його розпаду внаслідок зниження активності колагенолізу проти активації катаболізму колагену за коморбідності НАСГ з ожирінням. Колагенолітична активність плазми крові у хворих на ЦД знижувалась із зростанням стадії ДХН. У хворих на НАСГ із ЦД 2, ускладеним ДХН, зареєстровано максимальний ступінь деградації фукоглікопротеїнів серед груп порівняння і максимальна активація синтезу гексозамінів ПМК.

4.2 Ефективність застосування кверцетину та біциклолу у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок з урахуванням впливу на ліпідний спектр крові, глікемію, інтенсивність оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу, плазмового протеолізу, гомеостазу компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу печінки

Метою даного фрагменту дослідження було з'ясування ймовірного впливу кверцетину та біциклолу на тлі базисної терапії на доведені патогенетичні ланки прогресування НАСГ у хворих на ЦД типу 2 та ДХН: рівень глікемії, ліпідного спектру крові, оксидантно-антиоксидантний гомеостаз, інтенсивність ЕІ, протеолізу, обмін білкових та вуглеводно-білкових компонентів ПМК печінки.

Проведене проспективне дослідження в динаміці лікування у 92 хворих на НАСГ із ЦД типу 2, серед яких у 22 пацієнтів було встановлено НАСГ на тлі ЦД 2 без ураження нирок, а у 70 хворих НАСГ, що розвинувся на тлі ЦД 2 та ДХН I-IV стадії. Коморбідним захворюванням у 100% хворих на НАСГ був ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, субкомпенсований та компенсований.

Залежно від призначеного лікування за випадковою ознакою обстежені хворі були поділені на 3 групи: (1 група – контрольна: 28 осіб) отримували гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти №9, есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) (Ессенціале форте Н (Санofi-Авенсіс / Наттерман енд Сайї ГмбХ, Україна) 300 мг по 2 капс. 3 рази на день)

90 днів з метою лікування активного НАСГ, з приводу супровідного ЦД типу 2 та гіперліпідемії призначали метформіну гідрохлорид (Метформін-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) 1000 мг на добу, розувастатин (Розувастатин-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) (5 мг 1 раз у день) упродовж 3 місяців. 2 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, ЕФЛ, гіпоглікемізуючої та гіполіпідемічної терапії, додатково отримували препарат кверцетину та повідону (Корвітин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) упродовж 10 днів, далі призначали препарат кверцетину (Квертин, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) (таблетки жувальні по 40 мг 3 рази на день) упродовж 80 днів. 3 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, метформіну, розувастатину, замість ЕФЛ отримували препарат Біциклол («Beijing Union Pharmaceutical Factory», Китайська Народна Республіка) по 25 мг 3 рази в день упродовж 90 днів. Середній вік пацієнтів склав ($53,8 \pm 3,52$) років. Групу порівняння для презентації середніх референтних значень показників гомеостазу склали 30 здорових осіб (30) відповідного віку.

Проведений аналіз показників надщесерцевої та постпрандіальної глікемії у групах порівняння показав більш суттєве зниження і оптимізацію вмісту глюкози в крові у 2-й групі хворих: у 1,6 рази ($p < 0,05$) проти вірогідного зниження вмісту глюкози натще та постпрандіальної глюкози відповідно у 1,4 та 1,3 рази ($p < 0,05$) у 1-й групі (табл. 4.6). Що стосується впливу комплексного лікування хворих 3 групи на рівень глікемії, нами встановлено зниження даних показників відповідно у 1,6 та 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з вихідними даними, що перевищило за ефективністю вплив ЕФЛ і не відрізнялося статистично від показників після лікування у 2 групі ($p > 0,05$). Оскільки, крім дієтичних рекомендацій, хворі усіх груп отримували в якості гіпоглікемізуючого засобу метформін, зазначені ефекти у хворих 2 групи ми можемо віднести на рахунок впливу комбінації метформіну із кверцетином, а 3 групи метформіну із біциклолом. Свідченням цього стало істотне зниження інсулінемії в 2 та 3 групах (у 2,1 та 1,7 рази ($p < 0,05$)) із нормалізацією показника в 2, 3 групах хворих, вірогідне зниження із нормалізацією показника вмісту в крові HbA1c, як маркера тривалості гіперглікемії (у хворих 2 та 3 груп

– відповідно у 1,8 та 1,6 рази проти 1,5 у 1 групі ($p < 0,05$)), а також істотного зниження НОМА IR – у 1,2 рази, 2,3 та 1,9 рази відповідно ($p < 0,05$), як маркера ступеня ІР (див. табл. 4.6, рис. 4.4).

Таблиця 4.6 – Показники ліпідного спектру крові, компенсації вуглеводного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит та коморбідними цукровим діабетом типу 2 та ДХН до та після лікування

Показники	ПЗО, n=30	1, контрольна, ЕФЛ, n=28		2, кверцетин+ ЕФЛ, n=32		3, біциклол, n=32	
		до	після	до	після	до	після
ЗЛ, ммоль/л	5,87± 0,11	8,85± 0,43 *	7,43± 0,25 */**	8,86± 0,22 *	6,35±0,14 */**/#	8,84± 0,37 *	6,48±0,15 */**/#
ЗХС, ммоль/л	4,38± 0,10	7,66± 0,21 *	6,50± 0,10 */**	7,68± 0,16 *	5,27±0,13 */**/#	7,64± 0,25 *	5,67±0,11 */**/#
ТГ, ммоль/л	1,47± 0,03	3,65± 0,07 *	2,44± 0,05 */**	3,63± 0,06 *	1,54±0,03 **/#	3,66± 0,05 *	1,65±0,04 */**/#
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1,29± 0,04	0,92± 0,03 *	0,98± 0,02 *	0,92± 0,02 *	1,23±0,01 **/#	0,92± 0,03 *	1,15±0,02 */**/#/#
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	2,43± 0,02	4,62± 0,33 *	3,53± 0,21 */**	4,65± 0,34 *	2,59±0,19 **/#	4,63± 0,31 *	2,67±0,15 **/#
ІА	2,39± 0,05	7,33± 0,15 *	6,62± 0,13 */**	7,35± 0,14 *	3,28±0,12 */**/#	7,32± 0,13 *	3,93±0,12 */**/#/#
Глюк. натще, ммоль/л	4,23± 0,57	8,69± 0,62 *	6,24± 0,25 */**	8,64± 0,64 *	5,30±0,18 **/#	8,65± 0,62 *	5,39±0,15 **/#
Глюк пп, ммоль/л	6,15± 0,31	11,96±0,31 *	8,97± 0,24 */**	11,98± 0,28 *	7,56±0,19 **/#	11,92± 0,35 *	7,88±0,17 **/#
Інсулін, мкОД/мл	9,22± 2,37	28,32±3,12 *	25,73±2,35 *	28,31± 3,14 *	13,55±1,23 **/#	28,33± 3,15 *	16,29±1,31 **/#
НbA1c, %	4,07± 0,49	9,30± 0,59 *	6,21± 0,53 */**	9,35± 0,51 *	5,25±0,32 **/#	9,32± 0,54 *	5,73±0,28 **/#
НОМА2 IR	1,14± 0,16	4,02± 0,12*	3,41± 0,14 */**	4,0± 0,13 *	1,77±0,08 **/#	4,01± 0,12*	2,12±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 у хворих 1 групи після лікування ($p < 0,05$); 4. ## - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 2 групи після лікування ($p < 0,05$).

Таким чином, нами відзначений вірогідний позитивний вплив кверцетину на тлі базисної терапії статинами, метформіном та ЕФЛ на показники глікемії та ІР, що свідчить про власну здатність кверцетину оптимізувати вміст глюкози в крові та знижувати ступінь ІР. Водночас, заміна ЕФЛ на біциклол, який призначали у комбінації з бігуанідом, була не

менш ефективною від терапії ЕФЛ із кверцетином за зниженням параметрів глікемії, інсулінемії, однак дещо поступилася перед терапією хворих 2 групи щодо зниження ступеня ІР ($p < 0,05$).

Як показують результати дослідження (табл. 4.6), вміст загальних ліпідів крові, підвищений до лікування ($p < 0,05$), під впливом лікування у 2 та 3 групах знизився у 1,4 рази ($p < 0,05$), у той час, як у 1 групі зниження склало 1,2 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між показниками після лікування в групах ($p < 0,05$). Вміст загального ХС крові після лікування у 2-й групі знизився у 1,5 рази, 3 групі – у 1,3 рази, а у 1-й групі – у 1,2 рази ($p < 0,05$) (рис. 4.3) від показника до лікування, із наявністю вірогідної різниці між показниками після лікування в групах 2 та 1, 3 та 1 ($p < 0,05$). Найбільш істотним показником гіперліпідемії у хворих на НАСГ та тлі ЦД 2 із ДХН є зростання вмісту у крові ТГ, який складає патоморфологічну основу стеатозу печінки. Максимальне зниження вмісту ТГ після лікування серед показників ліпідного спектру крові встановлено у хворих 2 групи – у 2,4 рази із нормалізацією показника проти зниження у 1,5 рази у хворих 1 групи, та 2,2 рази у хворих 3 групи ($p < 0,05$). Позитивний вплив кверцетину відзначився нами і у відношенні підвищеного ($p < 0,05$) до лікування вмісту в крові ХС ЛПНЩ: зниження відповідно склало у 2 групі у 1,8 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з хворими 1 групи (у 1,3 рази ($p < 0,05$)) (табл. 4.6). Водночас, у 3 групі зниження вмісту в крові ХС ЛПНЩ склало 1,7 рази ($p < 0,05$) і вірогідно відрізнялося в 1 групі порівняння ($p < 0,05$). Комплексна терапія з включенням кверцетину сприяла вірогідному підвищенню вмісту в крові протиатерогенних ЛПВЩ (в 1,3 рази ($p < 0,05$)) у сироватці крові із нормалізацією показника після проведеного лікування, у той час, як традиційна терапія у даного контингенту осіб до будь-яких вірогідних змін показників не призводила (табл. 4.6).

Призначення Біциклолу замість ЕФЛ у 3 групі сприяло вірогідному підвищенню вмісту ЛПВЩ у 1,2 рази ($p < 0,05$), однак терапія у 2 групі була ефективніша ($p < 0,05$). Унаслідок проведеної терапії, з точки зору досягнення цільових рівнів проатерогенних ліпопротеїнів, додавання кверцетину сприяло істотному зниженню ІА: на 55,4% у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$) проти 9,7% у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$) та 46,3% у 3 групі (табл. 4.6).

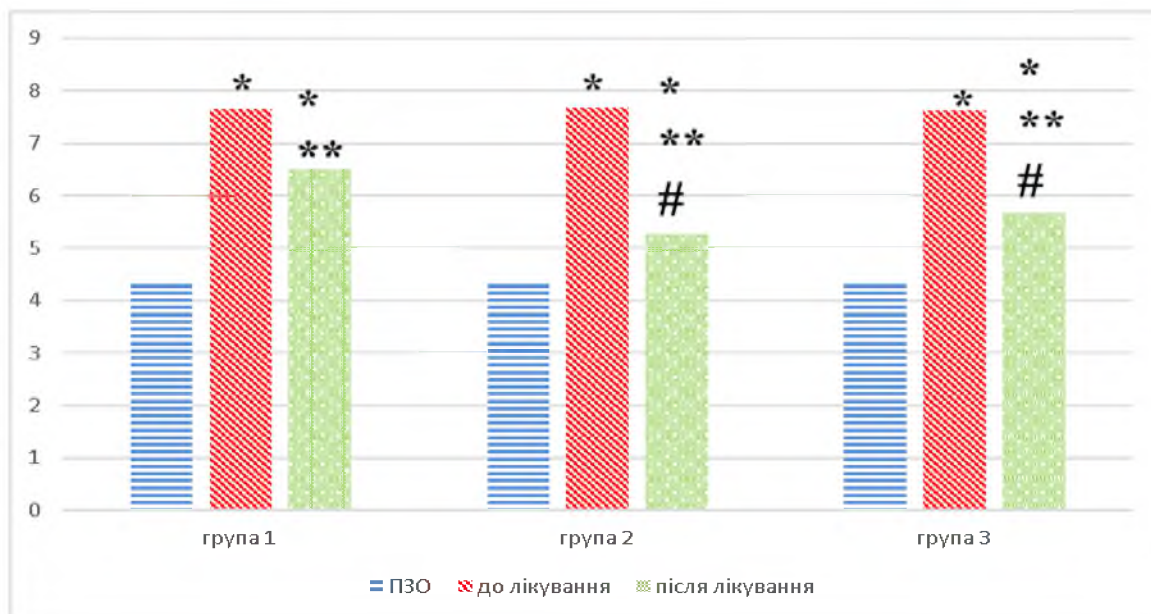


Рисунок 4.3 – Показники вмісту в крові загального холестеролу у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок есенціальними фосфоліпідами (1 група), ЕФЛ та кверцетином (2 група), біциклолом (3 група)

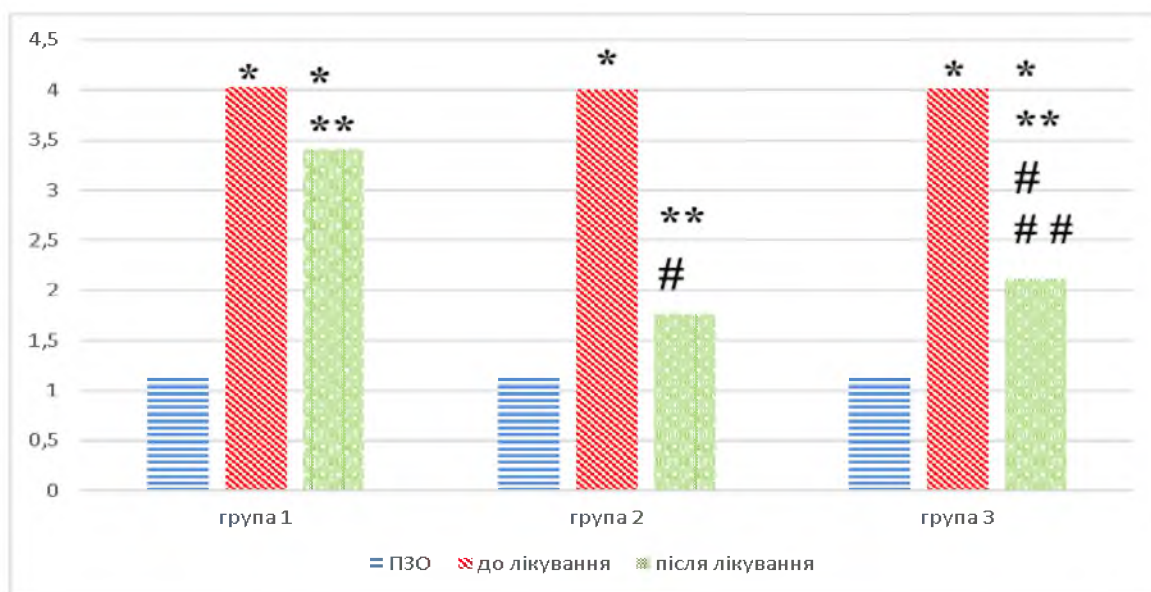


Рисунок 4.4 – Показники індексу НОМА IR2 у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок есенціальними фосфоліпідами (1 група), ЕФЛ та кверцетином (2 група), біциклолом (3)

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

Підсумовуючи вищесказане можна дійти висновку про те, що кверцетин у комбінації з розувастатином, метформіном та ЕФЛ, кожен з яких є гіполіпідемічним засобом, потенціює їх дію і тим самим знижуючи вміст проатерогенних ЛПНЩ у сироватці крові, перевищує за інтенсивністю свого впливу традиційну комбінацію засобів без Кверцетину. Призначення Біциклолу замість ЕФЛ сприяло підвищенню ефективності гіполіпідемічної терапії статинами у порівнянні з традиційною ($p < 0,05$), однак комбінація ЕФЛ із кверцетином була вірогідно вищою за ефективністю відносно впливу на вміст у крові ЛПВЩ та зниження ІА ($p < 0,05$).

Реалізація протизапальних властивостей запропонованої терапії була досягнута, ймовірно, внаслідок потужного антиоксидантного впливу Кверцетину. Так, істотно підвищений вміст у крові МА до лікування під впливом терапії знизився у 1 групі у 1,5 рази ($p < 0,05$), у 2 групі – у 2,0 рази ($p < 0,05$). У 3 групі ступінь протирадикального впливу був нижчий, ніж у 2 групі (вміст МА знизився у 1,8 рази) (табл. 4.7, рис. 4.5).

Підвищений вміст проміжного продукту ПОЛ – ПІЗ знизився відповідно у 1,2, 1,7 та 1,6 рази ($p < 0,05$). Суттєво також вплинула призначена терапія і на підвищений вміст у крові АКДНФГ ОХ: зниження складо відповідно у 1,2 та 3 групах - у 1,2, 1,9 та 1,7 рази ($p < 0,05$). Тобто, після лікування нами було встановлено зниження інтенсивності ОС як відносно окиснення структурних ліпідів мембран клітин, у т.ч. ендотелію, гепатоцитів та подоцитів, так і відносно структурних білків, що зумовлено встановленим підсиленням активності антиоксидантного захисту. Про це свідчить вміст більшої кількості ВГ у еритроцитах: у 1 групі – у 1,2 рази, у 2 групі – у 1,5 рази, у 3 групі – у 1,4 рази ($p < 0,05$) та вірогідне зростання активності ГП після лікування – лише у хворих 2 та 3 груп – у 1,2 рази ($p < 0,05$) (див. табл. 4.7, рис. 4.6).

Таблиця 4.7 – Показники інтенсивності оксидативного стресу та чинників антиоксидантного захисту у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, ЦД 2 та ДХН у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показники	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих					
		1, контрольна, ЕФЛ, n=28		2, кверцетин+ ЕФЛ, n=32		3, біциклол, n=32	
		до	після	до	після	до	після
МА пл., мкмоль/ годхл	2,22± 0,09	4,71± 0,09 *	3,18± 0,07 */**	4,73± 0,07 *	2,35± 0,05 **/#	4,72± 0,09 *	2,59± 0,06 */**/###

ІПЗ, Е220/мл	2,89±0,02	5,53±0,06 *	4,76±0,05 */**	5,52±0,08 *	3,28±0,04 */**/#	5,54±0,06 *	3,56±0,05 */**/###
АКДНФГ ОХ, о.од.г/л білка	1,37±0,03	3,17±0,08 *	2,75±0,04 */**	3,19±0,05 *	1,70±0,03 */**/#	3,18±0,08 *	1,83±0,03 */**/###
ВГ, мкмоль/л	0,93±0,04	0,53±0,05 *	0,65±0,04 *	0,54±0,06 *	0,83±0,02 **/#	0,55±0,05 *	0,79±0,03 **/#
ГП, ВГ/ХВ×гНв	152,22±3,46	120,31±5,45 *	131,64±5,14*	122,18±5,36 *	149,85±3,25**/#	121,42±5,45 *	141,54±3,46 **/#
ІЛАА,Е440/ мл×год	2,41±0,02	4,12±0,05 *	3,82±0,03 */**	4,15±0,06 *	2,75±0,02 */**/#	4,13±0,05 *	2,86±0,03 */**/###
СМП у.о./л	254, 0,23 ±0,002	0,43 ± 0,002*	0,35 ± 0,002 */**	0,44 ± 0,002*	0,27 ± 0,001 */**/#	0,43 ± 0,002*	0,22 ±0,001 **/###

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 у хворих 1 групи після лікування (p<0,05); 4. ### - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 2 групи після лікування (p<0,05).

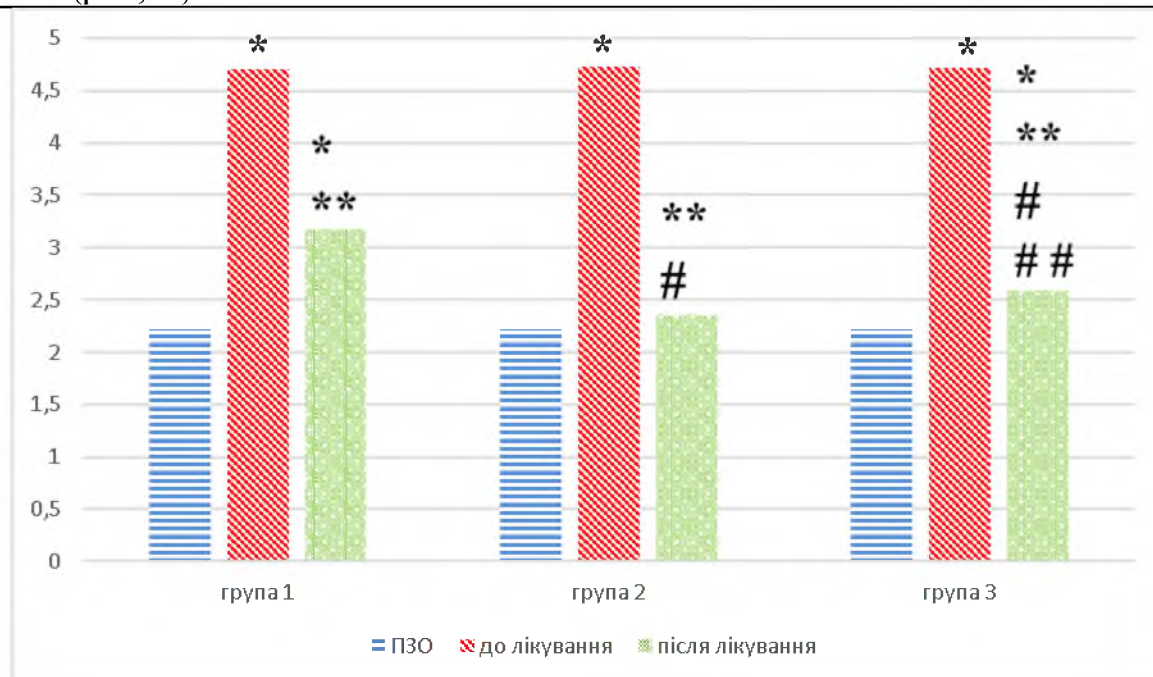


Рисунок 4.5 – Вміст у плазмі крові малонового альдегіду у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок ЕФЛ (1 група), ЕФЛ та кверцетином (2 група), біциклолом (3 група)

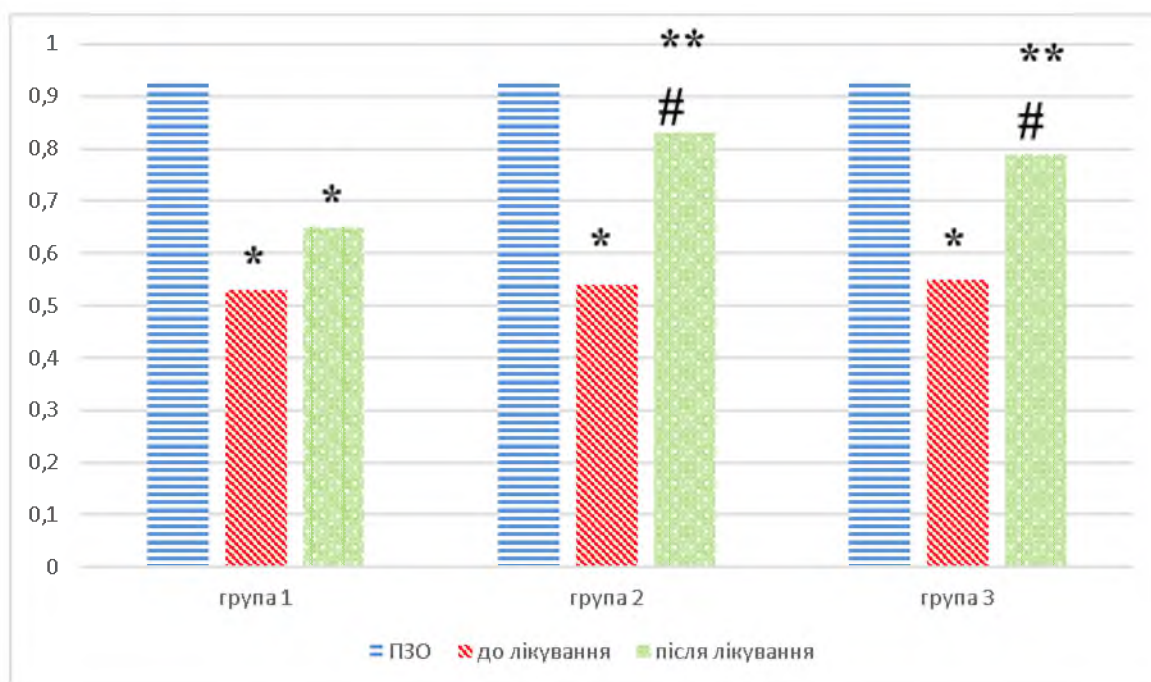


Рисунок 4.6 – Вміст у еритроцитах відновленого глютатіону у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок ЕФЛ (1 група), ЕФЛ та кверцетином (2 група), біциклолом (3 група)

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

Протизапальний вплив комплексу засобів призвів до істотного гальмування системного протеолізу: після лікування показники лізису високомолекулярних білків (ІАА) знизились: у 1, 2, 3 групах відповідно на 7,3%, 33,7% та 30,8% ($p < 0,05$) (див. табл. 4.7). Водночас, нами зареєстровано зниження показника вмісту в крові СМП у хворих 2 та 3 груп (у 1,6 та 2,0 рази проти зниження в 1,2 рази у 1 групі) ($p < 0,05$), що свідчить про потужні дезінтоксикаційні властивості Кверцетину та Біциклолу.

Аналіз показників впливу ЕФЛ, комплексу засобів ЕФЛ+Кверцетин, а також Біциклолу, показав, що навіть при лікуванні впродовж 30 днів терапевтична програма хворих 2 та 3 груп впливає на обмін компонентів СТ і гальмує розвиток фіброзувальних реакцій у хворих на НАСГ (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Результати дослідження вмісту в крові продуктів обміну компонентів сполучної тканини у хворих на неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок I-IV стадій у динаміці лікування ($M \pm m$)

	Показники	Групи обстежених хворих		
		1, контрольна, ЕФЛ, n=28	2, кверцетин+ ЕФЛ, n=32	3, біциклол, n=32
ПЗО	БЗОП, мкмоль/л	40,28±3,73		
	ВОП, мкмоль/л	12,93±0,03		
	Фукоза, у.о.	37,34±5,45		
	ГА, ммоль/л	5,51±0,06		
	КЛА, мкМ/лхгод	0,87±0,02		
До лікування	БЗОП, мкмоль/л	79,64±5,34 *	79,62±5,37 *	79,56±5,29 *
	ВОП, мкмоль/л	9,03±0,17 *	9,01±0,18 *	9,05±0,15 *
	Фукоза, у.о.	95,33±8,45 *	95,35±8,39 *	96,28±8,24 *
	ГА, ммоль/л	8,41±0,57 *	8,43±0,55 *	8,40±0,48 *
	КЛА, мкМ/лхгод	0,63±0,03 *	0,62±0,04 *	0,64±0,03 *
Через 30 днів	БЗОП, мкмоль/л	70,35±4,24 *	65,27±3,16 *	57,63±3,12 **/#
	ВОП, мкмоль/л	10,25±0,31 *	11,25±0,17 */**/#	13,34±0,15 ***/#/#/#
	Фукоза, у.о.	89,75±6,13 *	81,54±3,48 *	68,12±2,18 ***/#/#/#
	ГА, ммоль/л	7,38±0,22 *	7,17±0,14 *	5,91±0,13 **/#/#/#
	КЛА, мкМ/лхгод	0,70±0,03 *	0,78±0,02 */**	0,87±0,02 ***/#/#/#
Через 90 днів після лікування	БЗОП, мкмоль/л	62,65±6,35 *	55,32±2,44 */**	43,21±2,31 **/#/#/#
	ВОП, мкмоль/л	11,08±0,59 */**	12,34±0,42 **	13,82±0,28 **/#/#/#
	Фукоза, у.о.	65,22±5,38 */**	58,73±2,13 */**	46,98±2,09 **/#/#/#
	ГА, ммоль/л	7,46±0,20 *	7,10±0,15 ***/#	5,74±0,11 **/#/#/#
	КЛА, мкМ/лхгод	0,74±0,01 */**	0,82±0,01 **/#	0,98±0,05 **/#/#/#
Примітка. 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($P < 0,05$); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($P < 0,05$); # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 1 групи після лікування ($p < 0,05$); ## - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 2 групи після лікування ($p < 0,05$).				

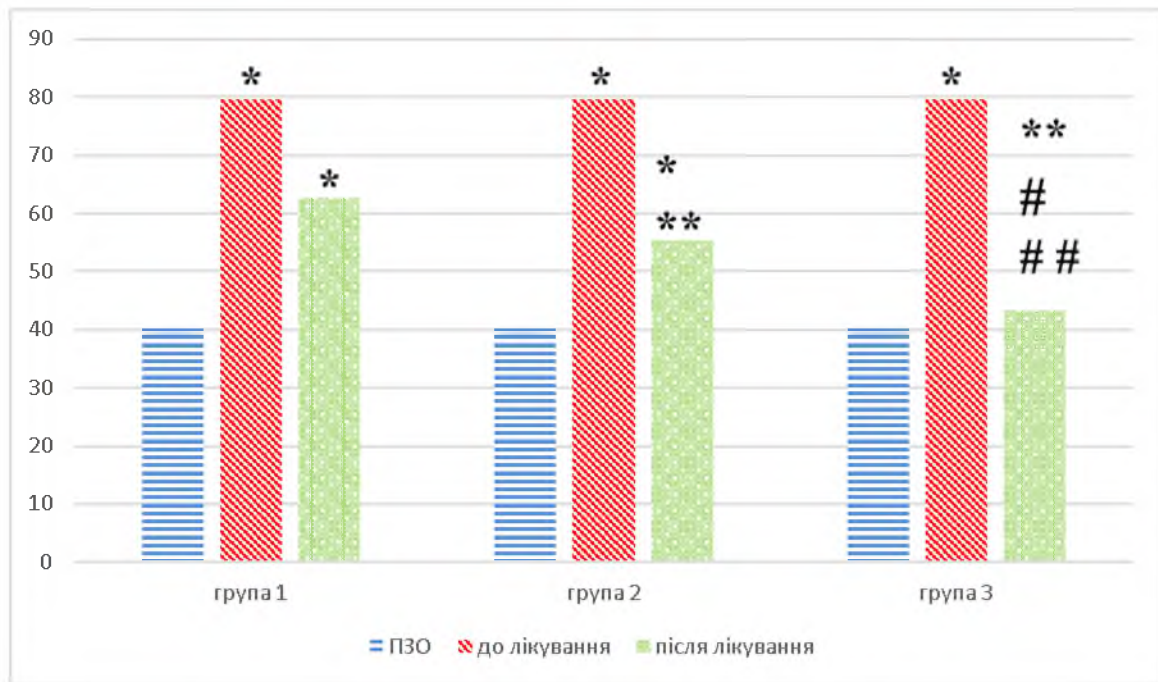


Рисунок 4.7 – Інтенсивність анаболізму колагену (за показником вмісту в крові білковозв’язаного оксипроліну) у динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок есенціальними фосфоліпідами (1 група), ЕФЛ та кверцетином (2 група), біциклолом (3 група)

Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (P<0,05); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (P<0,05); # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 1 групи після лікування (p<0,05); ## - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 2 групи після лікування (p<0,05).

Так, після 30 днів лікування зареєстровано вірогідне зниження вмісту у крові БЗОП у 1,4 рази (p<0,05) лише у 3 групі спостереження, а також зростання інтенсивності колагенолізу (вмісту в крові ВОП у 1,3 рази - у 2 групі та у 1,5 рази – у 3 групі хворих (p<0,05), а також показника КЛА – відповідно у 1,2 та 1,4 рази (p<0,05) у порівнянні з показником до лікування), за відсутності вірогідних змін у групі контролю (1 група).

Зазначені процеси супроводжувалися істотним гальмуванням деградації фукоглікопротеїнів (у 1,4 рази, p<0,05) у динаміці лікування хворих 3 групи із істотним зниженням у хворих 3 групи вмісту в крові ГА (у 1,4 рази, p<0,05), у той час, як у групах 1 та 2 показники мали тенденцію до зниження (p>0,05) (див. табл. 4.8). Після 90 днів

лікування хворих 2 та 3 груп показники стану компонентів СТ ПКМ печінки за більшістю параметрів наближалися до нормативних значень (див. табл. 4.8). Зокрема, у хворих 2 групи встановлено вірогідне зниження вмісту в крові БЗОП у 1,4 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування (рис. 4.7), а також вірогідне зростання вмісту ВОП після лікування у 1,4 рази ($p < 0,05$), що вказує на вірогідне зниження інтенсивності процесів анаболізму колагену та підсилення процесів катаболізму колагену у ПКМ печінкової тканини. Зміни показників у групі контролю після лікування відносно вмісту БЗОП були невірогідні ($p > 0,05$), але концентрація в крові ВОП у хворих 1 групи вірогідно зросла у 1,2 рази ($p < 0,05$), але норми не досягла. Водночас, у хворих 3 групи встановлено максимальне зниження вмісту в крові БЗОП у 1,8 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування (рис. 4.7), а також вірогідне зростання вмісту ВОП після лікування у 1,5 рази ($p < 0,05$). КЛА зросла після лікування в усіх групах: у 1, 2 групах – відповідно у 1,2, 1,3 рази та максимально у 3 групі – у 1,5 рази ($p < 0,05$) із нормалізацією показників, що вказує на ймовірну активацію зовнішніх (гуморальних, ферментативних, цитокінових) механізмів регуляції обміну СТ під впливом терапії. Нами також встановлений максимальний коригуючий вплив Біциклолу на обмін глікозаміногліканів: зниження вмісту ГА у 3 групі у 1,5 рази ($p < 0,05$) із фактичною нормалізацією показника проти зниження у 1,2 рази у 2 групі ($p < 0,05$). У 1 групі зміни вмісту ГА були невірогідні ($p > 0,05$). Крім того, ми спостерігали вірогідне зменшення після лікування показників вмісту в крові фукози: у 1,5 рази, 1,6 та 2,1 рази - відповідно у хворих 1, 2 та 3 груп ($p < 0,05$).

Резюме.

У хворих на НАСГ із ЦД та ДХН вміст у крові глюкози натще, постпрадіальної глюкози, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну, НОМА IR максимально перевищували значення у ПЗО серед груп порівняння ($p < 0,05$), а також у порівнянні з перебігом НАСГ та ЦД 2 без ДХН, які зростали зі зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). ІМТ від стадії ДХН не залежав ($p > 0,05$).

Аналіз ліпідограми хворих на НАСГ та ЦД 2 вказує на поглиблення ліпідного дистрес-синдрому із приєднанням ускладнення на ДХН з вірогідним зростання вмісту в крові загальних ліпідів, загального ХС, ТГ та ІА у порівнянні з перебігом НАСГ та ЦД 2 без ДХН ($p < 0,05$). Водночас, вміст у крові ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та лептину від

ускладнення ЦД 2 на ДХН не залежав ($p > 0,05$). Вміст у крові загальних ліпідів, ХС, ТГ, ІА зростали залежно від стадії ДХН ($p < 0,05$), інші показники ліпідограми від стадії ДХН не залежали ($p > 0,05$).

При НАСГ із ЦД 2 встановлено глибокий дисбаланс оксидантно-антиоксидантного гомеостазу як за показниками інтенсивності ПОЛ, так і ОМБ із максимальним зростанням за умов ДХН (у 1,9-2,3 рази), причому інтенсивність ПОЛ зростала зі зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$), на тлі істотного дефіциту вмісту в еритроцитах ВГ, що поглиблювався із прогресуванням ДХН ($p < 0,05$). Для хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН характерний максимальний рівень ендотоксикозу та активації необмеженого протеолізу у порівнянні з хворими без ДХН, причому ступінь ендогенної інтоксикації зростав із прогресуванням ДХН ($p < 0,05$).

Перебіг НАСГ із ЦД 2 характеризується зростанням активності синтезу білкових компонентів ПКМ печінки, зокрема, колагену (БЗОП) із одночасним гальмуванням його розпаду (ВОП) внаслідок зниження активності колагенолізу – проти активації катаболізму колагену за коморбідності НАСГ з ожирінням ($p < 0,05$). Колагенолітична активність плазми крові у хворих на ЦД 2 та ДХН знижувалась пропорційно зростанню стадії ДХН. У хворих на НАСГ із ЦД 2, ускладненим ДХН, зареєстровано максимальний ступінь деградації фукоглікопротеїнів серед груп порівняння і максимальна активація синтезу гексозамінів ПМК, які від стадії ДХН не залежали.

Комплексна терапія Кверцетином та ЕФЛ, на тлі базисної терапії НАСГ у осіб із коморбідними ЦД 2 та ДХН сприяли оптимізації ліпідного спектру крові зі зниженням вмісту проатерогенних ЛПНЩ, ЗХС та ТГ у крові, вірогідному зростанню вмісту антиатерогенних ЛПВЩ в крові з максимальним серед груп порівняння зниженням індексу атерогенності, нормалізації глікемії, зниженню інсулінемії, усуненню порушення толерантності до глюкози та зниженню ступеня ІР, максимальної серед груп порівняння реалізації антиоксидантних властивостей препаратів зі зниженням інтенсивності оксидативного стресу, ендотоксикозу та системного протеолізу.

Застосування Біциклолу в якості гепатопротектора на тлі базисної терапії НАСГ у осіб із коморбідними ЦД 2 та ДХН сприяло зниженню інтенсивності ліпідного дистрес-синдрому зі зниженням вмісту проатерогенних фракцій ліпопротеїнів у крові, зростанням

концентрації ЛПВЩ в крові, зниженням ІА; зниженню глікемії та інсулінемії, ступеня ІР, реалізації потужного антиоксидантного ефекту, гальмування системного протеолізу, досягненням максимального зниження інтенсивності ендотоксикозу.

Комплексна терапія Біциклолом у осіб із коморбідними НАСГ, ЦД 2 та ДХН упродовж 3 місяців сприяла вірогідному зниженню інтенсивності фіброзування печінкової тканини завдяки оптимізації спектру компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу у крові зі зниженням вмісту маркерів анаболізму колагену (білковозв'язаний оксипролін), підвищенням вмісту в крові маркерів катаболізму колагену (вільний оксипролін) завдяки активації сумарної колагенолітичної активності плазми крові, зниженню вмісту в крові гексозамінів та вуглеводно-білкових маркерів деградації фукоглікопротеїнів позаклітинного матриксу печінки (білковозв'язаної фукози). Терапія Біциклолом упродовж 3 місяців була вища за ефективністю від терапії в групах порівняння.

Результати дослідження, викладені в цьому розділі, опубліковані в наступних друкованих працях: 17, 18, 59, 62, 159, 160, 161, 166, 167, 168, 173.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІБЕТ ТИПУ 2 ІЗ ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ЗА ЇХ КОМОРБІДНОСТІ. ВПЛИВ БІЦИКЛОЛУ ТА КВЕРЦЕТИНУ НА ПЕРЕБІГ ДІАБЕТИЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

5.1 Особливості перебігу діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет типу 2 за коморбідності з неалкогольним стеатогепатитом

Проведене проспективне дослідження, в якому взяли участь 160 пацієнтів та 30 ПЗО. Зокрема, 25 хворих на НАСГ із ЦД типу 2 (1 група), 20 хворих на НАСГ і ожиріння I ступеня (2 група). 70 хворих на НАСГ та ДХН I-IV стадії (3 група), серед яких 31 випадок ДХН I-II стадії (44,3%) (3а група), 20 осіб із ДХН III стадії (28,6%) (3б група), 19 осіб із ДХН IV стадії (27,1%) (3в група). Групи порівняння склали 45 хворих на ЦД типу 2 з ДХН I-IV стадії без НАСГ (4 група), серед яких 18 із ДХН I-II стадії (40,0%) (4а група), 14 осіб із ДХН III стадії (31,1%) (4б група), 13 осіб із ДХН IV стадії (28,9%) (4в група), а також 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі (5 група). Коморбідним захворюванням у 82,6% хворих на НАСГ був ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, у 17,4% пацієнтів з НАСГ коморбідним захворюванням було ожиріння. 17,9% хворих на ЦД 2 не мали коморбідної ДХН, а 82,1% мали ДХН.

Аналіз показників функціонального стану нирок у хворих на НАСГ із ЦД без ДХН, а також у хворих на НАСГ із ожирінням вказує на нормальний рівень альбумінів у крові, нормальні показники ШКФ та альбумінурії (табл. 5.1). Водночас, у хворих на НАСГ, ЦД 2 та ДХН I-IV ст. встановлено вірогідне зниження вмісту альбумінів у крові у 1,7 рази, що істотно відрізнявся від показника вмісту альбумінів у крові у хворих на ЦД 2 із ДХН I-IV ст. без коморбідного НАСГ, який був нижчим від показника у ПЗО у 1,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$) (див. табл. 5.1). Даний факт вказує на роль впливу НАСГ на рівень альбумінемії. Вміст у крові креатиніну у групах порівняння змінювався односпрямовано, але також із переважанням у групі 3 – зростав у 1,7 рази проти 1,3 рази у 4 групі ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$) (див. табл. 5.1). Аналогічні зміни встановлено у групах обстежених хворих відносно вмісту в крові сечовини – у 3 групі – підвищення у 3,4 рази, а у 4 групі – у 2,5 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$) (див. табл. 5.1)

Таблиця 5.1 – Показники функціонального стану нирок у хворих на НАСГ із коморбідними ожирінням, цукровим діабетом типу 2, за їх ізольованого перебігу та залежно від наявності ДХН

Показники.од. вимір	ПЗО (n=30)	Групи обстежених хворих			
		НАСГ із ЦД 2 без ДХН (n=25)	НАСГ із ожирінням (n=25)	НАСГ із ЦД 2 із ДХН I-IV ст (n=70)	ЦД 2 із ДХН I-IV (n=45)
Альбуміни, г/л	45,64 ± 2,71	37,51 ± 1,35	43,25 ± 1,13	27,19 ± 1,12 */**/**	32,35 ± 1,17 */**/**/#
Креатинін, мкмоль/л	72,0 ± 2,0	77,5 ± 2,2	74,9 ± 1,3	124,9 ± 2,1 */**/**	95,7 ± 5,3 */**/**/#
Сечовина, ммоль/л	3,8 ± 0,1	4,1 ± 0,3	3,9 ± 0,1	12,8 ± 0,5 */**/**	9,4 ± 0,4 */**/**/#
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	99,3 ± 1,6	92,3 ± 2,1	101,6 ± 2,0 **	55,7 ± 1,3 */**/**	76,6 ± 1,4 */**/**/#
Альбуміни сечі, мг/добу	12,7 ± 0,7	18,3 ± 1,5*	13,8 ± 1,8	105,5 ± 1,7 */**/**	66,1 ± 1,9 */**/**/#
Креатинін сечі, мкмоль/л	3781,4 ± 186,1	4718,3 ± 121,5 *	3925,9 ± 103,4 **	6476,3 ± 128,5 */**/**	5877,1 ± 118,2 */**/ ***/#
А/К, мг/ммоль	3,05 ± 0,04	3,88 ± 0,05 *	3,52 ± 0,06 */**	16,29 ± 1,12 */**/**	11,23 ± 1,17 */**/**/#

Примітка: 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 із ЦД 2 (p < 0,05); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ожирінням (p < 0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2, ДХН I-IV ст (p < 0,05).

ШКФ у цілому по 3 та 4 групах порівняння була знижена, відповідно у 1,8 проти 1,3 рази (p < 0,05) із наявністю вірогідної різниці (p < 0,05) (див. табл. 5.1), що підтверджує негативний вплив НАСГ на перебіг ЦД 2 із ДХН.

Аналіз показників вмісту альбумінів у сечі показав їх вірогідне зростання у 1, 3 та 4 групах (див. табл. 5.1). У 1 групі показник альбумінурії перевищив референтні значення у 1,4 рази (p < 0,05), у 3 та 4 групах показники альбумінурії вірогідно зросли у 8,3 та 5,5 рази у порівнянні з показником у ПЗО (див. табл. 5.1). Вміст у сечі креатиніну був вірогідно підвищений у хворих 3 та 4 груп - відповідно у 1,7 рази та 1,6 рази (p < 0,05) у порівнянні з показником у ПЗО (див. табл. 5.1).

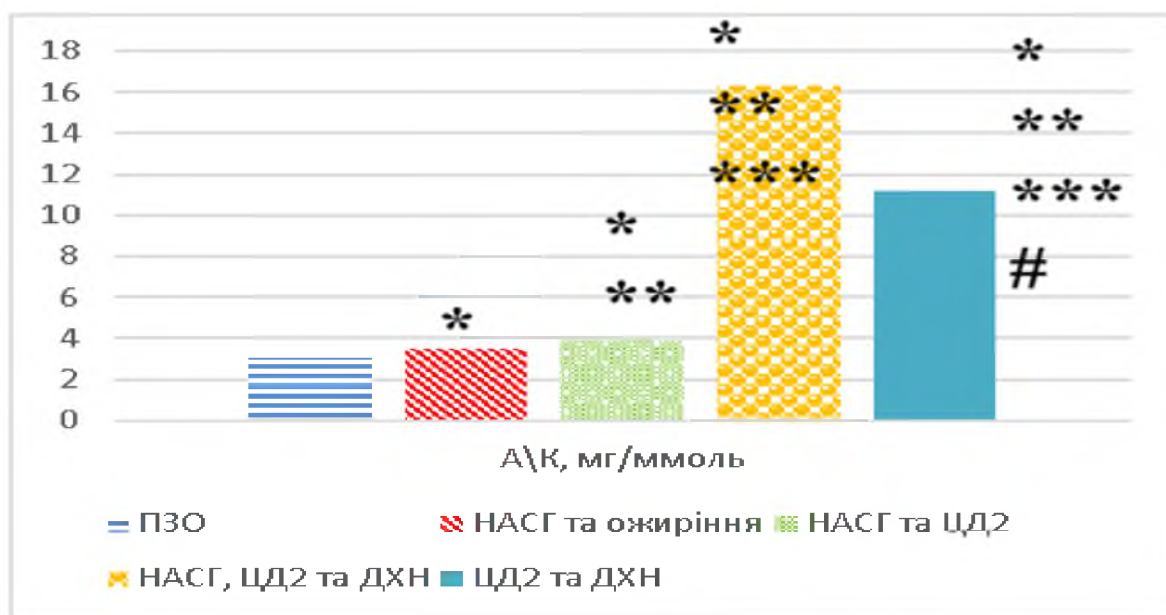


Рисунок 5.1 – Показники альбуміно-креатинінового співвідношення у сечі хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням, цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності діабетичної хвороби нирок

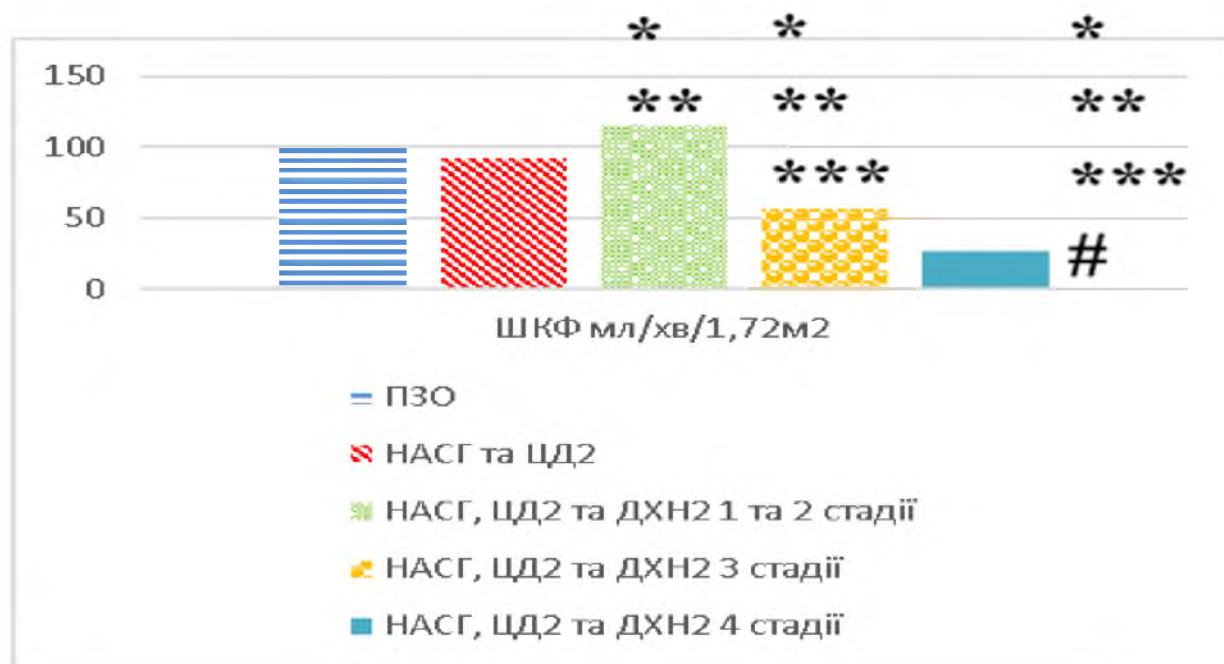


Рисунок 5.2 – Показники ШКФ у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з цукровим діабетом типу 2 залежно від стадії діабетичної хвороби нирок

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 ($p < 0,05$); *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ожирінням ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2, ДХН I-IV ст ($p < 0,05$).

Важливим маркером є зміни А/К коефіцієнта, який вірогідно відрізнявся від показника у ПЗО в усіх групах порівняння. Так, в 1 групі показник перевищив дані у ПЗО в 1,3 рази ($p < 0,05$), у 2 групі – коефіцієнт перевищив референтні значення у 1,2 рази ($p < 0,05$), а у 3 та 4 групах – перевищення складало відповідно 5,3 та 3,7 рази ($p < 0,05$) (рис. 5.1) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$).

Показники функціонального стану нирок у хворих на НАСГ, ЦД 2 залежно від наявності ДХН та її стадії, наведені в табл. 5.2. Аналіз показників вказує на те, що у 3а групі вміст альбумінів у крові був знижений у 1,4 рази, 3б групі – у 1,6 рази, а 3в групі - у 1,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між 3а та 3в групами ($p < 0,05$).

Таблиця 5.2 – Показники функціонального стану нирок у хворих на НАСГ, цукровий діабет типу 2 залежно від наявності ДХН та її стадії

Показники код. вимір	ПЗО (n=30)	Групи обстежених хворих			
		НАСГ із ЦД 2 без ДХН (n=25)	НАСГ із ЦД 2 із ДХН I-II ст (n=31)	НАСГ із ЦД 2 із ДХН III ст (n=20)	НАСГ із ЦД 2 із ДХН IV ст (n=19)
Альбуміни, г/л	45,64 ± 2,71	37,51 ± 1,35	31,73 ± 1,31 *	27,03 ± 1,40 */**/**	26,35 ± 1,29 */**/**/#
Креатинін, мкмоль/л	72,0 ± 2,0	77,5 ± 2,2	85,2 ± 1,4 */**	103,2 ± 2,5 */**/**	185,7 ± 2,3 */**/**/#
Сечовина, ммоль/л	3,8 ± 0,1	4,1 ± 0,3	9,5 ± 0,1 */**	11,8 ± 0,3 */**/**	16,6 ± 0,4 */**/**/#
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	99,3 ± 1,6	92,3 ± 2,1	115,0 ± 2,0 */**	56,6 ± 2,3 */**/**	26,7 ± 1,2 */**/**/#
Альбуміни сечі, мг/добу	12,7 ± 0,7	18,3 ± 0,5	28,4 ± 1,6 */**	210,5 ± 8,7 */**/**	1543,1 ± 24,9 */**/**/#
Креатинін сечі, мкмоль/л	3781,4 ± 186,1	4718,3 ± 121,5 *	5563,8 ± 115,2 */**	6761,5 ± 144,3 */**/**	7105,7 ± 137,2 */**/ ***/#
А/К, мг/ммоль	3,05 ± 0,04	3,88 ± 0,05 *	5,11 ± 0,02 */**	31,13 ± 1,12 */**/**	217,17 ± 13,66 */**/**/#

Примітка: 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 із ЦД 2 ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2, ДХН I-II ст ($p < 0,05$); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2, ДХН III ст ($p < 0,05$).

Вміст у крові креатиніну теж зростав залежно від стадії ДХН - відповідно у 3а, 3б, 3в групах – у 1,2 рази, 1,4 та 2,6 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами

3а та 3в ($p < 0,05$). Аналогічно попередньому показнику, вміст у крові сечовини зростав залежно від стадії ДХН – відповідно у 3а, 3б, 3в групах – у 2,5 рази, 3,1 та 4,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між 3а та 3в групами ($p < 0,05$). Наслідком встановлених змін стало зростання ШКФ у 1,2 рази у пацієнтів 3а групи ($p < 0,05$), що свідчить про явище гіперфільтрації, яке притаманне початковим стадіям ДХН. У хворих 3б групи встановлено істотне зниження ШКФ у 1,8 рази ($p < 0,05$), а 3в групи – у 3,8 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО (див. табл. 5.2, рис. 5.2), що вказує на прогресування ДХН.

Аналіз вмісту альбумінів у сечі показав їх істотне зростання в усіх підгрупах 3 групи (див. табл. 5.2). У 3а групі показник альбумінурії перевищив референтні значення у 2,2 рази ($p < 0,05$), у 3б та 3в групах показники альбумінурії вірогідно зросли у 17,5 та 128,6 рази у порівнянні з показником у ПЗО (див. табл. 5.2).

Вміст у сечі креатиніну був вірогідно підвищений відповідно у 1,5 рази, 1,8 та 1,9 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО (див. табл. 5.2), оскільки креатинін із первинної сечі не абсорбується і у зв'язку із збільшенням його вмісту в крові зростає і у сечі. Обчислення А/К коефіцієнта у пацієнтів підгрупи 3 групи вказує на його зростання залежно від стадії ДХН: відповідно у 1,7 рази, 10,2 та 71,2 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між 3а та 3в групами ($p < 0,05$).

Водночас, порівнюючи показники функціонального стану нирок у хворих на ЦД 2 залежно від наявності ДХН та її стадії без коморбідного НАСГ, наведені в табл. 5.3, були встановлені наступні закономірності. У 4а групі вміст альбумінів у крові був знижений у 1,2 рази (проти 1,4 рази у 3а групі), 4б групі – у 1,4 рази (проти 1,6 рази в 3б групі), а 4в групі - у 1,5 рази (проти 1,7 рази у 3в підгрупі) ($p < 0,05$). Уміст у крові креатиніну зростав залежно від стадії ДХН - відповідно у 4а, 4б, 4в групах – у 1,2 рази, 1,3 та 1,5 рази ($p < 0,05$). Вміст у крові сечовини зростав залежно від стадії ДХН – відповідно у 4а, 4б, 4в групах – у 2,3 рази, 2,5 та 2,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці із аналогічними показниками у 3а, 3б та 3в групами ($p < 0,05$) (див. табл. 5.3).

Таким чином, ШКФ у пацієнтів 4а групи знизилась у 1,2 рази ($p < 0,05$), у хворих 4б групи було встановлено зниження ШКФ у 1,3 рази ($p < 0,05$), а 4в групи – у 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО, що вказує на прогресування ДХН. Однак ступінь зниження ШКФ у хворих 4 групи був вірогідно нижчим від зниження у 3 групі

порівняння ($p < 0,05$) (див. табл. 5.3).

Аналіз вмісту альбумінів у сечі показав їх істотне зростання в усіх підгрупах 4 групи (див. табл. 5.3). У 4а групі показник альбумінурії перевищив референтні значення у 3,6 рази ($p < 0,05$), у 4б та 4в групах показники альбумінурії вірогідно зросли у 7,5 та 41,1 рази у порівнянні з показником у ПЗО (див. табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Показники функціонального стану нирок у хворих на цукровий діабет типу 2 залежно від наявності ДХН та її стадії

Показники код. вимір	ПЗО (n=30)	Групи обстежених хворих			
		ЦД 2 із ДХН I-IV ст. (n=45)	ЦД 2 із ДХН I-II ст (n=18)	ЦД 2 із ДХН III ст (n=14)	ЦД 2 із ДХН IV ст (n=13)
Альбуміни, г/л	45,64 ± 2,71	32,35 ± 1,17 *	37,22 ± 1,04 */**	32,14 ± 1,15 */***	29,62 ± 1,21 */***
Креатинін, мкмоль/л	72,0 ± 2,0	95,7 ± 5,3 *	87,3 ± 5,1 *	93,2 ± 4,7 *	107,8 ± 4,3 */***
Сечовина, ммоль/л	3,8 ± 0,1	9,4 ± 0,4 *	8,7 ± 0,3 *	9,5 ± 0,3 *	10,3 ± 0,3 */***
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	99,3 ± 1,6	76,6 ± 1,4 *	85,3 ± 2,0 */**	78,7 ± 2,1 *	36,3 ± 1,2 */**/***/#
Альбуміни сечі, мг/добу	12,7 ± 0,7	66,1 ± 3,9 *	45,4 ± 3,8 */**	95,5 ± 5,7 */**/***	522,1 ± 5,9 */**/***/#
Креатинін сечі, мкмоль/л	3781,4 ± 186,1	5877,1 ± 118,2 *	4538,5 ± 143,2*/**	5798,4 ± 137,3 */***	6230,7 ± 153,5 */**/ ***/#
A/K, мг/ммоль	3,05 ± 0,04	11,23 ± 1,17 *	10,01 ± 1,05 *	16,47 ± 1,15 */**/***	83,80 ± 5,54 */**/***/#

Примітка: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ЦД 2 ($p < 0,05$); 3. *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ЦД 2, ДХН I-II ст ($p < 0,05$); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ЦД 2, ДХН III ст ($p < 0,05$).

Вміст у сечі креатиніну був вірогідно підвищений відповідно у 1,2 рази, 1,5 та 1,6 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО (див. табл. 5.3). A/K коефіцієнт у пацієнтів підгруп 4 групи вказує на його зростання залежно від стадії ДХН: відповідно у 3,3 рази, 5,4 та 27,5 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між підгрупами ($p < 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз між ШКФ та показниками ліпідного гомеостазу, глікемії, оксидативного стресу, ендотоксикозу, протеолізу, функціонального стану печінки

у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН показав залежність середньої сили між ШКФ та вмістом у крові МА, ВГ, СМП, глюкози, ХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ІА, маркерами цитолізу та мезенхімального запалення ($p < 0,05$) (табл. 5.4), що доводить феномен взаємообтяження перебігу ДХН за коморбідності з НАСГ.

Таблиця 5.4 – Матриця кореляційних зв'язків між ШКФ та показниками ліпідного гомеостазу, глікемії, оксидативного стресу, ендотоксикозу, протеолізу, функціонального стану печінки у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН (r, p)

Пок-к	МА	АКДФГ ОХ	ВГ	СМП	ІЛАА	Глю- коза п	Інсулін	НОМА2
ШКФ	-0,53*	-0,45*	0,57*	-0,59*	-0,38*	-0,57*	-0,41*	-0,61*
Пок-к	ХС	ТГ	ЛПНЩ	ЛПВЩ	Леп- тин	ІА	АлАТ	Тим.пр.
ШКФ	-0,56*	-0,42*	-0,65*	0,61*	-0,38*	-0,63*	-0,52*	-0,54*
Примітка. 1. * - статистично значимий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).								

Встановлена залежність слабкої сили між ШКФ та інтенсивністю протеолізу, вмістом у крові АКДФГ ОХ, ТГ, лептину, інсуліну ($p < 0,05$), а також сильний взаємозв'язок між ШКФ та ступенем ІР ($p < 0,05$) (див. табл. 5.4).

5.2 Ефективність застосування кверцетину та біциклолу у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН щодо впливу на функціональний стан нирок

Метою даного фрагменту дослідження було з'ясування ймовірного впливу ЕФЛ із кверцетином та біциклолу на тлі базисної терапії на маркери ДХН у хворих на ЦД типу 2 та НАСГ: рівень протеїнурії, креатинінемії, альбумінемії та ШКФ.

Проведене проспективне дослідження в динаміці лікування у 92 хворих на НАСГ із ЦД типу 2, серед яких у 22 пацієнтів було встановлено НАСГ на тлі ЦД 2 без ураження нирок, а у 70 хворих НАСГ, що розвинувся на тлі ЦД 2 та ДХН I-IV стадії. Коморбідним захворюванням у 100% хворих на НАСГ був ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, субкомпенсований та компенсований.

Залежно від призначеного лікування за випадковою ознакою обстежені хворі були поділені на 3 групи: (1 група – контрольна: 28 осіб) отримували гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти №9, есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) (Ессенціале форте Н (Санofi-Авенсіс / Наттерман енд Сайї ГмбХ, Україна) 300 мг по 2 капс. 3 рази на день) 90

днів з метою лікування активного НАСГ, з приводу супровідного ЦД типу 2 та гіперліпідемії призначали метформіну гідрохлорид (Метформін-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) 1000 мг на добу, розувастатин (Розувастатин-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) (5 мг 1 раз у день) упродовж 3 місяців. 2 групи склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, ЕФЛ, гіпоглікемізуючої та гіполіпідемічної терапії, додатково отримували препарат кверцетину та повідону (Корвітин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) упродовж 10 днів, далі призначали препарат кверцетину (Квертин, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) (таблетки жувальні по 40 мг 3 рази на день) упродовж 80 днів. 3 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, метформіну, розувастатину, замість ЕФЛ отримували препарат Біциклोल («Beijing Union Pharmaceutical Factory», Китайська Народна Республіка) по 25 мг 3 рази в день упродовж 90 днів.

Аналіз біохімічних маркерів ДХН після лікування вказує на вищу ефективність терапії у хворих 2 та 3 груп – відповідно у 3,2 та 2,8 рази у порівнянні з групою 1 за показником підвищення ШКФ у 3,1 ($p<0,05$) та 1,7 рази ($p<0,05$) щодо зменшення частоти виявлення протеїнурії, а також у 4,3 та 2,7 рази щодо усунення гіперкреатиніемії ($p<0,05$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Динаміка клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту та коморбідної діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет типу 2 після лікування (%)

Синдроми	Група 1, n=28		Група 2, n=32		Група 3, n=32		OR 1-2 1-3	95% ДІ 1-2 1-3
	n	%	n	%	n	%		
Альбумінурія	19	67,9	7	21,9	13	40,6	3,10* 1,67	1,14-8,47 0,70-3,98
Гіперкреатиніемія	19	67,9	5	15,6	8	25,0	4,34* 2,71*	1,43-13,15 1,03-7,16
ШКФ<60 мл/кг/1,72 м2	17	60,7	6	15,6	7	21,9	3,24* 2,78*	1,12-9,35 1,01-7,67

Примітка: 1. * - різниця між показниками в 1 та 2, 1 та 3 групах вірогідна ($p<0,05$).

Під впливом призначеного лікування у хворих на НАСГ, ЦД 2 та ДХН I-IV ст. усіх груп встановлено вірогідне підвищення вмісту альбумінів у крові – відповідно 1 групі –

на 14,1% ($p<0,05$), 2 групі – на 26,7% ($p<0,05$), а у 3 групі – на 57,7% ($p<0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$) (табл. 5.6). Цей факт вказує на вплив, перш за все, гепатопротекторів ЕФЛ та біциклолу на рівень альбумінемії внаслідок підсилення білоксинтезуючої функції печінки. Вміст у крові креатиніну у даних групах порівняння під впливом терапії знизився відповідно у 1 групі - у 1,2 рази проти 1,5 рази у 2 та 3 групах ($p<0,05$) із наявністю вірогідної різниці між 1 та 2, 1 та 3 групами ($p<0,05$) (див. табл. 5.6). Аналогічні зміни встановлено у групах обстежених хворих відносно вмісту в крові сечовини – у 1 групі – зниження у 1,5 рази, у 2 групі – у 1,9 рази, у 3 групі – у 1,8 рази ($p<0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p<0,05$) (див. табл. 5.6) ШКФ в динаміці лікування зростала у групі контролю – на 10,4%, 2 групі – на 41,7%, а у 3 групі на 31,8% ($p<0,05$) із наявністю вірогідної різниці ($p<0,05$) (див. табл. 5.6), що підтверджує потужний вплив комбінації кверцетину та ЕФЛ та біциклолу на перебіг ДХН.

Аналіз показників альбумінурії в динаміці лікування показав максимальний вплив щодо її корекції комбінованої терапії ЕФЛ та кверцетином: так вміст альбумінів у сечі після лікування у 2 групі знизився у 2,4 рази в порівнянні з вихідним показником ($p<0,05$), проти зниження у 1,4 рази в 1 групі, та у 2,0 рази в 3 групі спостереження ($p<0,05$) (рис. 5.3). Водночас, нами було зареєстроване зниження вмісту в сечі креатиніну відповідно у 1, 2, 3 групах – на 20,7%, 34,7%, 29,7% ($p<0,05$).

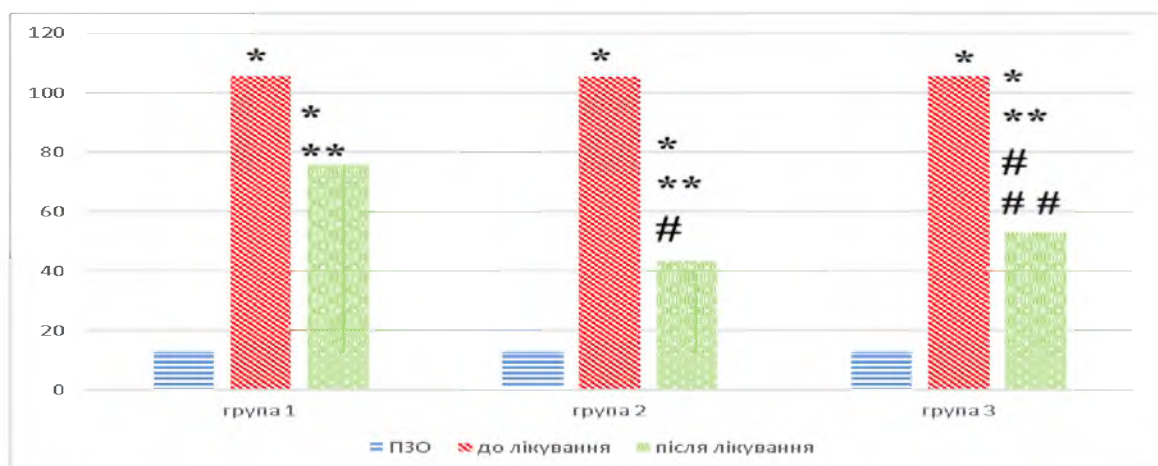


Рисунок 5.3 – Вміст альбумінів сечі за добу в динаміці лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок есенціальними фосфоліпідами (1 група), ЕФЛ та кверцетином (2 група), біциклолом (3)

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 у хворих 1 групи після лікування ($p < 0,05$); 4. ## - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 2 групи після лікування ($p < 0,05$).

Завдяки проведеній терапії А/К коефіцієнт поступово почав знижуватись, що вказує на певні резервні можливості нирок за умов ДХН та здатності до відновлення їх функцій. Але вірогідне зниження показника зареєстровано лише в динаміці лікування хворих 2 та 3 груп: відповідно у 1,6 та 1,3 рази ($p < 0,05$) із максимальною ефективністю впливу комбінації ЕФЛ із кверцетином.

Таблиця 5.6 – Показники функціонального стану нирок у хворих на НАСГ із цукровим діабетом типу 2 та ДХН у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показники	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих					
		1, контрольна, ЕФЛ, n=28		2, кверцетин+ ЕФЛ, n=32		3, біциклол, n=32	
		до	після	до	після	до	після
Альбуміни, г/л	45,64 ± 2,71	27,59 ± 1,22 *	31,47 ± 2,48 */**	28,32 ± 1,31 *	35,87 ± 2,38 **	27,87 ± 1,30 *	43,96 ± 1,12 **/##/##
Креатинін, мкмоль/л	72,0 ± 2,0	124,9 ± 2,1 *	104,5 ± 2,5 */**	124,6 ± 2,2 *	83,9 ± 1,6 */**	124,7 ± 2,3 *	85,9 ± 2,1 */**/#
Сечовина, ммоль/л	3,8 ± 0,1	12,8 ± 0,4 *	8,8 ± 0,4 */**	12,7 ± 0,5 *	6,7 ± 0,3 */**/#	12,5 ± 0,4 *	7,1 ± 0,3 */**/#
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	99,3 ± 1,6	55,7 ± 1,3 *	61,5 ± 1,4 */**	55,6 ± 1,2 *	78,8 ± 1,1 */ **/#	55,7 ± 1,3 *	73,4 ± 1,3 */**/#
Альбуміни сечі, мг/добу	12,7 ± 0,7	105,5 ± 1,7 *	75,8 ± 2,1 */**	105,4 ± 1,5 *	43,5 ± 1,2 */**/#	105,5 ± 1,6 *	52,9 ± 1,4 */**/##/##
Креатинін сечі, мкмоль/л	3781,4 ± 186,1	6476,3 ± 128,5 *	5133,5 ± 103,3 */**	6468,6 ± 123,7 *	4225,3 ± 98,5 */**/#	6452,4 ± 122,8 *	4215,6 ± 108,7 */**/#
А/К, мг/ммоль	3,35 ± 0,04	16,29 ± 1,12 *	14,76 ± 1,02 *	16,29 ± 1,10 *	10,30 ± 0,27 */**/#	16,35 ± 1,15 *	12,55 ± 0,32 */**/##

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 у хворих 1 групи після лікування ($p < 0,05$); 4. ## - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 2 групи після лікування ($p < 0,05$).

Таким чином, максимальну ефективність терапії щодо усунення гіпоальбумінемії у хворих на ДХН на тлі ЦД 2 та НАСГ встановлено при лікуванні Біциклолом. Високу

ефективність терапії щодо усунення азотемії – зниження вмісту в крові креатиніну та сечовини встановлено за умов застосування як комплексу ЕФЛ та кверцетин, так і біциклолу. Максимальну здатність стимулювати підвищення ШКФ має комплекс ЕФЛ із кверцетином. Максимальну нефропротекторну здатність при ДХН за показником зниження альбумінурії та позитивної динаміки А/К коефіцієнта встановлено при застосуванні комплексу ЕФЛ із кверцетином.

Резюме.

У хворих на НАСГ, ЦД 2 та ДХН I-IV ст. встановлено вірогідно вища гіпоальбумінемія у крові (у 1,7 рази) у порівняння з показником у хворих на ЦД 2 із ДХН I-IV ст. без НАСГ (у 1,4 рази ($p<0,05$)), що вказує на роль впливу НАСГ на рівень альбумінемії; вищий вміст у крові креатиніну та сечовини ($p<0,05$); нижча ШКФ ($p<0,05$), що підтверджує негативний вплив НАСГ на перебіг ЦД 2 із ДХН. За наявності НАСГ у хворих на ДХН був вищий рівень альбумінурії; вміст у сечі креатиніну ($p<0,05$), А/К коефіцієнт (у 5,3 проти 3,7 рази ($p<0,05$)), ніж за його відсутності.

Показники функціонального стану нирок у хворих на НАСГ, ЦД 2 змінювались залежно від наявності ДХН та її стадії. Із зростанням стадії ДХН вміст альбумінів у крові знижувався ($p<0,05$), вміст у крові креатиніну та сечовини зростав ($p<0,05$). Наслідком встановлених змін стало зростання ШКФ у 1,2 рази у пацієнтів 3а групи ($p<0,05$), що свідчить про явище гіперфільтрації, яке притаманне початковим стадіям ДХН. У хворих 3б, 3в груп встановлено істотне зниження ШКФ у 1,8 та у 3,8 рази ($p<0,05$), що вказує на прогресування ДХН.

Вміст у сечі креатиніну та А/К коефіцієнт у хворих на ДХН із НАСГ перевищили показник у аналогічних групах хворих на ДХН без НАСГ залежно від стадії ДХН ($p<0,05$).

Проведений кореляційний аналіз між ШКФ та показниками ліпідного гомеостазу, глікемії, оксидативного стресу, ендотоксикозу, протеолізу, функціонального стану печінки у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН показав залежність середньої сили між ШКФ та вмістом у крові МА, ВГ, СМП, глюкози, ХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ІА, маркерами цитолізу та мезенхімального запалення ($p<0,05$), що доводить феномен взаємообтяження перебігу ДХН за коморбідності з НАСГ. Встановлена залежність слабкої сили між ШКФ та інтенсивністю протеолізу, вмістом у крові АКДФГ ОХ, ТГ, лептину, ($p<0,05$), а також

сильний взаємозв'язок між ШКФ та ступенем ІР ($p < 0,05$).

Порівняльне дослідження ефективності застосування ЕФЛ, ЕФЛ у комбінації з кверцетином та біциклолу щодо впливу на функціональний стан нирок і маркери ДХН показало, що максимальну ефективність терапії щодо усунення гіпоальбумінемії у хворих на ДХН на тлі ЦД 2 та НАСГ встановлено при лікуванні Біциклолом. Високу ефективність терапії щодо усунення азотемії – зниження вмісту в крові креатиніну та сечовини встановлено за умов застосування як комплексу ЕФЛ та кверцетин, так і біциклолу. Максимальну здатність стимулювати підвищення ШКФ має комплекс ЕФЛ із кверцетином. Максимальну нефропротекторну здатність при ДХН за показником зниження альбумінурії та позитивної динаміки А/К коефіцієнта встановлено при застосуванні комплексу ЕФЛ із кверцетином.

Результати дослідження, висвітлені в цьому розділі, опубліковано в наступних друкованих працях: 17, 55, 58, 59, 159, 160, 161, 165, 166, 167, 168, 169, 171, 172.

РОЗДІЛ 6

РОЛЬ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ, ПОКАЗНИКІВ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ, ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ У ПАТОГЕНЕЗІ ПРОГРЕСУВАННЯ НАСГ У ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ТА СТАДІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК. ЕФЕКТИВНІСТЬ БІЦИКЛОЛУ ТА КВЕРЦЕТИНУ ЩОДО ВПЛИВУ НА ПОКАЗНИКИ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ, ФІБРИНОЛІЗУ, ТРОМБОЦИТАРНУ ЛАНКУ ГЕМОСТАЗУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

6.1 Зміни функціонального стану ендотелію, агрегаційної здатності тромбоцитів та плазмового фібринолізу у хворих на НАСГ за коморбідності з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності та стадії діабетичної хвороби нирок

Проведене проспективне дослідження, в якому взяли участь 160 пацієнтів та 30 ПЗО. Зокрема, 25 хворих на НАСГ із ЦД типу 2 (1 група), 20 хворих на НАСГ і ожиріння I ступеня (2 група). 70 хворих на НАСГ та ДХН I-IV стадії (3 група), серед яких 31 випадок ДХН I-II стадії (44,3%) (3а група), 20 осіб із ДХН III стадії (28,6%) (3б група), 19 осіб із ДХН IV стадії (27,1%) (3в група). Групи порівняння склали 45 хворих на ЦД типу 2 з ДХН I-IV стадії без НАСГ (4 група), серед яких 18 із ДХН I-II стадії (40,0%) (4а група), 14 осіб із ДХН III стадії (31,1%) (4б група), 13 осіб із ДХН IV стадії (28,9%) (4в група), а також 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі (5 група). Коморбідним захворюванням у 82,6% хворих на НАСГ був ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, у 17,4% пацієнтів з НАСГ коморбідним захворюванням було ожиріння. 17,9% хворих на ЦД 2 не мали коморбідної ДХН, а 82,1% мали ДХН.

Аналіз показників функціонального стану ендотелію за вмістом в крові NO вказує на різноспрямовані зміни у групах порівняння (табл. 6.1). Так, вміст NO в крові у хворих на НАСГ із ожирінням істотно зростав (у 1,5 рази, $p < 0,05$), у той час, як у хворих на НАСГ із ЦД 2 вірогідно знижувався (у 1,2 рази, $p < 0,05$), досягаючи максимальних значень у хворих на ЦД 2 із ДХН (зниження у 1,7 рази, $p < 0,05$), однак від стадії ДХН не залежав ($p > 0,05$) (рис. 6.1).

Таблиця 6.1 – Показники функціонального стану ендотелію, фібринолізу та показників тромбоцитарного гемостазу у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту та цукрового діабету типу 2 із ДХН (M±m)

Показник, од.вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ із ож, n=20	НАСГ із ЦД 2, n=25	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I- IV, n=70	НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II, n=31	НАСГ із ЦД 2 та ДХН III, n=20	НАСГ із ЦД 2 та ДХН IV, n=19
NO крові, мкмоль/л	21,29± 1,25	32,12± 1,48 *	17,54± 1,22*/**	12,63± 1,15*/ **/**	14,28± 1,33 **	12,60± 1,26 **/**	10,41± 1,18 **/**
ЕЗВД ПА,%	14,54± 1,03	12,26± 1,12*	10,59 ± 0,75 *	8,34± 0,72 **	8,99± 0,58 **	8,31± 0,74 **	8,15±0,42 **/**
КЦЕ x104/л	3,03± 0,17	4,29± 0,15 *	5,07 ± 0,13 **	5,71± 0,14 */ **/**	5,55± 0,17 */ **/**	5,80± 0,15 **/**	5,91± 0,14 **/**
СФА, Е440/мл/ год	1,68± 0,03	1,55± 0,03 *	1,44± 0,01 **	1,35± 0,02 */ **/**	1,37± 0,02 */ **/**	1,33± 0,01 **/**	1,29±0,01* **/**/###
НФА, Е440/мл/год	0,48± 0,01	0,57± 0,01 *	0,63 ± 0,01 **	0,72± 0,02 */ **/**	0,72± 0,03 */ **/**	0,71± 0,02 **/**	0,69±0,02 **/**
ФФА, Е440/мл/год	1,20± 0,02	0,98± 0,02 *	0,81 ± 0,02 **	0,63± 0,02 */ **/**	0,65± 0,01 */ **/**	0,62± 0,02 **/**	0,60± 0,01 **/**/###
Ступінь САТ, %	2,10± 0,13	5,31± 0,12 *	6,01 ± 0,10 **	6,52± 0,12 */ **/**	6,35± 0,16 **	6,58± 0,11 **/**	6,67±0,10 **/**
Ступінь ІАТ, %	21,32±1,13	33,73± 2,18*	41,74 ± 2,61 */**	54,51± 2,14 */ **/**	52,77± 2,12 **/**	55,90± 2,52**/**	57,14± 2,05 **/**
Швид-кість АТ, %/хв	25,47±1,34	33,65± 2,21 *	47,81 ± 2,35 */**	61,27± 2,23 */ **/**	55,34± 2,36 */ **/**	64,85± 2,21 **/**/###	71,27± 2,20 */ **/ **/**/###
Час АТ, с	135,0±6,50	96,53± 5,12 *	70,45± 4,02 **	58,63± 4,84 */ **/**	63,58± 5,84 **	56,23± 5,52 **/**	53,80± 4,12 **/**

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);
2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ожирінням (p<0,05); 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН (p<0,05); 5. ### - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН I-II (p<0,05); 6. #### - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН III (p<0,05);

Аналіз важливого скринінгового показника ЕД – ЕЗВД ПА показав односпрямовані зміни, зокрема, зниження у 1,4, 1,2 та 1,7 рази відповідно у 1, 2 та 3 групах (p<0,05).

Недостатність синтезу вазодилатуючих субстанцій ендотелієм виникає внаслідок зростання кількості циркулюючих злущених дегенеративних форм ендотеліоцитів (КЦЕ), які циркулюють в крові, і за їхньою кількістю можна оцінити ступінь ЕД. Так, показник КЦЕ в усіх групах порівняння зростає – відповідно у 1,6 рази, 1,4 та 1,9 рази - у 1, 2 та 3 групах ($p < 0,05$). Хоча КЦЕ зростала максимально в 3 групі – показник від стадії ДХН не залежав ($p > 0,05$).

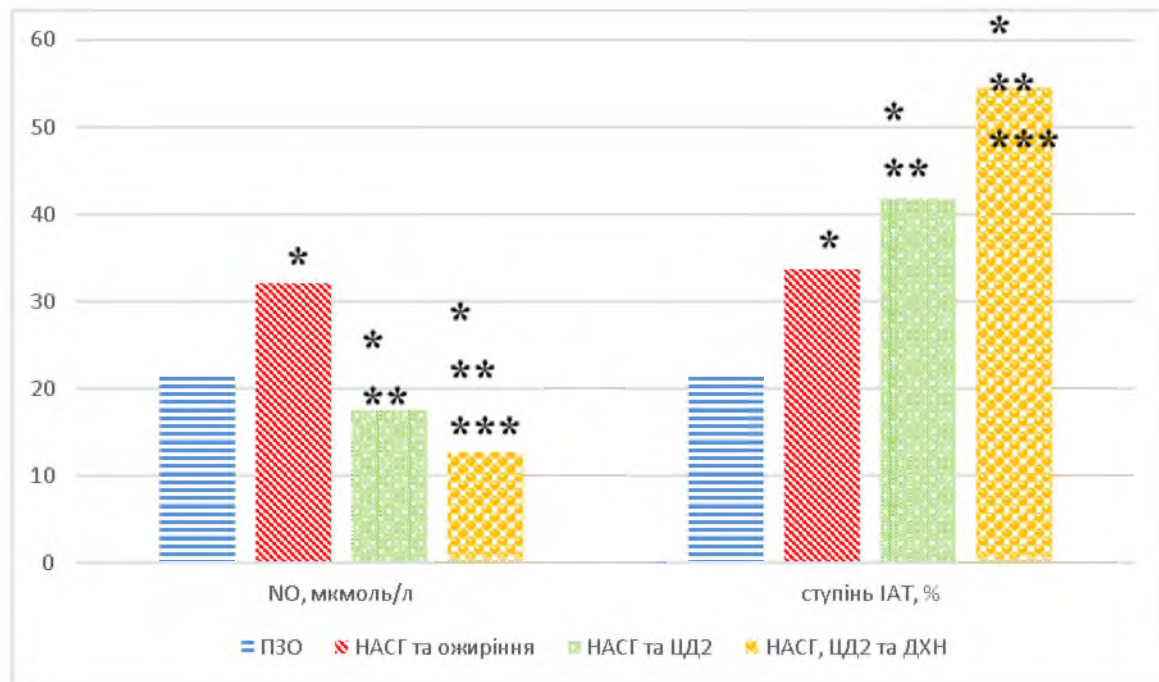


Рисунок 6.1 – Вміст у крові NO та ступінь агрегаційної здатності тромбоцитів, індукованої АДФ, у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з ожирінням, цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності діабетичної хвороби нирок

Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); 2. ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ожирінням ($p < 0,05$); 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ЦД 2 ($p < 0,05$);

Важливою функцією ендотелію є синтез чинників протизсідуючої системи крові, фібринолізу та забезпечення текучості крові. Дослідження процесів первинного гемостазу, а саме ступеня САТ вказує на його істотну активацію в усіх групах порівняння (див. табл. 6.1). Так, САТ в 1, 2 та 3 групах була підвищена відповідно у 2,9, 2,5 та 3,1 рази ($p < 0,05$). Водночас, ІАТ також зростала в 1, 2 та 3 групах - відповідно у 1,9, 1,6 та 2,6 рази ($p < 0,05$) та від стадії ДХН не залежала. У 3 групі хворих було встановлено максимальну

швидкість АТ, що перевищувала показник у ПЗО у 2,4 рази проти 1,9 та 1,3 – у 1 та 2 групах порівняння ($p < 0,05$). Аналіз залежності показника від стадії ДХН вказує на наявність такої залежності ($p < 0,05$).

Водночас, час АТ у групах порівняння скорочувався відповідно у 1, 2 та 3 групах – у 1,9, 1,4 рази та 2,3 рази ($p < 0,05$) та залежності від стадії ДХН встановлено не було ($p > 0,05$). Отже, при ЦД 2 формується гіперкоагуляційний синдром і цьому у значній мірі сприяє гальмування фібринолітичної активності плазми крові. Так, у хворих на НАСГ та ожиріння встановлено істотне гальмування СФА ($p < 0,05$) за рахунок ФФА (у 1,2 рази) із незначною активацією НФА (у 1,2 рази, $p < 0,05$). Водночас, у хворих на НАСГ із ЦД 2 встановлено знижену СФА (у 1,2 рази) за рахунок ФФА (у 1,5 рази) із компенсаторною активацією НФА (у 1,3 рази, $p < 0,05$). Максимальне гальмування СФА та ФФА встановлено у хворих на НАСГ та ЦД 2 із ДХН (відповідно у 1,2 та 1,9 рази) із активацією НФА (у 1,5 рази, $p < 0,05$), що вірогідно відрізнялося від груп порівняння ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у 3в групі показники СФА та ФФА були мінімальні і вірогідно відрізнялися від показників у 3а та 3б підгрупах ($p < 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз вказує на наявність кореляційних зв'язків середньої сили між показниками ступеня САТ, ІАТ та активністю мезенхімального запалення у печінці, ШКФ, вмістом у крові ХС, ТГ, ІА та регулюючих ліпідний обмін адипоцитокінів (гіперлептинемією та гіпоадипонектинемією), ступенем гіперглікемії, ІР, інтенсивністю ОС (табл. 6.2).

Кореляційний аналіз показника ЕД – КЦЕ вказує на наявність кореляційної взаємозалежності середньої сили із показниками активності цитолізу гепатоцитів, мезенхімального запалення, дефіцитом альбумінів у крові, показником стеатотесту, постпрандіальної глюкози та інтенсивністю ОС; а також сильних взаємозв'язків із показниками ШКФ, ІА, НОМА ІР, вмістом у крові ХС, ТГ, адипонектину та ВГ (табл. 6.2).

Проведений кореляційний аналіз вказує на наявність кореляційних зв'язків середньої сили між вмістом у крові NO та активністю цитолізу, мезенхімального запалення у печінці, ПКН, показником стеатотесту, та сильних взаємозв'язків із ШКФ, ІА, НОМА ІР, вмістом у крові ХС, ТГ, лептину та адипонектину, ступенем гіперглікемії, інтенсивністю ОС, дефіцитом ВГ (див. табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Матриця кореляційних зв'язків між показниками тромбоцитарного гемостазу, функціональним станом ендотелію, плазмового фібринолізу та показниками функціонального стану печінки і нирок, показниками ендогенної інтоксикації, оксидативного стресу та АОЗ, ліпідів крові та глікемії у хворих на неалкогольний стеатогепатит із ЦД 2 та ДХН (r, p)

Показник	САГ	ІАГ	ЕЗДА	КЦЕ	NO	СФА	ФФА
Білірубін заг.	0,32*	0,34*	-0,21	0,40*	-0,41*	-0,21	-0,34*
АлАТ	0,35*	0,37*	-0,14	0,43*	-0,45*	-0,38*	-0,43*
ЛФ	0,31*	0,33*	-0,07	0,32*	-0,28	-0,15	-0,19
Тимол. проба	0,47*	0,52*	-0,36*	0,55*	-0,49*	-0,34*	-0,36*
Альбуміни	-0,34*	-0,38*	0,15	-0,47*	0,56*	0,43*	0,47*
ШКФ	-0,59*	-0,65*	0,57*	-0,68*	0,73*	0,65*	0,73*
Steatotest	0,38*	0,41*	-0,21	0,44*	-0,59*	-0,43*	-0,47*
ХС	0,45*	0,49*	-0,53*	0,63*	-0,65*	-0,55*	-0,56*
ТГ	0,43*	0,52*	-0,49*	0,69*	-0,62*	-0,49*	-0,52*
ІА	0,45*	0,50*	-0,55*	0,72*	-0,68*	-0,53*	-0,60*
Лептин	0,53*	0,58*	-0,47*	0,59*	-0,61*	-0,53*	-0,55*
Адипонектин	-0,57*	-0,63*	0,58*	-0,63*	0,67*	0,51*	0,53*
НОМА ІR	0,63*	0,67*	-0,50*	0,61*	-0,63*	-0,48*	-0,49*
Глюк. п.п.	0,58*	0,62*	-0,48*	0,55*	-0,62*	-0,43*	-0,45*
МА	0,45*	0,53*	-0,45*	0,54*	-0,65*	-0,51*	-0,56*
АКДФГ ОХ	0,51*	0,54*	-0,46*	0,58*	-0,62*	-0,54*	-0,57*
ВГ	-0,60*	-0,65*	0,52*	-0,67*	0,71*	0,57*	0,59*

Примітка. 1. * - статистично значимий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз показників плазмового фібринолізу СФА, ФФА вказує на наявність кореляційної взаємозалежності середньої сили із дефіцитом альбумінів у крові, показником стеатотесту, вмістом у крові ХС, ТГ, адипонектину, ВГ, постпрандіальної глюкози, НОМА ІR та інтенсивністю ОС; а також сильних взаємозв'язків із показниками ШКФ, ІА (див. табл. 6.2).

6.2 Функціональний стан ендотелію, фібринолітична активність плазми та агрегаційна здатність тромбоцитів у хворих на НАСГ за коморбідності з цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок в динаміці лікування

Метою даного фрагменту дослідження було з'ясування ймовірного впливу ЕФЛ із кверцетином та біциклолу на тлі базисної терапії на маркери функціонального стану ендотелію, фібринолітичну активність плазми крові та маркери тромбоцитарного гемостазу у хворих на НАСГ із ЦД типу 2 та ДХН.

Проведене проспективне дослідження в динаміці лікування у 92 хворих на НАСГ із ЦД типу 2, серед яких у 22 пацієнтів було встановлено НАСГ на тлі ЦД 2 без ураження нирок, а у 70 хворих НАСГ, що розвинувся на тлі ЦД 2 та ДХН I-IV стадії. Коморбідним захворюванням у 100% хворих на НАСГ був ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, субкомпенсований та компенсований.

Залежно від призначеного лікування за випадковою ознакою обстежені хворі були поділені на 3 групи: (1 група – контрольна: 28 осіб) отримували гіпокалорійну діету з урахуванням обмежень дієти №9, есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) (Ессенціалє форте Н (Санофі-Авенсіс / Наттерман енд Сайї ГмбХ, Україна) 300 мг по 2 капсули 3 рази на день) 90 днів з метою лікування активного НАСГ, з приводу супровідного ЦД типу 2 та гіперліпідемії призначали метформіну гідрохлорид (Метформін-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) 1000 мг на добу, розувастатин (Розувастатин-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) (5 мг 1 раз у день) упродовж 3 місяців. 2 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, ЕФЛ, гіпоглікемізуючої та гіполіпідемічної терапії, додатково отримували препарат кверцетину та повідону (Корвітин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) упродовж 10 днів, далі призначали препарат кверцетину (Квертин, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) (таблетки жувальні по 40 мг 3 рази на день) упродовж 80 днів. 3 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, метформіну, розувастатину, замість ЕФЛ отримували препарат Біциклол («Beijing Union Pharmaceutical Factory», Китайська Народна Республіка) по 25 мг 3 рази в день упродовж 90 днів.

Для перевірки ступеня ендотелійпротекторного ефекту ЕФЛ у порівнянні з впливом ЕФЛ та Кверцетину на тлі рекомендованої протоколом терапії, у хворих визначали маркери ЕД, фібринолізу та показників тромбоцитарного гемостазу, наведених у таблиці 6.3. Так, істотно знижений до лікування вміст NO у хворих 1-ї групи зріс не

вірогідно ($p > 0,05$), а у 2-й групі – у 1,5 рази ($p < 0,05$), що можна пояснити впливом Кверцетину, як ендотеліопротектора [5, 25, 43], а також і за рахунок метформіну, який знижує ступінь ІР і сприяє зменшенню ІМТ, зниженню рівня гіперліпідемії та ймовірності відкладання проатерогенних фракцій субендотеліально [141].

Таблиця 6.3 – Показники функціонального стану ендотелію, фібринолізу та показників тромбоцитарного гемостазу у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту та цукрового діабету типу 2 із ДХН у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих			
		1, контрольна, n=28		2, основна, n=32	
		до	після	до	після
НО крові, мкмоль/л	21,29± 1,25	12,63± 1,45 *	13,47± 1,21 *	12,62± 1,64 *	18,38± 1,13 **/#
ЕЗВД ПА, %	14,15± 1,03	8,34± 1,32 *	10,12± 1,15 *	8,36± 1,31 *	15,08± 0,74 **/#
КЦЕ x104/л	3,03± 0,17	5,71± 0,14 *	4,89± 0,12 */**	5,70± 0,13 *	3,52± 0,10 **/#
СФА, Е440/мл/год	1,68± 0,03	1,35± 0,03 *	1,42± 0,02 *	1,36± 0,03 *	1,63± 0,01 **/#
НФА, Е440/мл/год	0,48± 0,02	0,72± 0,03 *	0,67± 0,02 *	0,74± 0,02 *	0,56± 0,01 */**/#
ФФА, Е440/мл/год	1,20± 0,02	0,63± 0,02 *	0,75± 0,02 */**	0,62± 0,02 *	1,07± 0,01 */**/#
Ступінь САТ, %	2,10± 0,13	6,52± 0,15 *	5,81± 0,13 */**	6,51± 0,17 *	3,57± 0,12 */**/#
Ступінь ІАТ, %	21,32± 1,13	54,51± 2,72*	43,27± 2,41 */**	54,57± 2,75 *	29,18± 2,15 */**/#
Швидкість АТ, %/хв	25,47± 1,34	61,27± 2,23 *	56,53± 2,15 *	61,28± 2,21 *	28,39± 2,11 **/#
Час АТ, с	135,0± 6,50	58,63± 5,84 *	71,92± 4,83 */**	58,3± 5,88 *	119,67± 3,37 */**/#

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 у хворих контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).

Істотно знижена у хворих обох груп до лікування ЕЗВД ПА після лікування зросла у 1,8 рази ($p < 0,05$) лише у хворих 2 групи і досягла нормативних значень, що є свідченням відновлення судинного тону (див. табл. 6.3). КЦЕ у відповідь на проведене лікування вірогідно знизилась: у хворих 1 групи – на 14,4%, 2 групи – на 38,2% ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) та фактичною нормалізацією показника у хворих 2 групи (табл. 6.3, рис. 6.2). Отримані результати свідчать про те, що і статини, і ЕФЛ, і Кверцетин володіють вірогідним ендотелійпротекторним ефектом, однак вплив Кверцетину

– вирішальний, причому досягається за відносно короткий період застосування.

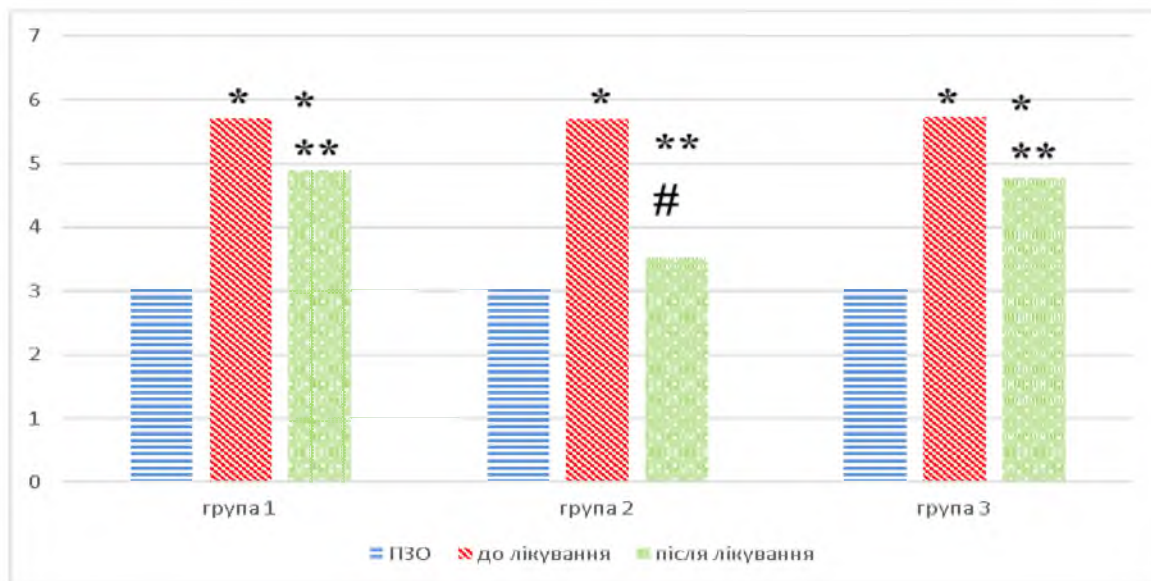


Рисунок 6.2 – Кількість циркулюючих ендотеліоцитів ($\times 10^4/\text{л}$) у крові хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок в динаміці лікування есенціальними фосфоліпідами (1 група), ЕФЛ та кверцетином (2 група), біциклолом (3 група)

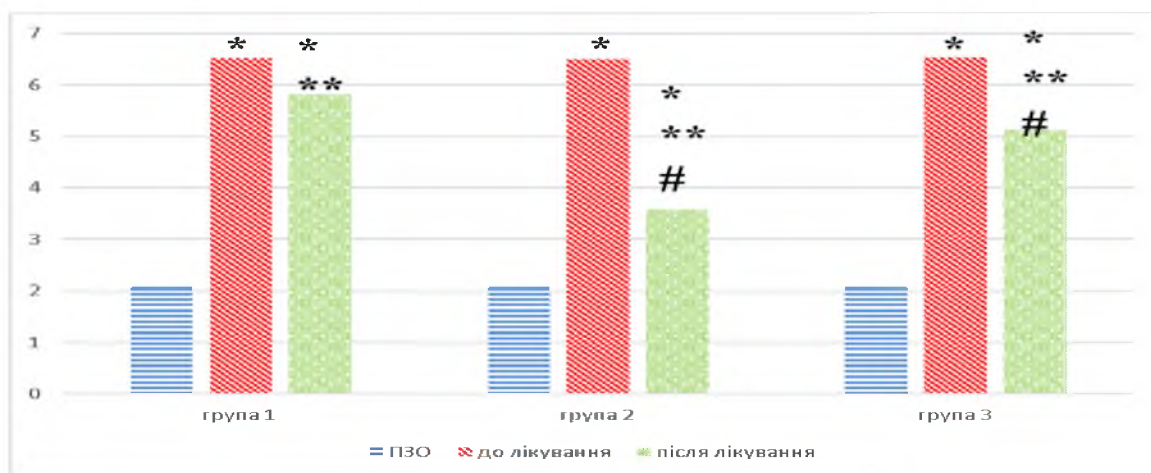


Рисунок 6.3 – Ступінь спонтанної агрегаційної здатності тромбоцитів (%) у крові хворих на неалкогольний стеатогепатит із цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок в динаміці лікування есенціальними фосфоліпідами (1 група), ЕФЛ та кверцетином (2 група), біциклолом (3 група)

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).

Ендотелійпротекторний вплив статинів є доведеним плейотропним ефектом для представників усієї групи так само, як і стимулюючий вплив статинів на фібриноліз, однак порівняльне вивчення впливу комплексної терапії на фібринолітичну активність вказує на істотні переваги додавання Кверцетину перед традиційною терапією в цілому (табл. 6.3). Так, істотно загальмована до лікування СФА у хворих 2-ї групи зросла після лікування у 1,2 рази ($p < 0,05$), у той час, як у групі контролю – не змінилась.

Знижена до лікування ФФА – після лікування зросла у 1,7 рази ($p < 0,05$) проти 1,2 рази ($p < 0,05$) у контролі, таким чином компенсаторно активована до лікування НФА – після лікування у 2-й групі вірогідно знизилась у 1,3 рази ($p < 0,05$), що справило позитивний сумарний ефект відносно оптимізації текучості крові у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 та ДХН (табл. 6.3).

Позитивний плейотропний ефект встановлений нами і у відношенні впливу Кверцетину на показники тромбоцитарного гемостазу, який взаємозв'язаний із функціональним станом ендотелію. Істотно підвищений до лікування ступінь САТ у хворих обох груп після лікування знизився: відповідно у хворих 1 та 2 груп – на 10,6% та 45,1% ($p < 0,05$) (рис. 6.3), що вказує на потужний антиагрегаційний ефект Кверцетину. Ступінь ІАТ за допомогою АДФ у обстежених хворих до лікування був підвищений ($p < 0,05$). При індукції агрегації АДФ після лікування в обох групах показники ІАТ знизились: відповідно у 1,3 та 1,9 рази ($p < 0,05$), швидкість АТ знизилась лише у 2 групі – у 2,2 рази ($p < 0,05$), а також зріс час АТ: відповідно у 1,2 та 2,1 рази ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що вплив комплексу ЕФЛ та Кверцетину на агрегаційну здатність тромбоцитів вірогідно перевищує вплив комплексної терапії без прямих антиагрегантів, що забезпечує оптимальну плинність крові та кровопостачання печінки та нирок.

Отже, комплексна терапія НАСГ та ЦД типу 2 із ДХН за допомогою есенціальних фосфоліпідів, статинів та метформіну з додаванням препарату кверцетину (Корвітину) є вищою за ефективністю від традиційної терапії, оскільки сприяє відновленню функціонального стану ендотелію (сприяє зростанню показника ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії, вмісту в крові монооксиду нітрогену), усуває явища гіперкоагуляційного синдрому без додаткового призначення антиагрегантів – унаслідок стимулювання сумарної та ферментативної фібринолітичної активності плазми крові,

гальмування спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів.

Аналіз впливу Біциклолу на функціональний стан ендотелію показав менш інтенсивну дію щодо відновлення вмісту в крові NO, ЕЗВД ПА – зміни були не вірогідні, зменшення КЦЕ у 1,2 рази у хворих 1 та 3 груп ($p < 0,05$), яка відповідала результатам після лікування хворих контрольної групи (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Показники функціонального стану ендотелію, фібринолізу та показників тромбоцитарного гемостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 із ДХН у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих			
		1, контрольна, n=28		3, основна, n=32	
		до	після	до	після
NO крові, мкмоль/л	21,29±1,25	12,63±1,45 *	13,47±1,21 *	12,60±1,33 *	13,24±1,29 *
ЕЗВД ПА, %	14,15±1,03	8,34±1,32*	10,12±1,15 *	8,45±1,27*	10,37±1,58*
КЦЕ $\times 10^4$ /л	3,03±0,17	5,71±0,14 *	4,89±0,12 */**	5,73±0,16*	4,77±0,13 */**
СФА, Е440/мл/ год	1,68±0,03	1,35±0,03 *	1,42±0,02 *	1,34±0,02 *	1,45±0,01*
НФА, Е440/мл/год	0,48±0,02	0,72±0,03 *	0,67±0,02 *	0,71±0,03 *	0,62±0,01 */**
ФФА, Е440/мл/год	1,20±0,02	0,63±0,02 *	0,75±0,02 */**	0,63±0,02 *	0,83±0,01 */**/#
Ступінь САТ, %	2,10±0,13	6,52±0,15 *	5,81±0,13 */**	6,54±0,14 *	5,13±0,10 */**/#
Ступінь ІАТ, %	21,32±1,13	54,51±2,72*	43,27±2,41 */**	54,53±2,68 *	38,32±1,79 */**
Швидкість АТ, %/хв	25,47±1,34	61,27±2,23 *	56,53±2,15 *	61,25±2,11 *	45,64±2,03 */**/#
Час АТ, с	135,0±6,50	58,63±5,84 *	71,92±4,83 */**	58,35±5,79 *	89,21±3,85 */**/#

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 у хворих контрольної групи після лікування ($p < 0,05$).

Щодо впливу Біциклолу на стан фібринолітичної активності плазми крові – то слід зазначити дещо вищу інтенсивність впливу у порівнянні з 1 групою хворих: хоча СФА мала лише тенденцію до зростання, в той час, як ФФА вірогідно зростала у хворих 3 групи у 1,3 рази проти 1,2 рази у 1 групі ($p < 0,05$). Наслідком цих змін стало незначне зниження НФА у хворих 3 групи – на 12,7% ($p < 0,05$). Аналіз показників тромбоцитарного

гемостазу вказує на те, що під впливом лікування хворих обох груп вірогідно знижувалась САТ – відповідно у 1 та 3 групах – на 10,9% та 21,6% ($p < 0,05$), ІАТ – відповідно – у 1,2 рази та 1,4 рази ($p < 0,05$), швидкість АТ – лише у 3 групі – у 1,4 рази ($p < 0,05$) та час АТ – відповідно у 1,2 та 1,5 рази ($p < 0,05$). Як показують отримані дані, комплексна терапія із включенням ЕФЛ та кверцетину відновлює функціональний стан ендотелію (сприяє зниженню кількості злущених ендотеліоцитів, зростанню показника ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії, вмісту в крові ендотелійрелаксуючого фактора), усуває явища гіперкоагуляційного синдрому без додаткового призначення антиагрегантів – унаслідок стимулювання статинами, ЕФЛ та Кверцетином фібринолітичної активності плазми крові, гальмування спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. Комплексна терапія з додаванням Біциклолу вірогідно сприяла підвищенню ефективності лікування НАСГ із ЦД 2 та ДХН, у порівнянні з групою контролю, а саме сприяла зменшенню КЦЕ, підвищенню ФФА, зниженню ступеня САТ, ІАТ, швидкості АТ та часу АТ, але в меншій мірі, ніж терапія ЕФЛ та Кверцетином.

Резюме.

У хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН встановлено істотну дисфункцію ендотелію, яка полягає в дефіциті вмісту в крові NO (зниження у 1,7 рази, $p < 0,05$), який від стадії ДХН не залежав ($p > 0,05$). Коморбідний перебіг НАСГ із ДХН характеризується формуванням гіперкоагуляційного синдрому, який є вищим за ступенем від такого при перебігу НАСГ на тлі ожиріння, а також у порівнянні від перебігу НАСГ із ЦД 2 без ДХН, який супроводжується підвищенням спонтанної та індукованої АДФ агрегаційної здатності тромбоцитів, швидкості АТ та часу повної АТ. Активація первинного гемостазу за даної коморбідності частково компенсується активацією неферментативного фібринолізу, однак він є неефективним в силу істотного гальмування сумарної та ферментативної фібринолітичної активності плазми крові. Зазначені розлади потребують патогенетичного впливу з метою їх корекції.

Комплексна терапія НАСГ та ЦД типу 2 із ДХН за допомогою ЕФЛ, статинів та метформіну з додаванням препарату кверцетину є вищою за ефективністю від традиційної терапії, оскільки сприяє відновленню функціонального стану ендотелію, усуває явища гіперкоагуляційного синдрому без додаткового призначення антиагрегантів – унаслідок

стимулювання СФА та ФФА плазми крові, гальмування спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів.

Комплексна терапія з додаванням Біциклолу вірогідно сприяла підвищенню ефективності лікування НАСГ із ЦД 2 та ДХН, у порівнянні з групою контролю, а саме сприяла зменшенню КЦЕ, підвищенню ФФА, зниженню ступеня САТ, ІАТ, швидкості АТ та часу АТ, але в меншій мірі, ніж терапія ЕФЛ та Кверцетином.

Результати дослідження, висвітлені в даному розділі, опубліковані в наступних друкованих працях: 17, 59, 63, 165, 170.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема діагностики та лікування НАЖХП є актуальним питанням внутрішньої медицини, оскільки наукові дослідження останнього десятиріччя свідчать про істотне зростання числа хворих на цю патологію, частоти її ускладнень і можливої трансформації в цироз печінки [2, 3, 9, 47, 50, 76, 84, 227]. В країнах Європи дану патологію реєструють у 20-33% дорослого населення [34, 221, 235, 243]. За соціальною значимістю і поширеністю НАЖХП посідає друге місце у структурі захворюваності на патологію печінки після захворювань печінки вірусної етіології [48]. НАСГ є причиною 5-8% трансплантацій печінки, виконаних у США і в країнах Європейського союзу [227, 233, 240].

Клінічними формами НАЖХП є неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), який прогресує до НАСГ (жирова дистрофія з централобулярними некрозами гепатоцитів, мезенхімально-запальною реакцією), а за умови подальшого прогресування фіброзу печінки – до цирозу печінки (ЦП) (септальне фіброзування печінки F4 стадії з вузлами регенерації гепатоцитів та порушенням архітекτονіки печінки) [2, 48, 52, 59, 109, 126, 239]. Поширеність НАСГ із хворих на НАЖХП становить 20 - 35%, у 60-80% - НАСП [85, 240].

НАЖХП – захворювання вторинне, метаболічно асоційоване. Більшість осіб, що страждають на НАЖХП (60 – 95%), має надлишкову масу тіла, а у 35% - реєструють ожиріння, у 25% пацієнтів - ЦД типу 2, більше 85% мають гіпер- та дисліпідемію [10, 76, 129]. Водночас, поєднання НАСГ та ЦД типу 2 у 2–2,5 рази збільшує ризик розвитку ЦП і ГЦК [85, 93, 211]. Патогенетичний каскад реакцій НАСГ при ЦД 2 розпочинає ІР, яка сприяє дисліпідемії, активації ПОЛ, ОМБ, ендотоксикозу, виснаженню системи антиоксидантного захисту, прискоренню ферроптозу, апоптозу, підвищеному накопиченню нейтрального жиру в цитоплазмі гепатоцитів, що активує асептичне запалення із надходженням імунокомпетентних клітин в печінкову паренхіму, некрозу гепатоцитів зі стимуляцією АФК та цитокінами ПСЗК, із ідукцією фіброзувальних реакцій [88, 98, 109, 121, 124, 126].

НАЖХП характеризується коморбідністю з іншими захворюваннями, і перш за все тими, які зумовлені вторинними впливами ІР [21, 23, 49, 52, 144, 181]. Першочерговими

ураженнями органів внаслідок ІР на тлі ЦД 2 вважають ендотелій судин та нирки [6, 38]. Патологія нирок при ЦД зустрічається у вигляді ДХН або діабетичної нефропатії, яка перебігає у формі дифузного гломерулосклерозу, або синдрому Кіммельстіла-Вільсона, а також неспецифічних уражень нирок – безсимптомної бактеріурії, ХХН: піелонефриту, карбункула нирки, апостематозного нефриту, абсцесу нирки, некротичного папіліту або папілярного некрозу [14, 35, 140, 246]. Частота розвитку ДХН при ЦД різна - близько у 20-30%, та залежить від тривалості захворювання на ЦД: пік захворюваності на ДХН спостерігається при тривалості захворювання від 20 до 30 років і становить при ЦД типу 1 30-40%, а при ЦД типу 2– 35-50% [96, 102, 104, 108, 155, 164]. ДХН – тяжке ускладнення ЦД є однією з провідних причин термінальної ниркової недостатності в індустріально розвинених країнах [35,36,117,131,140,174]. Mogensen С.Е. (2000) визначає ДХН як клінічно персистуючу форму протеїнурії більше 300 мг/добу, у пацієнтів із діабетичною ретинопатією, які не мають інших захворювань нирок [64,140]. У патогенезі ДХН основну роль відіграють декомпенсація вуглеводного обміну, тривалість ЦД, підвищення АТ [123, 155, 176]. Клінічні ознаки ДХН проявляються при втраті великої кількості нефронів та склерозі 50-75% клубочків [102]. Ураження судин нирок розвивається в усіх відділах нефрону – від капілярів клубочка та каналців до артеріол і артерій усіх калібрів [148]. ХНН, яка розвивається внаслідок ДХН, є основною причиною смерті хворих на ЦД 2.

Низка досліджень коморбідного перебігу НАЖХП та ДХН у хворих на ЦД 2 вказують ряд встановлених механізмів взаємообтяження [79, 81, 91, 100, 105, 139, 199, 200, 337], однак масштабних, когортних, контрольованих досліджень щодо відношення змін функціонального стану нирок при ДХН та НАСГ, а також щодо впливу ДХН на перебіг НАСГ наразі проведено не було. Отже, в основі актуальності проблеми коморбідності НАСГ із ДХН та ЦД 2 лежить висока поширеність цих нозологій та швидкі темпи збільшення частоти поєданого перебігу цих захворювань [105, 139, 200, 218, 337]. Однак, механізми, що лежать в основі даної коморбідності до кінця не з'ясовані, що дозволяє проводити науковий пошук в цьому напрямку. Також не існує будь-яких нормативних документів щодо менеджменту пацієнтів із коморбідністю, діагностики, лікування та профілактики цієї коморбідної патології. На сьогодні не встановлені особливості клінічного перебігу НАСГ за коморбідності з ДХН на тлі ЦД 2, особливості

морфо-функціонального стану ендотелію, фібринолізу, тромбоцитарного гемостазу, ступеня порушень ліпідного та вуглеводного обміну, їх гормональної регуляції інсуліном, лептином, адипонектином, глибина оксидантно-антиоксидантного дисбалансу, плазмового протеолізу, ЕІ та інтенсивності апоптозу гепатоцитів, стеатозу та ФП за коморбідності НАСГ, ЦД 2 та ДХН залежно від її стадії, змін функціонального стану нирок при ЦД 2 залежно від наявності НАСГ. Наразі не розроблені способи лікування пацієнтів з коморбідним перебігом НАСГ та ДХН у хворих на ЦД 2. Не розв'язані питання можливості попередження прогресування НАСГ у ЦД, прогресування ДХН за коморбідності з НАСГ у хворих на ЦД 2.

У зв'язку з чим, метою нашого дослідження було визначити патогенетичні механізми взаємообтяження та чинники ризику прогресування НАСГ у хворих на ЦД типу 2, ускладненого ДХН, залежно від її стадії, підвищити ефективність терапії шляхом корекції виявлених порушень.

Для реалізації поставленої мети проведено відкрите, проспективне, когортне дослідження із обстеженням 160 пацієнтів. Зокрема, 25 хворих на НАСГ із ЦД типу 2 (1 група), 20 хворих на НАСГ і ожиріння I ступеня (2 група). 70 хворих на НАСГ та ДХН I-IV стадії (3 група), серед яких 31 випадок ДХН I-II стадії (44,3%) (3а група), 20 осіб із ДХН III стадії (28,6%) (3б група), 19 осіб із ДХН IV стадії (27,1%) (3в група). Групи порівняння склали 45 хворих на ЦД типу 2 з ДХН I-IV стадії без НАСГ (4 група), серед яких 18 із ДХН I-II стадії (40,0%) (4а група), 14 осіб із ДХН III стадії (31,1%) (4б група), 13 осіб із ДХН IV стадії (28,9%) (4в група), а також 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі (5 група). Коморбідним захворюванням у 82,6% хворих на НАСГ був ЦД 2 середнього ступеня тяжкості, у 17,4% пацієнтів з НАСГ коморбідним захворюванням було ожиріння I ступеня. 21,7% хворих на ЦД 2 не мали коморбідної ДХН, а 60,9% мали ДХН. Обстеження, лікування та спостереження в динаміці лікування проводились у гастроентерологічному, терапевтичному №1 відділеннях ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» у 2019-2023 рр. Для встановлення механізмів взаємообтяження коморбідних нозологій виконано комплекс сучасних методів дослідження. Статистичний аналіз здійснювали відповідно до виду проведеного дослідження із використанням параметричних та непараметричних методів

варіаційної статистики [7].

У результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих на ЦД 2 частота та інтенсивність клінічних синдромів НАСГ була істотно вища, ніж за наявності ожиріння: абдомінального дискомфорту – у 3,36 рази частіше ($p < 0,05$), спленомегалії – у 1,28 рази, холестазу – у 1,60 рази ($p > 0,05$). Вища частота виникнення абдомінального дискомфорту у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 у порівнянні з частотою у хворих на ожиріння зумовлено вищою частотою гепатомегалії та більшими розмірами печінки, вищим ступенем стеатозу гепатоцитів, поліморфноклітинної інфільтрації паренхіми, венозного застою в печінці, холестазу, внаслідок чого відбувається перерозтягнення Глісонової капсули печінки з больовими відчуттями [181], а також біліарної дисфункції у хворих на ЦД 2 [183]. Частота та інтенсивність біохімічних синдромів НАСГ відрізнялась різноспрямовано: при ожирінні переважали прояви мезенхімально-запального синдрому (у 3,21 рази) ($p < 0,05$), за умов ЦД 2 переважала частота холестазу (у 1,60 рази) та ПКН (у 2,40 рази) ($p > 0,05$).

Водночас, у хворих на ЦД 2, ускладнений ДХН, встановлено вищу частоту та інтенсивність астено-вегетативного синдрому (у 2,5 рази) ($p < 0,05$), диспепсії (у 1,33 рази), холестазу (1,52 рази), спленомегалії (1,43 рази) ($p > 0,05$), вираженість гепатомегалії (у 1,8 рази проти 1,5 рази) ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом на тлі ЦД 2 без ускладнень, а також вищу частоту маніфестації мезенхімального запалення (у 2,50 рази) ($p < 0,05$), холестазу (у 1,40 рази) та ПКН (у 1,69 рази) ($p > 0,05$). Вища частота маніфестації астено-вегетативного синдрому у хворих на НАСГ за коморбідності з ЦД 2 із ДХН, у порівнянні з такою при НАСГ на тлі ЦД 2 без ДХН, вказує на вищу інтенсивність синдрому ендотоксикозу та накопичення у системному кровообігу не знешкоджених печінкою ендотоксинів та продуктів метаболізму за умов ДХН, особливо III-IV стадії [80]. Зростання частоти диспепсії свідчить про розлади процесів травлення внаслідок секреції ураженою печінкою неповноцінної за складом жовчі із дефіцитом жовчних кислот, супровідного дисбактеріозу товстої кишки внаслідок імунодефіцитного стану при ЦД 2, що перегукується із даними літератури відносно етіологічної ролі кишкового мікробіому в розвитку НАСГ [50-53, 317]. Вища частота гепатомегалії та спленомегалії за умов НАСГ на тлі ЦД 2 та ДХН вказує на вищий ступінь стеатозу гепатоцитів, запальної інфільтрації та запального набряку гепатоцитів, некрозів гепатоцитів та, разом із спленомегалією,

засвідчує наявність застійних явищ у системі ворітної вени у порівнянні з пацієнтами без ДХН [2, 183]. Цьому також сприяли розлади водно-електролітного обміну на тлі ХХН, а саме затримка рідини в організмі в силу зниження ШКФ при ускладненні ЦД 2 ДХН [96, 117, 123, 176].

За умов НАСГ на тлі ЦД 2 із ДХН встановлено глибші розлади пігментного обміну ніж за ЦД 2 без ДХН (гіпербілірубінемія у 2,9 рази вища проти 2,4 рази) ($p < 0,05$), вища інтенсивність проявів холестазу (у 1,9 проти 1,6 рази), зниження білково-синтетичної функції печінки (1,6 проти 1,2 рази). Синдром холестазу характеризувався більш інтенсивним зростанням активності пристінкових ферментів – ГГТ та ЛФ у хворих з поєднаним перебігом НАСГ та ЦД 2 із ДХН ніж без ДХН, що можна пояснити додатковим навантаженням печінки азотистими шлаками та ендотоксинами різного походження внаслідок наростаючої ХНН, пошкодженням епітеліоцитів жовчних проток з порушенням транспорту жовчної міцели та розладами відтоку жовчі [100, 181, 179, 199]. Прояви ПКН за коморбідності НАСГ із ДХН були встановлені у вигляді істотної гіпопротеїнемії та гіпоальбумінемії ($p < 0,05$) проти їх незначного зниження у хворих на НАСГ без ДХН. Водночас, активність цитолізу гепатоцитів та мезенхімального запалення від стадії ДХН не залежали ($p > 0,05$).

У хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 із ДХН встановлено вищий ступінь стеатозу гепатоцитів (у 4,4 рази проти 3,7 рази), зростання ГРІ (у 2,6 проти 2,1 рази), а також переважання вищих стадій фіброзу (у 2,6 рази проти 2,3 рази) у порівнянні з НАСГ без ДХН, що прогресували із зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). Даний факт підтверджує роль ДХН, гіперліпідемії в прогресуванні ступеня стеатозу гепатоцитів, а також свідчить про активацію зірчастих клітин печінки за умов ДХН із стимуляцією фіброзувальних реакцій як у печінці, так і в нирках за умов ЦД 2 та ДХН [79, 81, 91, 139, 200].

Оскільки НАСГ – захворювання метаболічно асоційоване, в ході дослідження проведено аналіз показників вмісту в крові глюкози натще, постпрандіальної глюкози, HbA1c, інсуліну, НОМА IR у групах порівняння. У хворих на НАСГ із ЦД та ДХН параметри глікемії максимально перевищували значення у ПЗО серед інших груп порівняння ($p < 0,05$), а також у порівнянні з перебігом НАСГ та ЦД 2 без ДХН, які зростали зі зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). Аналіз результатів дослідження HbA1c, як

індикатора інтенсивності та тривалості персистування гіперглікемії, показав його вірогідне максимальне зростання у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН у порівнянні з хворими на НАСГ без ДХН, що вказує на істотну роль в патогенетичних механізмах взаємообтяження НАСГ та ДХН хронічної постпрандіальної гіперглікемії, а також підсиленого глікозилювання структурних та транспортних білків [234], які є основою феномену глюкозотоксичності [194, 199, 205]. Підтвердженням зростання ступеня ІР при НАСГ за коморбідності з ЦД 2 із ДХН було підвищення вмісту в крові інсуліну та показника НОМА ІР, які зростали зі зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). Даний факт вказує на роль ІР у розвитку та прогресуванні НАСГ та ДХН на тлі ЦД 2 [205]. Порушення глікемічного та інсулінового гомеостазу крові у хворих на НАСГ та ДХН впливали на ступінь активності цитолізу, холестазу та мезенхімального запалення у слабкому і середньої сили взаємозв'язку, однак, сильні кореляційні взаємозв'язки були встановлені зі ступенем стеатозу, індексом ФП; а ступінь цього взаємозв'язку зростав за коморбідності з ДХН. Слід також врахувати той факт, що порушення процесів знешкодження інсуліну в печінці призводить до активації цитолізу та некрозу гепатоцитів, поглиблення ПКН [205]. В основі зростання ступеня ІР лежить явище глікозилювання не лише транспортних білків, а і структурних білків мембран, зокрема, інсулінових рецепторів, які змінюють свою конформаційну структуру і втрачають свою чутливість до гормону, що сприяє прогресуванню ІР [141]. Зважаючи на отримані дані, можна стверджувати, що синдром ІР у хворих на НАСГ, який розвинувся на тлі ЦД 2, є первинним та лежить в основі розвитку НАСГ [215, 221]. Наявність ІР сприяла розвитку дифузного гломерулосклерозу, що, в свою чергу, сприяло підвищенню ступеня ІР на тлі НАСГ, підсиленню глікозилювання гемоглобіну, прогресуванню метаболічних розладів, зростанню ступеня стеатозу і ФП [40, 216, 205, 327, 337]. Отже, передумовою розвитку та прогресування НАСГ за умов ДХН є вірогідно вищий ступінь постпрандіальної гіперглікемії, потенціювання глікозилювання транспортних білків, гіперінсулінемії, що зумовлює зростання ступеня периферичної ІР тканин. Розлади вуглеводного та ліпідного обміну за умов ІР є кардинальною метаболічною передумовою прогресування НАСГ за коморбідності з ЦД 2 та ДХН ще і завдяки реалізації ефектів глюкозо- та ліпотоксичності, які передбачають накопичення неметаболізованих продуктів катаболізму ліпідів, анаеробного гліколізу, СМП у

системному кровообігу, гіперкетонемію, системний метаболічний ацидоз [40, 79, 80, 81, 100, 199, 218]. При цьому інший маркер ІР – ІМТ у хворих на НАСГ від стадії ДХН не залежав ($p > 0,05$).

Важливою метаболічною передумовою розвитку НАСГ, яка причинно-наслідково пов'язана із синдромом ІР, є гіпер- та дисліпідемія, так званий – ліпідний дистрес-синдром і порушення ліпідного обміну в цілому [10, 11, 49, 216, 327]. Аналіз ліпідного спектру крові хворих на НАСГ та ЦД 2 вказує на поглиблення ліпідного дистрес-синдрому із приєднанням ускладнення на ДХН з вірогідним зростанням вмісту в крові загальних ліпідів, загального ХС, ТГ та ІА у порівнянні з перебігом НАСГ та ЦД 2 без ДХН ($p < 0,05$). Водночас, вміст у крові ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та лептину від ускладнення ЦД 2 на ДХН не залежали ($p > 0,05$). Вміст у крові загальних ліпідів, загального ХС, ТГ та ІА зростали залежно від стадії ДХН ($p < 0,05$), інші показники ліпідограми від стадії ДХН не залежали ($p > 0,05$). Враховуючи той факт, що патоморфологічною основою стеатозу печінки є накопичення нейтрального жиру в гепатоцитах у вигляді ТГ, то ДХН істотно сприяє цьому процесу в силу значної хронічної гіперліпідемії за умов даного ускладнення ЦД 2 [235, 321]. Доведено, що активність ліпопротеїніпази – ферменту, який синтезується ендотелієм, знижується за умов значного рівня ендотоксикозу, ацидозу та активації ОС, що сприяє зниженню інтенсивності гідролізу ТГ та збільшення тривалості циркуляції в крові ліпопротеїнів усіх класів, особливо хіломікронів, ЛПДНЩ, ЛП проміжної та низької щільності, які містять значну частку ТГ [46, 50, 59, 216, 312, 319]. Той факт, що провідними наслідками метаболічних розладів при ДХН є значна ЕІ зі зростанням вмісту в крові азотистих шлаків, енергетичне голодування, ОС, ацидоз [80, 91, 101, 114, 180, 218], пояснює вплив ДХН на перебіг НАСГ.

Аналіз результатів дослідження показав, що у хворих на НАСГ простежується причинно-наслідковий взаємозв'язок між інтенсифікацією ступеня гіперліпідемії, СП та коморбідністю з ДХН. ІР зумовлює порушення процесів β -окиснення ВЖК і ліпогенезу, а також сприяє ліполізу депонованих ліпідів у вісцеральних жирових депо, які 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 нейтрального жиру в цитоплазмі гепатоцитів [5, 216,

235, 305, 319]. Коморбідність з ДХН у хворих на НАСГ сприяє істотному дефіциту ХС ЛПВЩ, що свідчить про мінімальний рівень захисту ендотелію судин від агресії атерогенними фракціями ЛП крові, АФК та високий ризик атерогенезу [40, 236, 291]. Водночас, виявлена метаболічна ситуація є найбільш агресивним фактором ризику прогресування дрібнокраплинного стеатозу, ішемії гепатоцитів та їх апоптозу, індукції асептичного запалення, цитолізу та ФП [40, 305, 319].

Патогенетичним поясненням приєднання запального компоненту до стеатозу печінки та прогресування його до НАСГ на тлі ЦД 2 та ДХН стало зростання вмісту в крові адипоцитокіна жирової тканини – лептину із прозапальною дією та зниження вмісту в крові адипонектину із протизапальною дією ($p < 0,05$) [144, 296, 330]. Враховуючи той факт, що ДХН сприяє прогресуванню зазначених дисметаболических процесів: підвищенню ступеня ІР, інтенсивності ліполізу у вісцеральних жирових депо [105, 200, 216], гіперліпідемії, зростанню інтенсивності ендотоксикозу, ОС та підвищеному окисненню ХС ЛПНЩ, які транспортують ТГ та ХС у печінку, де вони в подальшому депонуються [59, 144], ПОЛ структурних ліпідів мембран гепатоцитів та інших клітин, ОМБ рецепторів інсуліну, лептину [297], що сприяє істотному порушенню регуляції ліпідного обміну, енергетичному голодуванню, прискоренню процесів апоптозу та цитолізу, а також індукції фіброзу, тому ДХН можна вважати істотним чинником ризику прогресування НАСГ за даної коморбідності [79, 81, 114, 293, 337]. Аналізуючи показник співвідношення лептин/адипонектин, як індикатор ступеня метаболічних розладів, встановлено його вірогідне зростання у 57,4 рази ($p < 0,05$) при НАСГ на тлі ожиріння. Водночас, у хворих на НАСГ встановлено вірогідне підвищення даного співвідношення (у 15,2 рази) у порівнянні з ПЗО, із вірогідно інтенсивнішим зростанням в групі з поєднаним перебігом НАСГ та ДХН (у 19,5 разів, $p < 0,05$), що свідчить про роль ДХН у патогенезі взаємообтяження НАСГ та ДХН за відсутності ожиріння. Виявлені кореляційні взаємозв'язки підтверджують роль гіперлептинемії, яка асоційована з ліпотоксичністю при НАСГ та ДХН у патогенезі їх прогресування [144,330]. Окрім того, сильна позитивна кореляційна взаємозалежність між вістом у крові лептину та індексом НОМА ІР ($p < 0,05$), підтверджує його вплив на чутливість гепатоцитів до інсуліну, що сприяє ІР [293].

При НАСГ із ЦД 2 встановлено глибокий дисбаланс оксидантно-антиоксидантного

гомеостазу як за показниками інтенсивності ПОЛ, так і ОМБ із максимальним зростанням за умов ДХН (у 1,9-2,3 рази), причому інтенсивність ПОЛ зростала зі зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$), на тлі істотного дефіциту вмісту в еритроцитах ВГ, що поглиблювався із прогресуванням ДХН ($p < 0,05$). У механізмах прогресування НАСГ та розвитку ускладнень ЦД 2 істотну роль відіграє активація ПОЛ, що виникає унаслідок підвищеного напруження із подальшим виснаженням системи АОЗ, що замикає кілька «вадних кіл» патогенезу взаємообтяження НАСГ та ДХН [16, 297, 301]. Постпрандіальна гіперглікемія унаслідок ІР сприяє накопиченню в крові великої кількості недоокиснених продуктів метаболізму, які формують синдром глюкозотоксичності та ендотоксикозу, знешкодження яких у системі мікосомального окиснення супроводжується генерацією великої кількості АФК. Вільні радикали кисню активують NF- κ B, який посилює експресію iNOS та запалення, підсилюють інтенсивність ОС, апоптозу клітин печінки [305, 319]. Окрім того, гіперглікемія та гіперінсулінемія стимулюють синтез ВЖК, що сприяє внутрішньоклітинному накопиченню крапель жиру в гепатоцитах, формуванню дрібно- та великокраплинного стеатозу, що супроводжується їх дисфункцією та цитолізом [2, 216]. АФК впливають на поліненасичені ВЖК, що активує ПОЛ, ОС, підвищує проникність клітинних мембран, ініціює розвиток запальної інфільтрації печінкової тканини імункомпетентними клітинами, їх некрозу та фіброзу [297, 300, 305]. Продукти ПОЛ та ОМБ: альдегіди, кетони та МА активують зірчасті клітини печінки із перетворенням їх на фібробласти, які активно синтезують колаген перицелюлярно, у просторі Діссе та сприяє перехресному зв'язуванню цитокератинів [80, 105, 199]. Активація ПОЛ супроводжується пошкодженням ліпідного шару мембран не лише в гепатоцитах, а й мембран ендотелію різних відділів нефрону, порушенням транспортної функції і активності мембранозв'язаних ферментів, що сприяє апоптозу цих клітин [139, 200, 318]. Підтвердженням є отримані нами дані про зростання вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у хворих на НАСГ та ЦД 2 у 1,3-1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, а за коморбідного перебігу з ЦД 2 та ДХН - у 1,9-2,3 рази ($p < 0,05$), що свідчить про роль ОС у розвитку ДХН та прогресуванні НАСГ на тлі ЦД 2. Істотне зростання проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ свідчить про зростання інтенсивності ОС на тлі метаболічної інтоксикації, декомпенсацію ПОЛ у хворих на НАСГ за коморбідності з ЦД 2 та ДХН [180, 307].

Однією з причин зростання інтенсивності ОС є пригнічення синтезу та підвищене споживання із виснаженням чинників системи АОЗ, свідченням чого є зниження вмісту в еритроцитах ВГ (у 1,3 при НАСГ та у 1,7 рази при НАСГ із ДХН, $p < 0,05$). Встановлений дефіцит ВГ – головного агента другої фази детоксикації ендотоксинів та ксенобіотиків, а також провідного чинника АОЗ мембран гепатоцитів та еритроцитів системи глутатіону, зумовлений збільшенням токсичного навантаження на печінку за умов ендотоксикозу та активацією системи цитохромів P450, безперервним інтенсивним використанням пулу ГВ для кон'югації токсичних молекул, АФК, згенерованих при мікросомальному окисненні токсинів, що посилює ОС [8, 16, 27, 71, 297]. Зниження активності АОЗ спостерігається при запальних процесах [8, 59, 300], зокрема, при НАСГ, а також при ізольованому ЦД 2. При цьому активується фосфоліпаза, яка зумовлює вивільнення поліненасичених жирних кислот з фосфоліпідів та їх окиснення. АФК та ВЖК гальмують глутатіонзалежні ферменти: глутатіонредуктазу, глутатіон-S-трансферазу, глутатіонпероксидазу, активують ПОЛ, пошкоджують мембрани мітохондрій, що сприяє мітохондріальній дисфункції, а у подальшому мітохондріальній смерті клітин – апоптозу [297, 301]. Зниження вмісту в еритроцитах ВГ є не лише маркером виснаження системи АОЗ, але й свідчить про розвиток ендотоксикозу за рахунок гальмування процесів детоксикації ендотоксинів та мітохондріальної дисфункції гепатоцитів, що за умов додаткового стресу такого як ДХН із прогресуючим зниженням ШКФ та зростанням вмісту азотистих шлаків, заліза у системному кровообігу сприяє загибелі гепатоцитів, ендотелію та подоцитів шляхом ферроптозу [6, 8, 16, 26, 27, 98]. Низка встановлених кореляційних зв'язків між показниками інтенсивності ПОЛ, ОМБ та маркерами активності НАСГ, ПКН, параметрами глікемії, ліпідемії та функціональної недостатності нирок при ДХН вказують на їх роль – як патогенетичної передумови втрати функціонуючих клітин печінки, нирок, ендотелію, подальшого розвитку запального процесу і некротичних змін в гепатоцитах [16, 81, 100, 132, 297, 301].

Важливою патогенетичною ланкою патогенезу НАСГ та ДХН на тлі ЦД 2 є активація необмеженого протеолізу, який виконує функцію післятрансляційного контролю якості синтезу білків, підтримання гомеостазу. Протеолітичні ферменти здатні видаляти пошкоджені білки, однак за неконтрольованої активації системного протеолізу справляють

пошкоджуючу дію [285, 300, 319]. Дисбаланс протеїназо-інгібіторної системи при НАСГ на тлі ЦД 2 за умов ДХН спричиняється неконтрольованим підвищенням протеолітичної активності плазми крові, веде до пошкодження мембран органел: мітохондрій та лізосом, сприяє виходу лізосомальних гідролаз і подальшому пошкодженню із припиненням життєдіяльності клітини. Результати нашого дослідження вказують на значне максимальне серед груп порівняння зростання показників необмеженого протеолізу у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН за показником ІЛАА, яка зростала зі збільшенням стадії ДХН ($p < 0,05$) у порівнянні з хворими на НАСГ без ДХН. Доведено, що ще у стадію стеатозу гепатоцитів без наявності запального компонента, а там більше за умов НАСГ - інтенсифікація ОМБ із незворотними змінами конформаційної структури білків характеризується істотним підвищенням інтенсивності лізису високо- та низькомолекулярних ОМБ, які в першу чергу підлягають протеолізу [26, 81, 139, 199, 286, 300]. Описаний механізм є лише однією із ланок патогенезу взаємообтяження НАСГ та ДХН у хворих на ЦД 2.

Причиною та наслідком виснаження глутатіонової ланки детоксикації за умов НАСГ при поєднанні з ЦД 2 та ДХН є наростаючий рівень синдрому ендогенної інтоксикації, який замикає ще одне коло патогенезу їх триєдиного взаємообтяження. Доведено, що ступінь ЕІ залежить не лише від активності цитолізу, ступеня мезенхімального запалення в печінці, ступеня стеатозу гепатоцитів, стадії фіброзу печінки, функціональної спроможності детоксикаційної та пептид-білок-синтезувальної системи печінки [91, 179, 200], але і ступеня функціональної недостатності нирок у хворих на НАСГ із ЦД 2, що збігається з даними нашого дослідження. Максимальну інтенсивність ЕІ серед груп порівняння, яку ми встановили за вмістом в крові СМП 254, спостерігали у хворих на НАСГ із ДХН, причому ступінь ЕІ зростав із прогресуванням ДХН ($p < 0,05$).

Низка встановлених кореляційних взаємозв'язків свідчать про те, що дані коморбідні нозології взаємообтяжують перебіг одна одної за рахунок істотних порушень вуглеводного та ліпідного гомеостазу на тлі ІР, інтенсивного ОС, ЕІ, гальмування АОЗ, що супроводжується посиленням апоптозом гепатоцитів. Апоптоз – це загибель клітини, фізіологічно запрограмована, притаманна клітинному циклу кожної тканини, яка відпрацювала за часом індивідуально визначений термін. Водночас, існують негативні впливи, які можуть посилювати його інтенсивність, що вже трансформується в

патологічний процес – дистрофію, цитоліз, запалення. Індукція апоптозу АФК активує NF- κ B і через нього викликає активацію прозапальних цитокінів [293, 301], сприяє прогресуванню запального процесу, пошкодженню паренхіми печінки і прогресуванню фіброзу [9, 301]. Одним із найбільш інформативних біомаркерів апоптозу гепатоцитів є ЦК-18, який є одним з проміжних філаментів цитоскелету клітини, які утворюються під впливом каспази 3 при апоптозі гепатоцитів [9, 301]. ЦК-18 використовують для проведення диференціальної діагностики неалкогольного стеатозу та його трансформації в НАСГ, а також у якості предиктора та індикатора важкості НАСГ [9]. Дослідження вмісту в крові ЦК-18 показало, що у хворих на НАСГ усіх груп показник був істотно вищим у порівнянні з ПЗО, однак максимальні значення зареєстровані у групі хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН (у 8,7 рази проти 8,1 рази у групі без ДХН ($p < 0,05$)). Водночас, вміст у крові ЦК-18 не залежав від стадії ДХН ($p < 0,05$). Проведений кореляційний аналіз демонструє наявність кореляційних сильних та середньої сили взаємозв'язків між вмістом у крові ЦК-18 у хворих на НАСГ, ЦД 2 та ДХН із активністю цитолізу гепатоцитів, інтенсивністю холестазу, індексом НОМА-IR, вмістом у крові ЗХС, ТГ, МА, АКДФГ ОХ, СМП 254, ІЛАА, вмістом ВГ в еритроцитах ($p < 0,05$), що підтверджує низку вірогідних індукторів апоптозу гепатоцитів та їх роль в механізмах взаємообтяження даних патологій, провідних патофізіологічних механізмах прогресування НАСГ за умов ДХН.

Прогресуючі дистрофічно-дегенеративні, апоптотичні та запальні зміни в гепатоцитах, низькоінтенсивне запалення при НАСГ, індукція необмеженого протеолізу, ОС та ЕІ сприяли активації системи СТ у печінковій тканині. Аналізуючи обмін компонентів ПКМ та інтенсивність фіброзування, нами зареєстровано максимальне підвищення індексу ФП за результатами біохімічного фібротесту у хворих на НАСГ за коморбідності з ДХН ($p < 0,05$). Дослідження ймовірного впливу коморбідної патології на процеси ана- та катаболізму компонентів сполучної тканини ПКМ печінки показали низку залежностей. Так, результати дослідження вмісту в крові білкових продуктів обміну компонентів СТ у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 вказують на активацію процесів синтезу колагену (зростання вмісту в крові БЗОП) із одночасним гальмуванням його розпаду (зниження вмісту в крові ВОП) внаслідок зниження активності колагенолізу – проти активації катаболізму колагену за коморбідності НАСГ з ожирінням ($p < 0,05$).

Колагенолітична активність плазми крові у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН була знижена максимально (у 1,4 рази, $p < 0,05$) і прогресуючи знижувалась пропорційно зростанню стадії ДХН ($p < 0,05$). Фіброз печінки виникає у відповідь на низку пошкоджуючих факторів, активуючи ПСЗК, перицентральної та перипортальної фіброblastи, фіброцити, міофіброblastи тощо, які в активному стані позбуваються функції накопичення ліпідів і активно синтезують білкові та білково-вуглеводні компоненти ПКМ: фібронектин, колаген I, III, IV типів, ламінін, протеоглікани та глікозаміноглікани [2, 79, 81, 139, 337]. Дифузний гломерулосклероз, який є наслідком ЦД 2 та розвитку ДХН, зумовлений судинними механізмами, що передбачають облітерацію нефронів і заміщення їх СТ у паренхімі нирок [96, 102, 117, 123, 155]. Прогресування ФП та нирок зумовлено гальмуванням активності ММП, що супроводжується істотним зниженням процесів катаболізму новоутвореного колагену на тлі істотної активації його синтезу у ПКМ. Наслідком зазначених подій є активація фіброзувальних реакцій та склерозування нирок та печінки [79, 80, 100, 179, 200, 218, 318]. Водночас, у хворих на НАСГ із ЦД 2, ускладненим ДХН, зареєстровано максимальний ступінь деградації фукоглікопротеїнів серед груп порівняння і максимальна активація синтезу гексозамінів ПМК, які від стадії ДХН не залежали. Аналізуючи отриману інформацію, можна передбачити, що у хворих на НАСГ на тлі ЦД 2 та ДХН спостерігається порушення гомеостазу вуглеводно-білкових компонентів ПКМ за рахунок зростання анаболізму колагену та глікопротеїнів, гіперпродукції колагену, що відбувається на тлі гальмування катаболізму новоутвореного колагену, ймовірно, завдяки активації протеїназо-інгібіторної системи, зростання та, як наслідок, зниження КЛА плазми крові, що за наявності потужного джерела ОС при ЦД 2, призводить до фіброзу печінки та зниження ШКФ на тлі ДХН [81, 91, 105, 139, 199, 307, 337].

Аналіз показників функціонального стану нирок у хворих на НАСГ із ЦД 2, а також у хворих на НАСГ із ожирінням вказує на нормальний рівень альбумінів у крові, нормальні показники ШКФ та альбумінурії. У хворих на НАСГ, ЦД 2 та ДХН I-IV ст. встановлено вірогідно вищу гіпоальбумінемію (у 1,7 рази) у порівнянні з показником у хворих на ЦД 2 із ДХН I-IV ст. без НАСГ (у 1,4 рази ($p < 0,05$)), що вказує на квоту впливу НАСГ на рівень альбумінемії; вищий вміст у крові креатиніну та сечовини ($p < 0,05$); нижчі показники ШКФ ($p < 0,05$), що підтверджує негативний вплив НАСГ на перебіг ЦД 2

із ДХН. За наявності НАСГ у хворих на ДХН встановлено вищий рівень альбумінурії; вміст у сечі креатиніну ($p < 0,05$), А/К коефіцієнт (у 5,3 проти 3,7 рази ($p < 0,05$)), ніж за його відсутності. Показники функціонального стану нирок у хворих на НАСГ, ЦД 2 змінювались залежно від наявності ДХН та її стадії. Із зростанням стадії ДХН вміст альбумінів у крові знижувався ($p < 0,05$), вміст у крові креатиніну та сечовини зростав ($p < 0,05$). Наслідком встановлених змін стало зростання ШКФ у 1,2 рази у пацієнтів з ДХН I-II стадії ($p < 0,05$), що свідчить про явище гіперфільтрації, яке притаманне початковим стадіям ДХН. У хворих на ДХН III та IV стадії встановлено істотне зниження ШКФ у 1,8 та у 3,8 рази ($p < 0,05$), що вказує на прогресування ДХН. Вміст у сечі креатиніну та А/К коефіцієнт у хворих на ДХН із НАСГ перевищили показник у аналогічних групах хворих на ДХН без НАСГ залежно від стадії ДХН ($p < 0,05$). Проведений кореляційний аналіз між ШКФ та показниками ліпідного гомеостазу, глікемії, ОС, ЕІ, протеолізу, функціонального стану печінки у хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН показав залежність середньої сили між ШКФ та вмістом у крові МА, ВГ, СМП, глюкози, ХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ІА, маркерами цитолізу та мезенхімального запалення ($p < 0,05$), що доводить феномен взаємообтяження перебігу ДХН за коморбідності з НАСГ та співпадає з результатами інших дослідників [102, 117, 131, 155, 199, 307, 330]. Встановлена залежність слабкої сили між ШКФ та інтенсивністю протеолізу, вмістом у крові АКДФГ ОХ, ТГ, лептину, ($p < 0,05$), а також сильний взаємозв'язок між ШКФ та ступенем ІР ($p < 0,05$).

Серед всіх розглянутих патогенетичних механізмів взаємообтяження НАСГ та ДХН, які є дотичними до відкриття першопричин даної проблеми, чільне місце займає мультифакторне ураження ендотелію. Згідно з отриманими даними, у хворих на ЦД 2 встановлено істотну дисфункцію ендотелію, яка полягає в дефіциті вмісту в крові NO (зниження у 1,2 рази, $p < 0,05$), у той час, як за коморбідності з ДХН дефіцит NO у крові поглибився так, що вміст у крові NO був нижчим від показника в ПЗО у 1,7 рази ($p < 0,05$), і який від стадії ДХН не залежав ($p > 0,05$). За фізіологічних умов NO синтезується за допомогою нейрональної та ендотеліальної NO-синтази (nNOS, eNOS), які є кальмодулін-залежними, та індукцибельної (iNOS) [6, 131-133]. У печінці та нирках NO утворюється за рахунок eNOS та iNOS [133]. При гіперхолестеролемії, коли ендотеліоцити та макрофаги активно продукують АФК, створюються умови для взаємодії NO з АФК із утворенням

пероксинітриту – надзвичайно токсичної, реакційно-здатної сполуки [132]. При цьому активний пул NO зменшується, сприяючи переважанню вазоспастичних реакцій та відсутності адекватної вазодилатації периферичних судин [6]. Зростання в системному кровообігу ХС ЛПНЩ не лише сприяє розладам функціонування eNOS, а також сприяє 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 нирок [6, 131-133]. iNOS володіє прозапальним ефектом і активно синтезується в клітинах печінки при НАСГ, водночас, кількість синтезованого де ново NO при ЦД 2 не зростає, а навпаки зменшується, оскільки перетворюється на пероксинітрит і індукує нітрозитивний стрес [131]. Утворення NOOO- сприяє гальмуванню активності ферментів дихального ланцюгу в мітохондріях та циклі Кребса, знижує синтез АТФ, що призводить до апоптозу, цитолізу та некрозу гепатоцитів, ендотелію та склерозування нефронів [139]. Аналіз важливого скринінгового показника ЕД – ЕЗВД ПА показав односпрямовані зміни, зокрема, зниження у 1,2 та 1,7 рази відповідно у 2 та 3 групах із максимальним зниженням зв коморбідності НАСГ із ДХН ($p < 0,05$). Недостатність синтезу вазодилатуючих субстанцій ендотелієм виникає внаслідок зростання кількості злущених дегенеративних форм ендотеліоцитів, які циркулюють в крові, і за їхньою кількістю можна оцінити ступінь ЕД. Так, показник КЦЕ в усіх групах порівняння зростає, однак максимальні значення були встановлені у хворих на НАСГ із ДХН (у 1,9 рази, $p < 0,05$). Хоча КЦЕ зростала максимально в цій групі – показник від стадії ДХН не залежав ($p > 0,05$). Отримані результати вказують на істотний взаємозв'язок прогресування НАСГ та ДХН залежно від глибини ЕД, що співпадає з даними вчених [6, 131-133].

Важливою функцією ендотелію є синтез чинників протизсідуючої системи крові, фібринолізу та забезпечення текучості крові. Дослідження процесів первинного гемостазу, а саме ступеня САТ вказує на його істотну активацію в усіх групах порівняння, яка супроводжувалась підвищенням індукованої АДФ агрегаційної здатності тромбоцитів, а також швидкості АТ та часу повної АТ – максимально у пацієнтів з НАСГ та ДХН. Коморбідний перебіг НАСГ із ЦД 2 та ДХН характеризується формуванням гіперкоагуляційного синдрому [294, 306], який є вищим за ступенем від такого при перебігу НАСГ на тлі ожиріння, а також у порівнянні від перебігу НАСГ із ЦД 2 без ДХН.

Активация первинного гемостазу за даної коморбідності частково компенсується активацією неферментативного фібринолізу, однак він є неефективним в силу істотного гальмування СФА та ФФА крові. Зазначені розлади потребують патогенетичної корекції.

Таким чином, для корекції виявлених порушень у хворих на НАСГ за коморбідності з ЦД 2 та ДХН доцільно обирати препарати, які володіють низкою доведених за допомогою методів доказової медицини, очікуваних ефектів щодо усунення провідних ланок патогенезу зазначених коморбідних станів. Проведені дослідження клінічного перебігу та ймовірних ланок патогенезу НАСГ на тлі ЦД 2 та ДХН вказують на те, що оптимальними вимогами до таких засобів (при формуванні робочої гіпотези дослідження щодо вибору препарату) мають бути політропність гепатопротективних властивостей засобу на різні ланки патогенезу НАСГ та низка ймовірних плейотропних ефектів, спрямованих на усунення запалення, стеатозу гепатоцитів, гальмування фіброзувальних реакцій, зниження ОС, корекція параметрів глікемії, гіперліпідемії, зниження ступеня ІР, позитивний вплив на показники функціонального стану ендотелію, усунення гіперкоагуляційного синдрому, відновлення функціонального стану печінки та нирок, які доцільно було б відкоригувати за даної коморбідності. Так, в нашому дослідженні ми обрали засоби гепатопротекторної дії біциклол [135, 224, 265, 302, 328] та ендотеліопротекторний засіб антиоксидантної дії кверцетин [5, 25, 43, 67, 71, 75, 97, 106, 238] та вивчили ефективність їх впливу на клінічний перебіг НАСГ, ЦД 2 та ДХХ.

Проведене проспективне дослідження в динаміці лікування у 92 хворих на НАСГ із ЦД типу 2, серед яких у 22 пацієнтів було встановлено НАСГ на тлі ЦД 2 без ураження нирок, а у 70 хворих НАСГ, що розвинувся на тлі ЦД 2 та ДХН I-IV стадії. Залежно від призначеного лікування за випадковою ознакою обстежені хворі були поділені на 3 групи: (1 група – контрольна: 28 осіб) отримували гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти №9, есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) (Ессенціале форте Н (Санofi-Авенсіс / Наттерман енд Сайї ГмбХ, Україна) 300 мг по 2 капсули 3 рази на день) 90 днів з метою лікування активного НАСГ, з приводу супровідного ЦД типу 2 та гіперліпідемії призначали метформіну гідрохлорид (Метформін-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) 1000 мг на добу, розувастатин (Розувастатин-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Республіка Польща) (5 мг 1 раз у день) упродовж 2 місяців.

2 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, ЕФЛ, гіпоглікемізуючої та гіполіпідемічної терапії, додатково отримували препарат кверцетину та повідону (Корвітин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) упродовж 10 днів, далі призначали препарат кверцетину (Квертин, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) (таблетки жувальні по 40 мг 3 рази на день) упродовж 80 днів. 3 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, метформіну, розувастатину, замість ЕФЛ отримували препарат Біциклोल («Beijing Union Pharmaceutical Factory», Китайська Народна Республіка) по 25 мг 3 рази в день упродовж 90 днів. Упродовж дослідження випадків побічної дії ліків не встановлено.

Упродовж останніх років проведена низка досліджень, які доводять патогенетичну роль корекції ЕД, гіперліпідемії та гіперглікемії у комплексному лікуванні гострих та хронічних форм ІХС, серцевої недостатності, гострих порушень мозкового кровообігу (ішемічний інсульт), макроангіопатій при ЦД 2 за допомогою кверцетину [5, 25, 43, 66, 71, 82, 106, 112]. Кверцетин – флавоноїд рослинного походження модулює активність ферментів фосфоліпаз, ліпопротеїнліпази, фосфогеназ, які беруть участь у деградації фосфоліпідів, проатерогенних ліпопротеїнів, має власну гіполіпідемічну дію [5, 71, 75, 122, 152]. Препарат доведено справляє потужну протизапальну дію, гальмуючи 5-ліпооксигеназу, циклооксигенази, гіалуронідазу, низку протеїназ, кальцій-залежну АТФ-азу, синтез лейкотрієнів LTC₄ і LTВ₄, має імуномодулівні властивості, нормалізує субпопуляційний склад лімфоцитів і знижує рівень їх активації, гальмує продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-8 [71, 97, 258, 274]. Існує низка повідомлень про жовчогінні, антихолестатичні, гепатопротекторні властивості Кверцетину, встановлені в експерименті у щурів із ожирінням та НАСГ [25, 75, 152, 213, 238]. Додавання до комплексної терапії НАСГ, ЦД 2 та ДХН кверцетину упродовж 90 днів, згідно з результатами наших досліджень, сприяло зниженню інтенсивності та частоти маніфестації основних клініко-лабораторних симптомів загострення НАСГ, вірогідному зниженню інтенсивності запального процесу в печінці (зниження маркерів цитолізу (у межах 1,7-1,9 рази), мезенхімального запалення (у 1,5 рази), холестази (у 1,2 рази) ($p < 0,05$)), зворотному розвитку явищ стеатозу печінки (зниження ступеня СП

у 1,4 рази ($p < 0,05$)), зниження показника фібротесту (у 1,2 рази ($p < 0,05$)).

У доступній літературі існує низка повідомлень про застосування препарату Біциклол з протизапальною, антифібротичною метою при гепатитах різного генезу та ЦДП [135, 224, 265, 312, 329]. Біциклол синтезований на основі діючої речовини шизандрину, виділеного з лимонника китайського [328]. На підставі результатів РКД, проведених із дотриманням принципів доказової медицини, Біциклол здатний усувати цитолітичний синдром – знижувати у крові підвищену активність амінотрансфераз при вірусних гепатитах В, С, ЖХП алкогольної та неалкогольної природи, токсичних гепатитах – при ураженні печінки хлороформом, D-галактозаміном та ацетамінофеном, відновлювати порушення структури печінкової тканини різного ступеня тяжкості [150, 224, 265, 302, 312, 328]. Біциклол пригнічує продукцію активними нейтрофілами, клітинами Купфера та макрофагами фактора некрозу пухлин- α , а також виводить з клітин та нейтралізує АФК та нітрогену [135]. Біциклол пригнічує ОС, відновлює структуру ядра та ДНК, функціональний стан мітохондрій гепатоцитів, попереджує апоптоз та некроз гепатоцитів, сприяє відновленню функціонального стану гепатоцитів, гальмує ФП [135, 224, 302]. Результати нашого дослідження вказують на те, що лікування Біциклолом упродовж 3 місяців НАСГ у хворих на ЦД типу 2 було ефективним щодо зниження інтенсивності проявів астено-вегетативного, диспепсичного, холестатичного синдромів, усунення абдомінального дискомфорту та гепатомегалії. Застосування Біциклолу сприяло усуненню біохімічних синдромів НАСГ у хворих на ЦД типу 2: цитолізу, холестаза, мезенхімального запалення ($p < 0,05$) із повною нормалізацією їх маркерів, сприяло вірогідному зворотному розвитку стеатозу гепатоцитів та зниженню індексу ФП.

Комплексна терапія Кверцетином та ЕФЛ, на тлі базисної терапії НАСГ у осіб із коморбідними ЦД 2 та ДХН сприяла оптимізації ліпідного спектру крові зі зниженням вмісту проатерогенних ЛПНЩ, ЗХС та ТГ у крові, вірогідному зростанню вмісту антиатерогенних ЛПВЩ в крові з максимальним серед груп порівняння зниженням ІА, нормалізації глікемії, зниженню інсулінемії, усуненню ПТГ та зниженню ступеня ІР, максимальної серед груп порівняння реалізації антиоксидантних властивостей препаратів зі зниженням інтенсивності ОС, ендотоксикозу та системного протеолізу.

Застосування Біциклолу в якості гепатопротектора на тлі базисної терапії НАСГ

у осіб із коморбідними ЦД 2 та ДХН сприяло зниженню інтенсивності ліпідного дистрес-синдрому зі зниженням вмісту проатерогенних фракцій ліпопротеїнів у крові, зростанням концентрації ЛПВЩ в крові, зниженням ІА; зниженню глікемії та інсулінемії, ступеня ІР, реалізації потужного антиоксидантного ефекту, гальмування системного протеолізу, досягненням максимального серед груп порівняння зниження інтенсивності ендотоксикозу. Комплексна терапія Біциклолом у осіб із коморбідними НАСГ, ЦД 2 та ДХН упродовж 3 місяців сприяла вірогідному зниженню інтенсивності фіброзування печінкової тканини завдяки оптимізації спектру компонентів СТ ПКМ у крові зі зниженням вмісту маркерів анаболізму колагену (БЗОП), підвищенням вмісту в крові маркерів катаболізму колагену (ВОП) завдяки активації сумарної колагенолітичної активності плазми крові, зниженню вмісту в крові гексозамінів та вуглеводно-білкових маркерів деградації фукоглікопротеїнів ПКМ печінки (білковозв'язаної фукози). Терапія Біциклолом упродовж 3 місяців була вища за ефективністю від терапії в групах порівняння.

Порівняльне дослідження ефективності застосування ЕФЛ, ЕФЛ у комбінації з кверцетином та біциклолу щодо впливу на функціональний стан нирок і маркери ДХН показало, що максимальну ефективність терапії щодо усунення гіпоальбумінемії у хворих на ДХН на тлі ЦД 2 та НАСГ встановлено при лікуванні Біциклолом. Високу ефективність терапії щодо усунення азотемії – зниження вмісту в крові креатиніну та сечовини встановлено за умов застосування як комплексу ЕФЛ та кверцетин, так і біциклолу. Максимальну здатність стимулювати підвищення ШКФ має комплекс ЕФЛ із кверцетином. Максимальну нефропротекторну здатність при ДХН за показником зниження альбумінурії та позитивної динаміки А/К коефіцієнта встановлено при застосуванні комплексу ЕФЛ із кверцетином.

Комплексна терапія НАСГ та ЦД типу 2 із ДХН за допомогою ЕФЛ, статинів та метформіну з додаванням препарату кверцетину є вищою за ефективністю від традиційної терапії, оскільки сприяє відновленню функціонального стану ендотелію (сприяє зростанню показника ЕЗВД ПА, вмісту в крові NO), усуває явища гіперкоагуляційного синдрому без додаткового призначення антиагрегантів – унаслідок стимулювання сумарної та ФФА плазми крові, гальмування спонтанної та ІАТ.

Комплексна терапія з додаванням Біциклолу вірогідно сприяла підвищенню ефективності лікування НАСГ із ЦД 2 та ДХН, у порівнянні з групою контролю, а саме сприяла зменшенню КЦЕ, підвищенню ФФА, зниженню ступеня САТ, ІАТ, швидкості АТ та часу АТ, але в меншій мірі, ніж терапія ЕФЛ та кверцетином.

Отримані результати досліджень дають підстави рекомендувати призначення кверцетину до рекомендованої протоколами базисної терапії хворих на активний неалкогольний стеатогепатит F 0-1 стадії на тлі ЦД 2 (ЕФЛ, бігуаніди, статини) за наявності ДХН I-II ст. по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) упродовж 10 днів, із наступним призначенням кверцетину (Квертин, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) (таблетки жувальні по 40 мг 3 рази на день) упродовж 80 днів, а також препарат Біциклол («Beijing Union Pharmaceutical Factory», Китайська Народна Республіка) по 25 мг 3 рази в день у наступні 80 днів один раз на рік. Хворим на активний неалкогольний стеатогепатит F 2-3 стадії на тлі ЦД 2 та ДХН III-IV ст. рекомендована комплексна терапія, яка включає ЕФЛ, бігуанід, статин із додатковим призначенням препарату Корвітин (по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) 10 днів та продовженням терапії кверцетином (Квертин, 40 мг 3 рази в день) 80 днів у комбінації з Біциклолом (25 мг 3 рази в день) 90 днів два рази на рік.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення результатів комплексного дослідження особливостей клінічного перебігу стеатогепатиту, функціонального стану печінки, нирок, ендотелію та тромбоцитарного гемостазу у взаємозв'язку з показниками інтенсивності оксидативного стресу, ендогенної інтоксикації, розладами ліпідного та вуглеводного обміну, плазмового протеолізу, фібринолізу, інтенсивністю апоптозу, стеатозу та фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з цукровим діабетом типу 2 залежно від наявності та стадії діабетичної хвороби нирок, що сприяло новому вирішенню актуального науково-практичного завдання внутрішньої медицини – підвищенню ефективності їх лікування за допомогою кверцетину та біциклолу.

1. У хворих на НАСГ із ЦД 2, ускладненим ДХН, встановлено вищу частоту та інтенсивність астено-вегетативного синдрому (у 2,5 рази) ($p < 0,05$), диспепсії (у 1,33 рази), холестазу (1,52 рази), спленомегалії (1,43 рази) ($p > 0,05$), вираженість гепатомегалії (у 1,8 рази проти 1,5 рази) ($p < 0,05$), ступеня стеатозу гепатоцитів (у 4,4 рази проти 3,7 рази), стадії фіброзу (у 2,6 рази проти 2,3 рази) ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом на тлі ЦД 2 без ДХН, а також вищу частоту маніфестації мезенхімального запалення (у 2,50 рази) ($p < 0,05$), холестазу (у 1,40 рази) та ПКН (у 1,69 рази) ($p > 0,05$), вищу активність ферментних маркерів холестазу (у 1,9 проти 1,6 рази), глибші розлади пігментного обміну (гіпербілірубінемія у 2,9 проти 2,4 рази) ($p < 0,05$), зниження білково-синтетичної функції печінки (1,6 проти 1,2 рази), що залежали від стадії ДХН ($p < 0,05$). Активність цитолізу гепатоцитів та мезенхімального запалення від стадії ДХН не залежали ($p > 0,05$).
2. При НАСГ із ЦД 2 та ДХН вміст у крові глюкози натще, постпрандіальної глюкози, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну, HOMA2 IR максимально перевищували референтні значення серед груп порівняння ($p < 0,05$) і зростали зі зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). При НАСГ та ЦД 2 встановлено істотне поглиблення ліпідного дистрес-синдрому за наявності ДХН з вірогідним зростанням вмісту в крові загальних ліпідів, загального ХС, ТГ та ІА у порівнянні з НАСГ та ЦД 2 без ДХН ($p < 0,05$), які виникли на

тлі підвищення вмісту в крові лептину та зниження вмісту в крові адипонектину ($p < 0,05$), і зростали із прогресуванням ДХН ($p < 0,05$). Вміст у крові ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та лептину від ускладнення ЦД 2 на ДХН та від її стадії не залежав ($p > 0,05$).

3. У хворих на НАСГ із ЦД 2 встановлено глибокий дисбаланс оксидантно-антиоксидантного гомеостазу із зростанням інтенсивності ПОЛ, ОМБ із максимальними значеннями за умов ДХН (у 1,9-2,3 рази) ($p < 0,05$) на тлі істотного дефіциту вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону ($p < 0,05$). Для перебігу НАСГ із ЦД 2 та ДХН характерний максимальний рівень ендотоксикозу та активації необмеженого протеолізу у порівнянні з хворими без ДХН, які у поєднанні з активацією оксидативного стресу призвели до індукції процесів апоптозу гепатоцитів (зростання вмісту цитокератину-18) ($p < 0,05$). Ступінь ендогенної інтоксикації, інтенсивність ПОЛ та дефіцит вмісту ВГ в еритроцитах поглиблювались із прогресуванням ДХН ($p < 0,05$).
4. Перебіг НАСГ із ЦД 2 характеризується зростанням активності синтезу білкових компонентів ПКМ печінки, зокрема, колагену (БЗОП) із одночасним гальмуванням його розпаду (ВОП) внаслідок зниження активності колагенолізу – на противагу активації катаболізму колагену за коморбідності НАСГ з ожирінням ($p < 0,05$). Колагенолітична активність плазми крові у хворих на ЦД 2 та ДХН знижувалась із зростанням стадії ДХН ($p < 0,05$). При НАСГ із ЦД 2 та ДХН зареєстровано вищий ступінь деградації фукоглікопротеїнів у порівнянні з перебігом НАСГ та ЦД 2 без ДХН і максимальна активація синтезу гексозамінів ПМК ($p < 0,05$), які від стадії ДХН не залежали.
5. У хворих на НАСГ, ЦД 2 та ДХН I-IV ст. встановлені вірогідно глибша гіпоальбумінемія у крові (у 1,7 рази) у порівняння з показником у хворих на ЦД 2 із ДХН I-IV ст. без НАСГ (у 1,4 рази ($p < 0,05$)), вищий вміст у крові креатиніну та сечовини ($p < 0,05$); нижча ШКФ ($p < 0,05$), вищі рівень альбумінурії; вміст у сечі креатиніну ($p < 0,05$), А/К коефіцієнт (у 5,3 проти 3,7 рази ($p < 0,05$)), що підтверджує негативний вплив НАСГ на перебіг ЦД 2 із ДХН. Встановлено залежність середньої сили між ШКФ та вмістом у крові МА, ВГ, СМП, глюкози, ХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ІА, маркерами цитолізу та мезенхімального запалення ($p < 0,05$), а також сильний

взаємозв'язок між ШКФ та ступенем ІР ($p < 0,05$), що доводить феномен взаємообтяження перебігу ДХН за коморбідності ЦД 2 із НАСГ.

6. У хворих на НАСГ із ЦД 2 та ДХН встановлено істотну дисфункцію ендотелію, яка полягає в дефіциті вмісту в крові NO (зниження у 1,7 рази, $p < 0,05$), зниженні ЕЗВД ПА, зростанні КЦЕ ($p < 0,05$). Коморбідний перебіг НАСГ із ДХН характеризується формуванням гіперкоагуляційного синдрому, який є вищим за ступенем від такого при НАСГ на тлі ожиріння, а також у порівнянні з НАСГ із ЦД 2 без ДХН, який супроводжується підвищенням спонтанної та індукованої АДФ агрегаційної здатності тромбоцитів, швидкості АТ та часу повної АТ ($p < 0,05$). Активація первинного гемостазу за даної коморбідності частково компенсується активацією неферментативного фібринолізу, однак він є неефективним в силу істотного гальмування сумарної та ферментативної фібринолітичної активності плазми крові ($p < 0,05$). Ступінь гальмування СФА, ФФА, а також швидкість агрегації тромбоцитів залежали від стадії ДХН ($p < 0,05$).
7. Комплексна терапія НАСГ та ЦД типу 2 із ДХН з додаванням кверцетину упродовж 90 днів є вищою за ефективністю від традиційної терапії (ЕФЛ, статин, бігуанід), оскільки сприяла зниженню інтенсивності та частоти маніфестації основних клініко-лабораторних симптомів загострення НАСГ, інтенсивності запального процесу в печінці (цитолізу (у 1,7-1,9 рази), мезенхімального запалення (у 1,5 рази), холестазу (у 1,2 рази) ($p < 0,05$)), стеатозу печінки (у 1,4 рази ($p < 0,05$)), показника фібротесту (у 1,2 рази ($p < 0,05$)), оптимізації ліпідного спектру крові зі зниженням вмісту ХС ЛПНЩ, ЗХС та ТГ у крові, зростанням вмісту ХС ЛПВЩ у крові з максимальним зниженням ІА; сприяла нормалізації глікемії, зниженню інсулінемії, ступеня ІР, максимальній реалізації антиоксидантного захисту зі зниженням інтенсивності оксидативного стресу, ендотоксикозу та системного протеолізу, а також сприяла відновленню функціонального стану ендотелію (зростання показника ЕЗВПА, вмісту в крові NO, зменшення КЦЕ), усуненню гіперкоагуляційного синдрому унаслідок стимулювання СФА та ФФА плазми крові, гальмування спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів ($p < 0,05$).
8. Лікування Біциклолом неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ЦД 2 упродовж

3 місяців є ефективним щодо істотного зниження інтенсивності проявів астено-вегетативного синдрому (у 5,14 рази), диспепсії (у 6,47 рази), усунення гепатомегалії (у 5,43 рази), спленомегалії (у 9,14 рази), абдомінального дискомфорту (у 13,71 рази) та холестазу (у 7,24 рази) ($p < 0,05$), активності біохімічних синдромів НАСГ: цитолізу (у 3,6-4,5 рази), холестазу (2,0-2,3 рази), мезенхімального запалення (у 1,8 рази) ($p < 0,05$), досягнення максимального зниження інтенсивності ендотоксикозу (у 2,0 рази), ступеня стеатозу гепатоцитів (у 1,8 рази), індексу ФП (у 1,4 рази) ($p < 0,05$) завдяки оптимізації спектру компонентів сполучної тканини ПКМ зі зниженням вмісту в крові маркерів анаболізму колагену (білковозв'язаний оксипролін), підвищенням вмісту в крові маркерів катаболізму колагену (вільний оксипролін) завдяки активації КЛА крові, зниженню вмісту в крові гексозамінів та вуглеводно-білкових маркерів деградації фукоглікопротеїнів ПКМ печінки ($p < 0,05$), а також зниження інтенсивності ліпідного дистрес-синдрому, ступеня ІР, реалізації антиоксидантного ефекту, гальмування системного протеолізу, зменшення проявів ЕД, але в меншій мірі, ніж терапія ЕФЛ та кверцетином ($p < 0,05$).

9. Порівняльне дослідження ефективності застосування ЕФЛ, ЕФЛ у комбінації з кверцетином та біциклолу щодо впливу на функціональний стан нирок і маркери ДХН показало, що максимальну ефективність терапії щодо усунення гіпоальбумінемії у хворих на ДХН на тлі ЦД 2 та НАСГ встановлено при лікуванні Біциклолом ($p < 0,05$). Високу ефективність терапії щодо зниження вмісту в крові креатиніну та сечовини встановлено за умов застосування як комплексу ЕФЛ та кверцетин, так і біциклолу ($p < 0,05$). Максимальну нефропротекторну здатність при ДХН за показниками підвищення ШКФ, зниження альбумінурії та досягнення позитивної динаміки А/К коефіцієнта встановлено при застосуванні комплексу ЕФЛ із кверцетином ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на НАСГ та коморбідним ЦД 2 рекомендовано додати до плану обстеження ультрасонографію нирок, визначення вмісту в крові креатиніну, сечовини, обчислення швидкості клубочкової фільтрації, визначення вмісту в сечі альбумінів, креатиніну та обчислення альбуміно/креатинінового співвідношення для ранньої діагностики початкових стадій діабетичної хвороби нирок, визначення її стадії та призначення адекватного лікування.
2. З метою диференційної діагностики діабетичної хвороби нирок із іншими формами ХХН запального, аутоімунного, токсичного генезу необхідно провести дослідження сечового осаду та маркерів запалення.
3. За умов встановленого цукрового діабету типу 2, ускладненого діабетичною хворобою нирок I-IV стадії, рекомендовано проведення ультрасонографії печінки, а за наявності симптому гепатомегалії та дорзального згасання ультрасонографічного сигналу – скерувати пацієнта на визначення стадії фіброзу печінки шляхом хвилезсувної еластографії або біохімічного фібротесту, дослідження ступеня стеатозу шляхом стеатотесту та його етіології (алкогольна, неалкогольна) (Biopredictive, Франція), дослідження маркерів пошкодження та функціонального стану печінки для верифікації діагнозу неалкогольний стеатогепатит, який розвивається у хворих на ЦД 2 із ДХН раніше, ніж за її відсутності, із вищою частотою, ніж в популяції, і обтяжує перебіг.
4. До алгоритму діагностичного пошуку щодо ймовірних НАСГ та ДХН хворим на ЦД типу 2, крім загальноприйнятих методів діагностики, рекомендовано додати дослідження функціонального стану ендотелію: за показником ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії, вмістом у крові монооксиду нітрогену, а також дослідження активності плазмового фібринолізу (сумарного, ферментативного та неферментативного) та показників тромбоцитарного гемостазу, оскільки дисфункція ендотелію та гіперкоагуляційний синдром лежать в основі патогенезу як ДХН, так і НАСГ на тлі ЦД 2.
5. Чинниками ризику та важливими ланками патогенезу прогресування неалкогольного стеатогепатиту та ДХН у хворих на ЦД 2 є висока інтенсивність ендогенної

інтоксикації (зростання вмісту в крові СМП), оксидативного стресу (зростання вмісту малонового альдегіду, ПЗ, АКДНФГ ОХ), недостатність чинників антиоксидантних редокс-систем (зниження вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону), ліпідний дистрес-синдром, синдром інсулінорезистентності, маркери яких необхідно регулярно (1-2 рази на рік) монітувати і адекватно коригувати.

6. До рекомендованої протоколами базисної терапії хворих на активний неалкогольний стеатогепатит F 0-1 стадії на тлі ЦД 2 (ЕФЛ, бігуанід, статин) за наявності ДХН I-II ст. рекомендовано додати призначення препарату кверцетину та повідону (Корвітин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) упродовж 10 днів, із наступним призначенням кверцетину (Квертин, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) (таблетки жувальні по 40 мг 3 рази на день) упродовж 80 днів, а також препарат Біциклол («Beijing Union Pharmaceutical Factory», Китайська Народна Республіка) по 25 мг 3 рази в день у наступні 90 днів один раз на рік.
7. Хворим на неалкогольний стеатогепатит F 2-3 стадії на тлі ЦД 2 та ДХН III-IV ст. рекомендована комплексна терапія, яка включає ЕФЛ, бігуанід, статин із додатковим призначенням препарату Корвітин (по 500 мг внутрішньовенно у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) упродовж 10 днів та продовженням терапії кверцетином (Квертин) (по 40 мг 3 рази на день) упродовж 80 днів у комбінації з препаратом Біциклол (по 25 мг 3 рази в день) упродовж 90 днів два рази на рік. Монітування активності НАСГ за коморбідності з ЦД 2 та ДХН I-IV ст. слід проводити один раз на 6 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антонів АА, Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Гарвасюк ОВ. Спосіб корекції та профілактики неалкогольного стеатогепатиту. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ). Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 9). Київ 2023. С.59-60. Реєстр. № 37/9/23
2. Антонів АА, Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ. Патоморфологічні зміни тканини печінки у хворих із коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки, хронічної хвороби нирок (хронічний пієлонефрит) та ожиріння. Методичні рекомендації. Чернівці: БДМУ; 2023. 46 с.
3. Бабак ОЯ, Просоленко КО, Клименко МІ, Панченко ГЮ. Порівняльна характеристика схем тривалого комплексного лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Український терапевтичний журнал, 2020; 1: 6-14.
4. Бондаренко ОО, Сорочка МІ. Неалкогольна жирова хвороба печінки у пацієнтки молодого віку з ожирінням в коморбідності з гіперандрогенією, постхолестектомічним синдромом і реактивним панкреатитом. Клінічний випадок. Вестник Клуба Панкреатологов. 2020;2:50-53.
5. Вовкун ТВ, Янчук ПІ, Штанова ЛЯ, Весельский СП, Філімонова НБ, Комаров ІВ. Корвітин модулює вміст ліпідів у жовчі щурів. Ukr. Biochem. J., 2019;91(6):112-121. doi: 10.15407/ubj91.06.112
6. Гоженко АИ, Кузнецова АС, Кузнецова ЕС, Кузнецов СГ, Быць ТН. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе диабетической болезни почек. Почка. 2018; 7(1): 11-17. doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.1222.
7. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics): Навчальний посібник. К.:Вістка, 2018. 208 с.
8. Давидова НВ, Мещишен ІФ. Вплив екстракту родіоли рідкого на показники оксидантно-антиоксидантної системи печінки та крові щурів за умов *in vitro*. Фармац.

журн., 2004; 4:95-97.

9. Динник Н. Застосування неінвазивних біомаркерів та місце цитокератину 18 у діагностиці пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки [Інтернет]. Український науково-медичний молодіжний журнал, 2018;(2(95)), 12-18. [цитовано 2021 Сер 08]. Доступно: <https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/129>.
10. Єфіменко ТІ, Микитюк МР. Неалкогольна жирова хвороба печінки: час для змін. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(4):334-345. doi: 10.22141/2224-0721.17.4.2021.237350.
11. Земляніцина 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):684-693. doi: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148777.
12. Іванов ДД. Хронічна хвороба нирок: диференційна тактика ренопротекції. Укр. мед. часопис. 2018; 2 (124): С. 1-5.
13. Коцюбійчук ЗЯ. Особливості корекції маркерів цитолізу гепатоцитів та ступеню стеатозу гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок. Науковий вісник Ужгородського університету, 2022. Серія «Медицина», вип. 2(66):83-86. doi: 10.32782/2415-8127.2022.66.15.
14. Класифікація хвороб сечової системи. Український журнал нефрології та діалізу. 2018;1(57): 4-23.
15. 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):118-122. doi: 10.24144/2077-6594.1.1.2021.227165.
16. Король ЛВ, Дудар ІО, Мигаль ЛЯ, Гончар ЮІ, Шіфріс ІМ. Практична цінність визначення оксидантно-антиоксидантних показників крові у хворих, які лікуються методом гемодіалізу. Український журнал нефрології та діалізу. 2018;1(57):48-56.
17. Коцюбійчук ЗЯ. Вплив кверцетину на патогенетичні ланки та клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на тлі комплексного лікування хворих на цукровий діабет типу 2. Гепатопротектори: Монографія. За ред.

- Радченко ОМ, Хухліної ОС. Чернівці: БДМУ, 2021. 165-189.
18. Коцюбійчук ЗЯ. Корекція ліпідного спектру крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 залежно від стадії діабетичної хвороби нирок. 100-річчя Самсон 15 квітня 2021р. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності в клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021 року) С.69-71.
 19. Кришталь М. В., Гоженко А. І., Сірман В. М. Патолофізіологія нирок: Одеса: Фенікс, 2020.144 с.
 20. Кулачек ВТ, Зуб ЛЮ, Роборчук СВ, Кулачек ЯВ, Гончарук ЛМ. Сучасні напрямки діагностики прогресування хронічної хвороби нирок на ревматоїдний артрит. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(1):139-144. doi: 10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.21.
 21. Кушнір ІЕ, Чернова ВМ, Соломенцева ТА, Фадєєнко ГД Регуляція метаболічного гомеостазу у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки: роль фетуїну А. Огляд літератури. Укр. терапевтичний журнал, 2023; (1): 64-71. doi: 10.30978/UTJ2023-1-64.
 22. Кушнір ІЕ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасні методи діагностики та стратегії лікування. Сучасна гастроентерологія, 2020; 3(113): 51-61.
 23. Лахно ОВ., Цівенко ОІ., Кисіль ІВ. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. Сучасний вимір медичної науки та практики: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції (м. Дніпро, 8-9 травня 2020 р.). Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2020:13-18.
 24. Магальяс ВМ, Міхєєв 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.
 25. Мануша ЮІ. Вплив лікувального комплексу бетаргін з кверцетином на клінічний перебіг, стан хронічного системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної


стоматологічної академії. 2018; 18(3 (63)): 86-92.

26. Мешишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окиснювальної модифікації білків. Буков. мед. вісн. 1999; 3(1):196-205.
27. Мешишен ІФ, Григор'єва НП. Глутатионова система організму за норми та патології. Укр. біохім. журн, 2002;74(4А):103.
28. Міністерство охорони здоров'я України. Клінічна настанова, заснована на доказах «Ожиріння у дорослих» [Інтернет]. Київ, 2023. 108 с. [цитовано 2021 Сер 08]. Доступно: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/03/2023-ko-ozhyrinnya.pdf>
29. Міністерство охорони здоров'я України. Клінічна настанова, заснована на доказах «Цукровий діабет» [Інтернет]. Київ, 2022. 347 с. [цитовано 2021 Сер 08]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/2023_nastanova-czd_dorosli.pdf
30. 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>
31. 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>
32. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Ожиріння у дорослих». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 3.03.2023 № 427 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2023. [цитовано 2023 бер 10]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0427282-23#Text>
33. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.2012 № 1118 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2012. [цитовано 2021 Сер 08]. Доступно:

https://zakononline.com.ua/documents/show/8047___730659

34. 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]. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: «Неалкогольний стеатогепатит». Київ: МОЗ України; 2014 [цитовано 2021 Сер 10]. Доступно: https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24038?ed=2014_11_06&an=19
35. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу. Наказ №89 від 11 лютого 2016 року. Київ, 2016.
36. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу у дорослих» [Інтернет]., Київ, 2023. 54 с. [цитовано 2023 бер 10]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43348-dn_151_26012023_dod.pdf
37. Молодцов ВЄ, Федів ОІ, Ступницька ГЯ. Ефективність застосування аторвастатину при поєднанні алкогольної хвороби печінки та артеріальної гіпертензії. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2020;2:126-32. doi: 10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11188
38. Оленович ОА. Вплив хронічної гіперглікемії на розвиток тубулоінтерстиційного синдрому за експериментального цукрового діабету. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;1(7):80-86. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.1.12091
39. Перцева НО, Чуб ДІ. Особливості добового профілю артеріального тиску у хворих на цукровий діабет залежно від ендотеліальної дисфункції. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018; 14(2): 131-137. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.13055.
40. 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

41. Присяжнюк ВП, Ілащук ТО, Сидорчук ЛП, Присяжнюк ПВ, Бобкович КО, Бачук-Понич НВ. Особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази. Львівський клінічний вісник. 2020; 2:14-20.
42. Рождественська АО, Железнякова НМ. Кластерний аналіз як метод оцінки тяжкості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(5 (33)):239-246. doi: 10.26693/jmbs 06.05.239.
43. Рудик ЮС. Корвітин та ішемія міокарда: механізми кардіопротекції. Рациональна фармакотерапія, 2019; 1-2 (50-51): 34-36. 
44. Рустамян СТ, Катеренчук ІП. Особливості перебігу вегетативних порушень у хворих, які перебувають на програмному гемодіалізі, з урахуванням наявності у них цукрового діабету 2-го типу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;2:156-60. doi: 10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11335.
45. Рустамян СТ, Катеренчук ІП. Якість життя хворих, які отримують нирковозамісну терапію з урахуванням наявності цукрового діабету 2-го типу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;4:156-60. doi: 10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12813
46. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Щербак ОВ. Вплив патогенетичного лікування на процеси пероксидації у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом. Lviv clinical bulletin. 2017; 4(20): 25-29. doi: 10.25040/lkv2017.04.025
47. Степанов ЮМ, Завгородня ОЮ. Неалкогольна жирова хвороба печінки в осіб з нормальною вагою: сучасні уявлення та підходи (огляд літератури). Гастроентерологія. 2020; 3: 179-187. doi: 10.22141/2308-2097.54.3.2020.211738
48. Степанов ЮМ, Філіппова, ОЮ. Еволюція уявлень про неалкогольну жирову хворобу печінки: від ризику до катастрофи. Запорозький медичинський журнал. 2020; 2: 267-74. doi: 10.14739/2310-1210.2020.2.200637
49. Ткач СМ, Чеверда ТЛ. Неалкогольна жирова хвороба печінки та цукровий діабет: двонаправлені відносини. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія, 2021; 1:63-69.
50. Фадєєнко ГД, Гріднев ОЄ, Кушнір ІЕ, Соломенцева ТА, Чернова ВМ, Гальчінська

- ВЮ. Роль кишкової мікробіоти, ендотоксемії та системного запалення у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки. Львівський клінічний вісник, 2022; 3(39)-4(40): 8-13. doi: 10.25040/lkv2022.03-04.008
51. Фадєєнко ГД, Черелюк НІ, Гальчинська В.Ю. Метаболічні захворювання та неалкогольна жирова хвороба печінки – особливості стану кишкової мікробіоти. Проблеми ендокринної патології, 2020;4:99-105.
52. Фадєєнко ГД., Колеснікова ОВ, Соломенцева ТА. Нові можливості лікування неалкогольного стеатогепатиту. Гастроентерологія, 2018; 52(3):16-21.
53. Фадєєнко ГД., Кушнір ІЕ. Медикаментозні методи ребіозу кишкової мікробіоти у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Сучасна гастроентерологія, 2020;3:62-72.
54. Фейса СВ. Новий індекс оцінки важкості коморбідності та його використання у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки, що розвинулася на фоні порушень вуглеводного обміну, та супутнім субклінічним гіпотиреозом. Україна. Здоров'я нації, 2019; 1:154-158.
55. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Гарвасюк ОВ, Мандрик ОЄ. Спосіб корекції дисфункції ендотелію у хворих на неалкогольний стеатогепатит. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ). Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 9) - Київ 2023. С.52-53. Реєстр. № 33/9/23
56. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Мандрик ОЄ, Каньовська ЛВ. Патоморфологічні та мікроморфологічні особливості змін тканин печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки за коморбідності із хронічною хворобою нирок та гіпертонічною хворобою: Монографія. Чернівці: БДМУ, 2021. 165 с.
57. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Смандич В. С. Мандрик ОЄ. Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки в залежності від її форми. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ). Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я

(випуск 9) - Київ 2023. С.54-55. Реєстр. № 34/9/23

58. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ. Вплив кверцетину на клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на тлі комплексного лікування хворих на цукровий діабет типу 2. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(8):32-39. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222883
59. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ. Особливості диференційованого лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та хронічну хворобу нирок: Монографія. Чернівці: БДМУ, 2020. 160 с.
60. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ. Вплив гліциризину в комбінації з гліцином і метіоніном на стан компонентів позаклітинного матриксу та інтенсивність фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок. Сучасна гастроентерологія. 2017. № 5 (97). С. 29-35.
61. 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
62. Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Антонів АА. Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу Український терапевтичний журнал, 2021;3:35-40 doi: 10.30978/UTJ2021-3-35
63. Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Антонів АА. Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції ендотелію кверцетином у комплексному лікуванні неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет типу 2. Український терапевтичний журнал 2021; (2): 27-34 doi: 10.30978/UTJ2021-2-27
64. Царик ІО, Пашковська НВ. Фенотипи діабетичної хвороби нирок (огляд літератури та власні дані). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020; 16(3): 265-271. doi: 10.22141 / 2224-0721.16.3.2020.205277.
65. 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

66. Шебеко СК, Зупанець ІА, Шаламай АС. Вивчення специфічної дії Глюкзаміну за умов розвитку діабетичної нефропатії в експерименті. Український біофармацевтичний журнал. 2018; (1 (54)): 25-30.
67. Шебеко СК, Зупанець ІА, Шаламай АС. Дослідження антиагрегантних властивостей Глюкзаміну при експериментальній нирковій недостатності. Український біофармацевтичний журнал. 2018; 3 (56): 34-38.
68. Шебеко СК, Зупанець ІА, Шаламай АС. Експериментальне дослідження антиоксидантних властивостей Глюкзаміну за умов розвитку діабетичної нефропатії. Клінічна фармація. 2018; 22(1 (56): 50-54.
69. Addai-Mensah O, Annani-Akollor ME, Nsafoah FO, Fondjo LA, Owiredo EW, Danquah KO, et al. Effect of poor glycaemic control on plasma levels and activity of protein C, protein S, and antithrombin III in type 2 diabetes mellitus. PLoS One. 2019 Sep 27;14(9):e0223171. doi: 10.1371/journal.pone.0223171.
70. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. JAMA. 2016 Aug 9;316(6):602-610. doi: 10.1001/jama.2016.10924.
71. Agostoni C, Bresson JL, Fairweather-Tait S. et al. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to quercetin and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1647), “cardiovascular system” (ID 1844), “mental state and performance” (ID 1845), and “liver, kidneys” (ID 1846) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(4):2067. doi:10.2903/j.efsa.2011.2067.
72. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Dec 7;12(12):2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116.
73. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care. 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002.
74. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018 Jan;41(Suppl 1):S55-S64. doi: 10.2337/dc18-S006.
75. Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of biological importance of

- quercetin: a bioactive flavonoid. *Pharmacogn Rev.* 2016; 10(20): 84-89.
76. Anokhina G. Неалкогольна жирова хвороба печінки як мультисистемне метаболічне захворювання: особливості профілактики та лікування. *Практикуючий лікар*, 2018;(3):35-40.
77. Anstee QM, Day CP. The genetics of nonalcoholic fatty liver disease: spotlight on PNPLA3 and TM6SF2. *Semin Liver Dis.* 2015 Aug;35(3):270-90. doi: 10.1055/s-0035-1562947.
78. Aoki S, Saito-Hakoda A, Yoshikawa T, Shimizu K, Kisu K, Suzuki S, et al. The reduction of heparan sulphate in the glomerular basement membrane does not augment urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Jan 1;33(1):26-33. doi: 10.1093/ndt/gfx218.
79. Asero C, Giandalia A, Cacciola I, Morace C, Lorello G, Caspanello AR, et al. High prevalence of severe hepatic fibrosis in type 2 diabetic outpatients screened for non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Med.* 2023 Apr 13;12(8):2858. doi: 10.3390/jcm12082858.
80. Aubert L, Sandino J, Gutiérrez-Solís E, García-Martín F, Segura J, Porrini E, et al. Role of non-alcoholic fatty liver disease in the evolution of renal function in patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 May 25;37(6):1125-1131. doi: 10.1093/ndt/gfab176.
81. Aubert L, Sandino J, García F, Gutiérrez E, Segura J, Bada T, et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease in the evolution of renal function in diabetic patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020; 35(Supplement_3): gfaa142.P1024. doi: 10.1093/ndt/gfaa142.P1024
82. Babaei F, Mirzababaei M, Nassiri-Asl M. Quercetin in food: Possible mechanisms of its effect on memory. *J Food Sci.* 2018 Sep;83(9):2280-2287. doi: 10.1111/1750-3841.14317.
83. Barrera-Chimal J, Jaisser F. Pathophysiologic mechanisms in diabetic kidney disease: A focus on current and future therapeutic targets. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Apr;22 Suppl 1:16-31. doi: 10.1111/dom.13969.
84. Bedi O, Aggarwal S, Trehanpati N, Ramakrishna G, Krishan P. Molecular and pathological events involved in the pathogenesis of diabetes-associated nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2019 Sep-Oct;9(5):607-618. doi: 10.1016/j.jceh.2018.10.004.
85. Berardo C, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Vairetti M, Ferrigno A. Nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: current issues and future perspectives in

- preclinical and clinical research. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 17;21(24):9646. doi: 10.3390/ijms21249646.
86. Blaine J, Dylewski J. Regulation of the actin cytoskeleton in podocytes. *Cells.* 2020 Jul 16;9(7):1700. doi: 10.3390/cells9071700.
87. Bolignano D, Cernaro V, Gembillo G, Baggetta R, Buemi M, D'Arrigo G. Antioxidant agents for delaying diabetic kidney disease progression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Jun 1;12(6):e0178699. doi: 10.1371/journal.pone.0178699.
88. 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
89. Brosius FC, Tuttle KR, Kretzler M. JAK inhibition in the treatment of diabetic kidney disease. *Diabetologia.* 2016 Aug;59(8):1624-7. doi: 10.1007/s00125-016-4021-5.
90. Bülow RD, Boor P. Extracellular matrix in kidney fibrosis: more than just a scaffold. *J Histochem Cytochem.* 2019 Sep;67(9):643-661. doi: 10.1369/0022155419849388.
91. Byrne CD, Targher GJ. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *Hepatol.* 2020 Apr;72(4):785-801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013.
92. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 20;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739.
93. Cetin EG, Demir N, Sen I. The relationship between insulin resistance and liver damage in non-alcoholic fatty liver patients. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020 Dec 11;54(4):411-415. doi: 10.14744/SEMB.2018.83604.
94. Chen S, Wassenhove-McCarthy DJ, Yamaguchi Y, Holzman LB, van Kuppevelt TH, Jenniskens GJ, et al. Loss of heparan sulfate glycosaminoglycan assembly in podocytes does not lead to proteinuria. *Kidney Int.* 2008 Aug;74(3):289-99. doi: 10.1038/ki.2008.159.
95. Chen X, Delić D, Cao Y, Shen L, Shao Q, Zhang Z et al. Renoprotective effects of empagliflozin are linked to activation of the tubuloglomerular feedback mechanism and blunting of the complement system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2023 Apr 1;324(4):C951-C962.

doi: 10.1152/ajpcell.00528.2022.

96. Chen Y, Lee K, Ni Z, He JC. Diabetic kidney disease: Challenges, advances, and opportunities. *Kidney Dis (Basel)*. 2020 Jul;6(4):215-225. doi: 10.1159/000506634.
97. Cheng SC, Huang WC, S Pang JH, Wu YH, Cheng CY. Quercetin inhibits the production of IL-1 β -induced inflammatory cytokines and chemokines in ARPE-19 cells via the MAPK and NF- κ B signaling pathways. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 17;20(12):2957. doi: 10.3390/ijms20122957.
98. Cheng Z, Chu H, Zhu Q, Yang L. Ferroptosis in non-alcoholic liver disease: Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Front Nutr*. 2023 Mar 13;10:1090338. doi: 10.3389/fnut.2023.1090338.
99. Chew C, Lennon R. Basement membrane defects in genetic kidney diseases. *Front Pediatr*. 2018 Jan 29;6:11. doi: 10.3389/fped.2018.00011.
100. Chinnadurai R, Ritchie J, Green D, Kalra PA. Non-alcoholic fatty liver disease and clinical outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Mar 1;34(3):449-457. doi: 10.1093/ndt/gfx381.
101. Cojocariu C, Singeap AM, Girleanu I, Chiriac S, Muzica CM, Sfarti CV, et al. Nonalcoholic fatty liver disease-related chronic kidney disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec 29;2020:6630296. doi: 10.1155/2020/6630296.
102. Colhoun HM, Marcovecchio ML. Biomarkers of diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2018 May;61(5):996-1011. doi: 10.1007/s00125-018-4567-5.
103. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *Bull Med Ethics*. 2002;182:17-23.
104. Cruz-Solbes AS, Youker K. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) and endothelial to mesenchymal transition (EndMT): role and implications in kidney fibrosis. *Results Probl Cell Differ*. 2017;60:345-372. doi: 10.1007/978-3-319-51436-9_13.
105. Da Hea Seo, Young Ju Suh, Yongin Cho, Seong Hee Ahn, Seongha Seo , Seongbin Hong et al. Advanced liver fibrosis is associated with chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab J*. 2022 Jul;46(4):630-639. doi: 10.4093/dmj.2021.0130. Epub 2022 Jan 26.
106. Dabeek WM, Marra MV. Dietary quercetin and kaempferol: Bioavailability and potential

- cardiovascular-related bioactivity in humans. *Nutrients*. 2019 Sep 25;11(10):2288. doi: 10.3390/nu11102288.
107. Daehn IS. Glomerular endothelial cell stress and cross-talk with podocytes in early [corrected] diabetic kidney disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Mar 23;5:76. doi: 10.3389/fmed.2018.00076.
108. Daenen K, Andries A, Mekahli D, Van Schepdael A, Jouret F, Bammens B. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019 Jun;34(6):975-991. doi: 10.1007/s00467-018-4005-4.
109. Daijo K, Nakahara T, Inagaki Y, Nanba M, Nishida Y, Uchikawa S, et al. Risk factors for histological progression of non-alcoholic steatohepatitis analyzed from repeated biopsy cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;35(8):1412-1419. doi: 10.1111/jgh.14968.
110. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, Bakris GL, Chin M, Christ-Schmidt H, et al; BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2013 Dec 26;369(26):2492-503. doi: 10.1056/NEJMoa1306033.
111. Della Corte KA, Penczynski K, Kuhnle G, Perrar I, Herder C, Roden M, et al. The prospective association of dietary sugar intake in adolescence with risk markers of type 2 diabetes in young adulthood. *Front Nutr*. 2021 Jan 18;7:615684. doi: 10.3389/fnut.2020.615684.
112. Deng Q, Li XX, Fang Y, Chen X, Xue J. Therapeutic potential of quercetin as an antiatherosclerotic agent in atherosclerotic cardiovascular disease: A review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 Jun 4;2020:5926381. doi: 10.1155/2020/5926381.
113. Denhez B, Rousseau M, Spino C, Dancosst DA, Dumas ME, Guay A, et al. Saturated fatty acids induce insulin resistance in podocytes through inhibition of IRS1 via activation of both IKKbeta and mTORC1. *Sci Rep*. 2020 Dec 10;10(1):21628. doi: 10.1038/s41598-020-78376-1.
114. Didushko O. Цукровий діабет 2-го типу і хронічна хвороба нирок: сучасні можливості цукрознижувальної терапії. *Практикуючий лікар*. 2020; 3-4: 21-25. <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/602>
115. Dimke H, Maezawa Y, Quaggin SE. Crosstalk in glomerular injury and repair. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 May;24(3):231-8. doi: 10.1097/MNH.000000000000117.
116. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis

- from cardiovascular disease. *Hepatology*. 2015 Feb;61(2):506-14. doi: 10.1002/hep.27490.
117. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Aug 7;12(8):1366-1373. doi: 10.2215/CJN.11111016.
118. Dou L, Jourde-Chiche N. Endothelial toxicity of high glucose and its by-products in diabetic kidney disease. *Toxins (Basel)*. 2019 Oct 5;11(10):578. doi: 10.3390/toxins11100578.
119. Dugan LL, You YH, Ali SS, Diamond-Stanic M, Miyamoto S, DeClevés AE, et al. AMPK dysregulation promotes diabetes-related reduction of superoxide and mitochondrial function. *J Clin Invest*. 2013 Nov;123(11):4888-99. doi: 10.1172/JCI66218.
120. Ebefors K, Nyström J. New insights into crosstalk in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017 May;26(3):143-147. doi: 10.1097/MNH.0000000000000310.
121. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1547-54. doi: 10.1002/hep.27368.
122. Eseberri I, Miranda J, Lasa A, Mosqueda-Solís A, González-Manzano S, Santos-Buelga C, et al. Effects of quercetin metabolites on triglyceride metabolism of 3T3-L1 preadipocytes and mature adipocytes. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 11;20(2):264. doi: 10.3390/ijms20020264.
123. Farquhar MG, Hopper J Jr, Moon HD. Diabetic glomerulosclerosis: electron and light microscopic studies. *Am J Pathol*. 1959 Jul-Aug;35(4):721-53. PMID: 13670308.
124. Finck BN. Targeting metabolism, insulin resistance, and diabetes to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes*. 2018 Dec;67(12):2485-2493. doi: 10.2337/dbi18-0024.
125. Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2017 May;13(5):311-318. doi: 10.1038/nrneph.2017.31.
126. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018 Jul;24(7):908-922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
127. Funk SD, Bayer RH, Malone AF, McKee KK, Yurchenco PD, Miner JH. Pathogenicity of a human laminin $\beta 2$ mutation revealed in models of alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Mar;29(3):949-960. doi: 10.1681/ASN.2017090997.
128. Funk SD, Bayer RH, McKee KK, Okada K, Nishimune H, Yurchenco PD, et al. A deletion in the N-terminal polymerizing domain of laminin $\beta 2$ is a new mouse model of chronic

- nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):133-146. doi:10.1016/j.kint.2020.01.033.
129. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP Rep.* 2019 Jul 19;1(4):312-328. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.002.
130. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the san antonio metabolism study. *Diabetes.* 2017 Apr;66(4):815-822. doi: 10.2337/db16-1167.
131. Gil CL, Hooker E, Larrivéé B. Diabetic kidney disease, endothelial damage, and podocyte-endothelial crosstalk. *Kidney Med.* 2020 Dec 7;3(1):105-115. doi: 10.1016/j.xkme.2020.10.005.
132. Gozhenko A, Kuznetsova H, Kuznetsova K, Stroi D, Kuznetsov S. Dynamics of endothelial desquamation in patients with diabetic kidney disease. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS).* 2019, 18(8): 16-20. doi:10.9790/0853-1808061620.
133. Gozhenko AI, Kuznetsova HS, Kuznetsova KS, Byts TM, Gozhenko EA, Shevchenko NO. Circulating in the blood desquamated endotheliocytes at the diabetic nephropathy. *Fiziol. Zh.* 2018; 64(2): 34-39. doi: 10.15407/fz64.02.034.
134. Grarup N, Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia.* 2014 Aug;57(8):1528-41. doi: 10.1007/s00125-014-3270-4.
135. 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
136. Gujarati NA, Vasquez JM, Bogenhagen DF, Mallipattu SK. The complicated role of mitochondria in the podocyte. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020 Dec 1;319(6):F955-F965. doi: 10.1152/ajprenal.00393.2020.
137. Guo W, Gong X, Li M. Quercetin actions on lipid profiles in overweight and obese individuals: A systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2019;25(28):3087-3095. doi: 10.2174/1381612825666190829153552.
138. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med.* 2013;4(2):627-35.
139. Han E. Beyond liver disease: non-alcoholic fatty liver disease and advanced liver fibrosis

- in kidney disease. *Diabetes Metab J*. 2022 Jul;46(4):564-566. doi: 10.4093/dmj.2022.0203.
140. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H. et al. A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Invest*, 2015;6(2): 242 – 246. doi: 10.1111/jdi.12319.
141. Hearts D. Діагностика та ведення цукрового діабету 2 типу. Копенгаген: Європейське регіональне бюро ВООЗ; 2023. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
142. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. DAPA-CKD Investigators. *Nephrol Dial Transplant*. 2020, Feb 1;35(2):274-282. doi: 10.1093/ndt/gfz290.
143. Hontsariuk DO, Ferfetska KV, Khrystych TM, Fediv OI, Temerivska TG, Jiguleva EO, et al. Incides of C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- α , Adiponectin, Leptin and Resistin in the Blood of Patients Suffering from Chronic Pancreatitis and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Medicine and Life*. 2020;13(4):568-71. doi: 10.25122/jml-2020-0153.
144. 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
145. Huang H, Liao D, Dong Y, Pu R. Effect of quercetin supplementation on plasma lipid profiles, blood pressure, and glucose levels: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2020 Aug 1;78(8):615-626. doi: 10.1093/nutrit/nuz071.
146. International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas Ninth Edition: The IDF register. <https://idf.org/> (Last update: 24.09.2020). Accessed 20 Dec 2020; Available online: <https://diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>.
147. Isnaini I, Yasmina A, Nur'amin HW. Antioxidant and cytotoxicity activities of karamunting (*Melastoma malabathricum* L.) fruit ethanolic extract and quercetin. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Feb 26;20(2):639-643. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.2.639.
148. Jha JC, Banal C, Chow BS, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Oct 20;25(12):657-684. doi: 10.1089/ars.2016.6664.

149. Jia Q, Cao H, Shen D, Li S, Yan L, Chen C, et al. Quercetin protects against atherosclerosis by regulating the expression of PCSK9, CD36, PPAR γ , LXR α and ABCA1. *Int J Mol Med*. 2019 Sep;44(3):893-902. doi: 10.3892/ijmm.2019.4263.
150. Jieting Tang, Jin Gu, Naihui Chu, Yu Chen, Yongliang Wang, Dongying Xue et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: A multicenter, randomized, phase II trial. *Liver Int*. 2022 Aug;42(8):1803-1813. doi: 10.1111/liv.15290. doi: 10.1111/liv.15290
151. Jo HA, Kim JY, Yang SH, Han SS, Joo KW, Kim YS, et al. The role of local IL6/JAK2/STAT3 signaling in high glucose-induced podocyte hypertrophy. *Kidney Res Clin Pract*. 2016 Dec;35(4):212-218. doi: 10.1016/j.krcp.2016.09.003.
152. Jung CH, Cho I, Ahn J, Jeon TI, Ha TY. Quercetin reduces high-fat diet-induced fat accumulation in the liver by regulating lipid metabolism genes. *Phytother Res*. 2013; 27(1): 139-143.
153. Kanwar YS. Continuum of historical controversies regarding the structural-functional relationship of the glomerular ultrafiltration unit. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Mar 1;308(5):F420-4. doi: 10.1152/ajprenal.00640.2014.
154. Kasai S, Shimizu S, Tataru Y, Mimura J, Itoh K. Regulation of Nrf2 by mitochondrial reactive oxygen species in physiology and pathology. *Biomolecules*. 2020 Feb 17;10(2):320. doi: 10.3390/biom10020320.
155. Katerenchuk IP, Rustamian ST. Assessment of adherence to treatment of patients being on kidney replacement therapy taking into account the presence of type 2 diabetes mellitus. *Світ медицини і біології*. 2021;3:73-7. doi: 10.26724/2079-8334-2021-3-77-73-77.
156. Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Mar 9;16(1):34. doi: 10.1186/s12933-017-0515-9.
157. Khukhlina O.S., Kotsiubiichuk Z.Ya. Efficacy of bicyclol application in treatment of non-alcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022;1(79):76-81 doi: 10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.14.
158. 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
159. Khukhlina OS, Kotsiubiichuk ZYa. Peculiarities of insulin resistance syndrome in non-alcoholic steatohepatitis on the background of type 2 diabetes mellitus depending on the stage of diabetic kidney disease. Буковинський медичний вісник. 2020;24(3):134-42 doi: 10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.84.
160. Khukhlina OS, Kotsyubiyuchuk ZYa, Antoniv AA, Mandryk OYe, Voyevidka OS. Intensity of oxidative stress in the comorbid course of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patient with type 2 diabetes mellitus. Світ медицини та біології. 2021;3(77):175-178 doi: 10.26724/2079-8334-2021-3-77-175-178.
161. Khukhlina OS, Kotsyubiyuchuk ZYa, Antoniv AA. Intensity of oxidative stress as a universal mechanism of tissue damage in nonalcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Quercetin correction effectiveness. Східноукраїнський медичний журнал. 2021;9(4):423-431 doi: 10.21272/eumj.2021;9(4):423-431
162. Kim D, Kim W, Adejumo AC, Cholankeril G, Tighe SP, Wong RJ, et al. Race/ethnicity-based temporal changes in prevalence of NAFLD-related advanced fibrosis in the United States, 2005-2016. *Hepato Int*. 2019 Mar;13(2):205-213. doi: 10.1007/s12072-018-09926-z.
163. Kim D, Lee D, Trackman PC, Roy S. Effects of high glucose-induced lysyl oxidase propeptide on retinal endothelial cell survival: implications for diabetic retinopathy. *Am J Pathol*. 2019 Oct;189(10):1945-1952. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.06.004.
164. Klessens CQ, Woutman TD, Veraar KA, Zandbergen M, Valk EJ, Rotmans JI, et al. An autopsy study suggests that diabetic nephropathy is underdiagnosed. *Kidney Int*. 2016 Jul;90(1):149-56. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.023.
165. Kotsiubiichuk Z.Ya. Correction of endothelial dysfunction with quercetin in complex treatment of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. The I International Scientific and Practical Conference «Current trends in the development of modern scientific thought», September 27 – 30, 2022, Haifa, Israel. P.211-212.
166. Kotsiubiichuk Z.Ya. Intensity of oxidative stress in patients with nonalcoholic steatohepatitis and those diabetic kidney diseases on the background of diabetes mellitus type 2.

- The XXV International Scientific and Practical Conference «Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them», June 28 – July 01, 2022, Athens, Greece. P.261-262.
167. Kotsiubiichuk Z.Ya. The effect of bicyclol on the state of the connective tissue components of the extracellular matrix of the liver in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic nephropathy. The XXVI International Scientific and Practical Conference «Problems of science and practice, tasks and ways to solve them», July 05-08, 2022, Helsinki, Finland. P.171-172.
168. Kotsiubiichuk Z.Ya., Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Mandryk O.Ye. Influence of non-alcoholic steatohepatitis on the renal functional status in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(2):25-30 doi: 10.22141/2224-0721.19.2.2023.1253.
169. Kotsiubiichuk ZYa. Correction of the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease on the background of comprehensive treatment of the patients with type 2 diabetes mellitus. Specific features of pesticide influence on water ecosystems // Trends in the development of modern scientific. Abstracts of XXXI International Scientific and Practical Conference. Vancouver, Canada. 2021. Pp. 232-233. doi: 10.46299/ISG.2021.I.XXXIP.232-233.
170. Kotsiubiichuk ZYa. Rationale for correction of endothelial dysfunction with quercetin in complex treatment of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. The XXXII International Science Conference «Actual problems of modern science and practice», June 29 – July 02, 2021, Boston, USA doi: 10.46299/ISG.2021.I.XXXIIP.156-157
171. Kotsubiychuck ZYa. Changes in biochemical markers of liver damage in patients with non-alcoholic steatohepatitis, diabetic kidney disease concurrent with diabetes, effectiveness of medical correction. Матеріали 103-ої підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу БДМУ С.136 м. Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 року.
172. Kotsiubiichuk Z.Ya. Assesment of metabolic prerequisites in patient with non-alcoholic steatohepatitis on the background of type 2 diabetes mellitus depending on the stage of diabetic kidney disease. 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.
173. Kotsiubiichuk Z.Ya., Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Roshchuk O.I., Mandryk O.Ye., Garvasiuk O.V. The effect of bicyclol on the state of connective tissue components of the liver extracellular matrix in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2021;9(4):432-440 doi: 10.21272/eumj.2021;9(4):432-440.
174. Kravets I, Mallipattu SK. The role of podocytes and podocyte-associated biomarkers in diagnosis and treatment of diabetic kidney disease. *J Endocr Soc*. 2020 Mar 5;4(4):bvaa029. doi: 10.1210/jendso/bvaa029.
175. Kriz W, Lemley KV. Potential relevance of shear stress for slit diaphragm and podocyte function. *Kidney Int*. 2017 Jun;91(6):1283-1286. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.032.
176. Kryvoviaz YuO, Shevchuk NA, Dzevulska IV, Bandurka NM, Shevchuk YuG. Features of lipid, carbohydrate metabolism and renal function in patients with type 1 diabetes and different levels of albumin in the urine depending on the level of cystatin C. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021; 25(1): 50-56.
177. Kume S, Araki SI, Ugi S, Morino K, Koya D, Nishio Y, et al. Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. *J Diabetes Investig*. 2019 Jul;10(4):1032-1040. doi: 10.1111/jdi.12977.
178. Lausecker F, Tian X, Inoue K, Wang Z, Pedigo CE, Hassan H, et al. Vinculin is required to maintain glomerular barrier integrity. *Kidney Int*. 2018 Mar;93(3):643-655. doi: 10.1016/j.kint.2017.09.021.
179. Le MH, Yeo YH, Henry L, Nguyen MH. Nonalcoholic fatty liver disease and renal function impairment: A cross-sectional population-based study on its relationship from 1999 to 2016. *Hepatol Commun*. 2019 Jul 29;3(10):1334-1346. doi: 10.1002/hep4.1408.
180. Lee SR, An EJ, Kim J, Bae YS. Function of NADPH oxidases in diabetic nephropathy and development of nox inhibitors. *Biomol Ther (Seoul)*. 2020 Jan 1;28(1):25-33. doi: 10.4062/biomolther.2019.188.
181. Lee YH, Cho Y, Lee BW, Park CY, Lee DH, Cha BS, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in diabetes. part I: epidemiology and diagnosis. *Diabetes Metab J*. 2019 Feb;43(1):31-45. doi:

- 10.4093/dmj.2019.0011.
182. Lei J, Zhao L, Zhang Y, Wu Y, Liu Y. High glucose-induced podocyte injury involves activation of mammalian target of rapamycin (mTOR)-induced endoplasmic reticulum (ER) stress. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(6):2431-2443. doi: 10.1159/000488231.
183. 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
184. Li AA, Ahmed A, Kim D. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver*. 2020 Mar 15;14(2):168-178. doi: 10.5009/gnl19069.
185. Li H, Liu NN, Peng ZG. Effect of bicyclol on blood biomarkers of NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020 Dec 4;10(12):e039700. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039700.
186. Liljeback H, Quach M, Carlsson PO, Lau J. Fewer islets survive from a first transplant than a second transplant: evaluation of repeated intraportal islet transplantation in mice. *Cell Transplant*. 2019 Nov;28(11):1455-1460. doi: 10.1177/0963689719866685.
187. Lin MH, Miller JB, Kikkawa Y, Suleiman HY, Tryggvason K, Hodges BL, et al. Laminin-521 protein therapy for glomerular basement membrane and podocyte abnormalities in a model of pierson syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2018 May;29(5):1426-1436. doi: 10.1681/ASN.2017060690.
188. Lin Q, Ma Y, Chen Z, Hu J, Chen C, Fan Y, et al. Sestrin-2 regulates podocyte mitochondrial dysfunction and apoptosis under high-glucose conditions via AMPK. *Int J Mol Med*. 2020 May;45(5):1361-1372. doi: 10.3892/ijmm.2020.4508.
189. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc*. 2018 Aug;117(8):662-675. doi: 10.1016/j.jfma.2018.02.007.
190. Litovkina ZI, Susla OB. Cardiovascular features of chronic inflammation and endothelial dysfunction in patients with diabetic nephropathy on programmed hemodialysis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(10):144-157. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.013>
191. Liu N, Xu L, Shi Y, Zhuang S. Podocyte autophagy: a potential therapeutic target to

- prevent the progression of diabetic nephropathy. *J Diabetes Res.* 2017;2017:3560238. doi: 10.1155/2017/3560238.
192. Liu Z, Tan RJ, Liu Y. The many faces of matrix metalloproteinase-7 in kidney diseases. *Biomolecules.* 2020 Jun 25;10(6):960. doi: 10.3390/biom10060960.
193. Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, et al. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening. *Diabetes Care.* 2021 Feb;44(2):399-406. doi: 10.2337/dc20-1997.
194. Lotta LA, Gulati P, Day FR, Payne F, Ongen H, van de Bunt M, et al; EPIC-InterAct Consortium; Cambridge FPLD1 Consortium. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet.* 2017 Jan;49(1):17-26. doi: 10.1038/ng.3714.
195. Luque Y, Lenoir O, Bonnin P, Hardy L, Chipont A, Placier S, et al. Endothelial *Epas1* deficiency is sufficient to promote parietal epithelial cell activation and FSGS in experimental hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Dec;28(12):3563-3578. doi: 10.1681/ASN.2016090960.
196. Ma R, Xu Y, Zhou H, Zhang D, Yao D, Song L, et al. Participation of the AngII/TRPC6/NFAT axis in the pathogenesis of podocyte injury in rats with type 2 diabetes. *Mol Med Rep.* 2019 Mar;19(3):2421-2430. doi: 10.3892/mmr.2019.9871.
197. Maezawa Y, Takemoto M, Yokote K. Cell biology of diabetic nephropathy: Roles of endothelial cells, tubulointerstitial cells and podocytes. *J Diabetes Investig.* 2015 Jan;6(1):3-15. doi: 10.1111/jdi.12255.
198. Makri E, Goulas A, Polyzos SA. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and emerging treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Arch Med Res.* 2021 Jan;52(1):25-37. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.11.010
199. Mansour A, Motamed S, Hekmatdoost A, Karimi S, Mohajeri-Tehrani MR, Abdollahi M, et al. Factors related to hypermetabolism in individuals with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2023 Mar 4;13(1):3669. doi: 10.1038/s41598-023-30945-w.
200. Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and

- meta-analysis. *Metabolism*. 2018 Feb;79:64-76. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.003. Epub 2017 Nov 11.
201. Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr; 17(4): 562. doi: 10.3390/ijms17040562.
202. Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L, Mikiciuk-Olasik E, Sikora J. Sulfenamide and sulfonamide derivatives of metformin can exert anticoagulant and profibrinolytic properties. *Chem Biol Interact*. 2018 Mar 25;284:126-136. doi: 10.1016/j.cbi.2018.02.012.
203. Marshall CB. Rethinking glomerular basement membrane thickening in diabetic nephropathy: adaptive or pathogenic? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Nov 1; 311(5): F831-F843. doi: 10.1152/ajprenal.00313.2016.
204. Massolini BD, Contieri SSG, Lazarini GS, Bellacosa PA, Dobre M, Petroianu G, et al. Therapeutic renin inhibition in diabetic nephropathy - a review of the physiological evidence. *Front Physiol*. 2020 Mar 12;11:190. doi: 10.3389/fphys.2020.00190.
205. 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
206. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol*. 2015 May;62(5):1148-55. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
207. Mehrbod P, Hudy D, Shyntum D, Markowski J, Los MJ, Ghavami S. Quercetin as a natural therapeutic candidate for the treatment of influenza virus. *Biomolecules*. 2020 Dec 24;11(1):10. doi: 10.3390/biom11010010.
208. Mende CW. Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape. *Adv Ther*. 2022 Jan;39(1):148-164. doi: 10.1007/s12325-021-01994-2.
209. Meza CA, La Favor JD, Kim DH, Hickner RC. Endothelial dysfunction: is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 2;20(15):3775. doi: 10.3390/ijms20153775.

210. Miaomiao W, Chunhua L, Xiaochen Z, Xiaoniao C, Hongli L, Zhuo Y. Autophagy is involved in regulating VEGF during high-glucose-induced podocyte injury. *Mol Biosyst*. 2016 Jun 21;12(7):2202-12. doi: 10.1039/c6mb00195e.
211. Michel M, Kalliga E, Labenz C, Straub BK, Wörns MA, Galle PR, Schattenberg JM. A young patient with type 2 diabetes associated non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol*. 2020 Jan;58(1):57-62. doi: 10.1055/a-1062-8788.
212. Milder TY, Stocker SL, Day RO, Greenfield JR. Potential safety issues with use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, particularly in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Drug safety*. 2020;43(12): 1211-1221. doi:10.1007/s40264-020-01010-6
213. Miltonprabu S, Tomczyk M, SkalickaWoźniak K, et al. Hepatoprotective effect of quercetin: From chemistry to medicine. *Food Chem Toxicol*. 2017; 108 (Pt B): 365-374.
214. Mima A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Adv Ther*. 2021 May;38(5):2201-2212. doi: 10.1007/s12325-021-01735-5.
215. Mundi MS, Velapati S, Patel J, Kellogg TA, Abu Dayyeh BK, Hurt RT. Evolution of NAFLD and its management. *Nutr Clin Pract*. 2020 Feb;35(1):72-84. doi: 10.1002/ncp.10449.
216. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):282-302.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.031.
217. Nagasu H, Satoh M, Kiyokage E, Kidokoro K, Toida K, Channon KM, et al. Activation of endothelial NAD(P)H oxidase accelerates early glomerular injury in diabetic mice. *Lab Invest*. 2016 Jan;96(1):25-36. doi: 10.1038/labinvest.2015.128.
218. Nah EH, Shin SK, Cho S, Park H, Kim S, Kwon E, et al. Chronic kidney disease in nonalcoholic fatty liver disease at primary healthcare centers in Korea. *PLoS One*. 2022 Dec 20;17(12):e0279367. doi: 10.1371/journal.pone.0279367. eCollection 2022.
219. Naqiong W, Liansheng W, Zhanying H et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. *Med Sci Monit*. 2017;23:5760–5766. doi: 10.12659/msm.904090
220. Naylor RW, Morais MRPT, Lennon R. Complexities of the glomerular basement membrane. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Feb;17(2):112-127. doi: 10.1038/s41581-020-0329-y.
221. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017 Feb

- 28;15(1):45. doi: 10.1186/s12916-017-0806-8.
222. Ninčević V, Omanović Kolarić T, Roguljić H, Kizivat T, Smolić M, Bilić Ćurčić I. Renal benefits of SGLT 2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: evidence supporting a paradigm shift in the medical management of type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 20;20(23):5831. doi: 10.3390/ijms20235831.
223. Nlandu-Khodo S, Dissard R, Hasler U, Schäfer M, Pircher H, Jansen-Durr P, et al. NADPH oxidase 4 deficiency increases tubular cell death during acute ischemic reperfusion injury. *Sci Rep.* 2016 Dec 7;6:38598. doi: 10.1038/srep38598.
224. 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
225. Packer M, Anker SD, Butler J. et al. Cardiac and Renal Outcomes With Empagliflozin in Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
226. Park HY, Seong SB, Min SY, Ha TS. CD2-associated protein/phosphoinositide 3-kinase signaling has a preventive role in angiotensin II-induced podocyte apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016 Oct;79:370-381. doi: 10.1016/j.biocel.2016.08.042.
227. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: an overview. *Hepatol Commun.* 2020 Jan 14;4(4):478-492. doi: 10.1002/hep4.1479.
228. Pechlivani N, Ajjan RA. Thrombosis and vascular inflammation in diabetes: mechanisms and potential therapeutic targets. *Front Cardiovasc Med.* 2018 Jan 19;5:1. doi: 10.3389/fcvm.2018.00001.
229. Perrar I, Buyken AE, Penczynski KJ, Remer T, Kuhnle GG, Herder C, et al. Relevance of fructose intake in adolescence for fatty liver indices in young adulthood. *Eur J Nutr.* 2021 Jan 19. doi: 10.1007/s00394-020-02463-2.
230. Perrar I, Gray N, Kuhnle GG, Remer T, Buyken AE, Alexy U. Sugar intake among German adolescents: trends from 1990 to 2016 based on biomarker excretion in 24-h urine samples. *Br J Nutr.* 2020 Feb 27:1-9. doi: 10.1017/S0007114520000665.
231. Perrar I, Schmitting S, Della Corte KW, Buyken AE, Alexy U. Age and time trends in sugar intake among children and adolescents: results from the DONALD study. *Eur J Nutr.* 2020 Apr;59(3):1043-1054. doi: 10.1007/s00394-019-01965-y.

232. Persson F, Rossing P, Hovind P, Stehouwer CD, Schalkwijk C, Tarnow L, et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 substudy. *Diabetes*. 2006 Dec;55(12):3550-5. doi: 10.2337/db06-0827.
233. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017 Dec 21;23(47):8263-8276. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
234. Picard F, Adjedj J, Varenne O. Diabetes Mellitus, a prothrombotic disease. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2017 Dec;66(6):385-392. doi: 10.1016/j.ancard.2017.10.011.
235. Pivtorak KV, Shevchuk NA, Pivtorak NA, Fedzhaga IV. Correction of adipocyte secretion disorders in patients with non-alcoholic fatty liver disease with overweight and obesity. *Wiadomości Lekarskie*. 2019;72(8):1477-80. doi: 10.36740/WLek201908111
236. Pivtorak VI, Sydorenko BV, Monastyrskyi VM, Pivtorak KV, Bulko MP. Efficacy of an experimental model of non-alcoholic fatty liver disease based on a high-fat diet with cholesterol. *Світ медицини та біології*. 2022;2:222-6. doi: 10.26724/2079-8334-2022-2-80-222-226
237. Polerà N, Badolato M, Perri F, Carullo G, Aiello F. Quercetin and its natural sources in wound healing management. *Curr Med Chem*. 2019;26(31):5825-5848. doi: 10.2174/0929867325666180713150626.
238. Porrassa D, Nistala E, Martínez-Flóreza S, Pisonero-Vaqueroa S, Olcozb JL, Joverb R, et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017;102:188-202.
239. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;100(6):2231-8. doi: 10.1210/jc.2015-1966.
240. Povsic M, Wong OY, Perry R, Bottomley J. A structured literature review of the epidemiology and disease burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Adv Ther*. 2019 Jul;36(7):1574-1594. doi: 10.1007/s12325-019-00960-3.
241. 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
242. Provenzano M, Pelle MC, Zaffina I, Tassone B, Pujia R, Ricchio M et al. Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors and Nephroprotection in Diabetic Patients: More Than a Challenge. *Front. Med., Sec. Nephrology*. 2021;8: 2021. doi: 10.3389/fmed.2021.654557
243. Prsyazhnyuk V, Voloshyn O, Prsyazhniuk I, Ilashchuk T, Sydorhuk L, Prsyazhnyuk P. Glutathione S-transferase T1 and M1 null genotype distribution among non-alcoholic fatty liver disease patients and its association with cytokine and adipokine profiles. *World Journal of Hepatology*. 2020;6(2):142-149. doi: 10.5114/ceh.2020.95678
244. Prsyazhnyuk VP, Senyuk BP, Glubochenko OV, Prsyazhnyuk PV, Bukach OP. The role of quercetin in the treatment of liver diseases: the review based on experimental and clinical investigations. *Буковинський медичний вісник*. 2022;26(3):97-12. doi: 10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.16
245. Puelles VG, van der Wolde JW, Wanner N, Scheppach MW, Cullen-McEwen LA, Bork T, et al. mTOR-mediated podocyte hypertrophy regulates glomerular integrity in mice and humans. *JCI Insight*. 2019 Sep 19;4(18):e99271. doi: 10.1172/jci.insight.99271.
246. Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, et al; Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *J Nephrol*. 2020 Feb;33(1):9-35. doi: 10.1007/s40620-019-00650-x.
247. Qi H, Casalena G, Shi S, Yu L, Ebefors K, Sun Y, et al. Glomerular endothelial mitochondrial dysfunction is essential and characteristic of diabetic kidney disease susceptibility. *Diabetes*. 2017 Mar;66(3):763-778. doi: 10.2337/db16-0695.
248. Qi C, Mao X, Zhang Z, Huijuan Wu H. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res*. 2017; 2017: 8637138. doi: 10.1155/2017/8637138

249. Raina R, Chauvin A, Chakraborty R, Nair N, Shah H, Krishnappa V, et al. The role of endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney Dis (Basel)*. 2020 Jan;6(1):22-34. doi: 10.1159/000504623.
250. Rein J, Bader M. Renin-angiotensin system in diabetes. *Protein Pept Lett*. 2017 Nov 17;24(9):833-840. doi: 10.2174/0929866524666170728144357.
251. Rhee EJ. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: an epidemiological perspective. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019 Sep;34(3):226-233. doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.226.
252. Rubenstein DA, Maria Z, Yin W. Glycated albumin modulates endothelial cell thrombogenic and inflammatory responses. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 May 1;5(3):703-13. doi: 10.1177/193229681100500325.
253. Sahebkar A. Effects of quercetin supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Mar 4;57(4):666-676. doi: 10.1080/10408398.2014.948609.
254. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3651. doi: 10.3390/ijms23073651
255. Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases. *Cell Metab*. 2018 Jan 9;27(1):22-41. doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.002.
256. Santilli F, Marchisio M, Lanuti P, Boccacorda A, Miscia S, Davì G. Microparticles as new markers of cardiovascular risk in diabetes and beyond. *Thromb Haemost*. 2016 Aug 1;116(2):220-34. doi: 10.1160/TH16-03-0176.
257. Sanyal AJ, Martin AL, Cadarette SM, Burns MD, Guranlioglu D, Kartman B, et al. A systematic literature review of the epidemiology and economic burden associated with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2016 April;64(Suppl 2):S475. doi: 10.1016/S0168-8278(16)00804-7.
258. Sato S, Mukai Y. Modulation of chronic inflammation by quercetin: The beneficial effects on obesity. *J Inflamm Res*. 2020 Aug 4;13:421-431. doi: 10.2147/JIR.S228361.
259. Saydah SH, Xie H, Imperatore G, Burrows NR, Pavkov ME. Trends in albuminuria and GFR among adolescents in the United States, 1988-2014. *Am J Kidney Dis*. 2018 Nov;72(5):644-652. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.04.021.

260. 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
261. Schenk LK, Möller-Kerutt A, Klosowski R, Wolters D, Schaffner-Reckinger E, Weide T, et al. Angiotensin II regulates phosphorylation of actin-associated proteins in human podocytes. *FASEB J*. 2017 Nov;31(11):5019-5035. doi: 10.1096/fj.201700142R.
262. Schnell O, Crocker JB, Weng J. Impact of HbA1c testing at point of care on diabetes management. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 May;11(3):611-617. doi: 10.1177/1932296816678263.
263. Schoukens P. The right to access health care: health care according to European social security law instruments. *Medical Law*. 2008;27(3):501-33.
264. Seo DH, Suh YJ, Cho Y, Ahn SH, Seo S, Hong S, et al. Advanced Liver Fibrosis Is Associated with Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab J*. 2022 Jul;46(4):630-639. doi: 10.4093/dmj.2021.0130. Epub 2022 Jan 26.
265. Shang W, Feng Y, Li J, Wang X, Xie H, Feng G. Effect of bicyclol tablets on drug induced liver injuries after kidney transplantation. *Open Med (Wars)*. 2017 May 4;12:62-69. doi: 10.1515/med-2017-0012.
266. Sharma K, Karl B, Mathew AV, Gangoiti JA, Wassel CL, Saito R, et al. Metabolomics reveals signature of mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov;24(11):1901-12. doi: 10.1681/ASN.2013020126.
267. Sharma K. Mitochondrial hormesis and diabetic complications. *Diabetes*. 2015 Mar;64(3):663-72. doi: 10.2337/db14-0874.
268. Shen H, Ming Y, Xu C, Xu Y, Zhao S, Zhang Q. Deregulation of long noncoding RNA (TUG1) contributes to excessive podocytes apoptosis by activating endoplasmic reticulum stress in the development of diabetic nephropathy. *J Cell Physiol*. 2019;234(9):15123-15133. doi: 10.1002/jcp.28153.

269. Shu S, Wang Y, Zheng M, Liu Z, Cai J, Tang C, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair. *Cells*. 2019 Feb 28;8(3):207. doi: 10.3390/cells8030207.
270. Snyder JM, Casey KM, Galecki A, Harrison DE, Jayarathne H, Kumar N. et al. Canagliflozin retards age-related lesions in heart, kidney, liver, and adrenal gland in genetically heterogenous male mice. *GeroScience*. 2023 Feb;45(1):385-397. doi: 10.1007/s11357-022-00641-0.
271. Sobczak AIS, Stewart AJ. Coagulatory defects in type-1 and type-2 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 16;20(24):6345. doi: 10.3390/ijms20246345.
272. Sokolovska J, Dekante A, Baumann L, Pahirko L, Valeinis J, Dislere K, et al. Nitric oxide metabolism is impaired by type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Biomed Rep*. 2020 May;12(5):251-258. doi: 10.3892/br.2020.1288.
273. Soltanieh S, Salavatizadeh M, Poustchi H, Yari Z, Mansour A, Khamseh ME, Malek M, Alaei-Shahmiri F, Hekmatdoost A. The association of dietary inflammatory index (DII) and central obesity with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in people with diabetes (T2DM). *Heliyon*. 2023 Feb 23;9(3):e13983. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13983.
274. Son HY, Lee MS, Chang E, Kim SY, Kang B, Ko H, et al. Formulation and characterization of quercetin-loaded oil in water nanoemulsion and evaluation of hypocholesterolemic activity in rats. *Nutrients*. 2019 Jan 22;11(2):244. doi: 10.3390/nu11020244.
275. Søndergaard E, Espinosa De Ycaza AE, Morgan-Bathke M, Jensen MD. How to measure adipose tissue insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Apr 1;102(4):1193-1199. doi: 10.1210/jc.2017-00047.
276. Suh JH, Miner JH. The glomerular basement membrane as a barrier to albumin. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Aug;9(8):470-7. doi: 10.1038/nrneph.2013.109.
277. Sumida Y, Yoneda M, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Hayashi H, et al, Japan Study Group Of Nafld Jsg-Nafld. Common drug pipelines for the treatment of diabetic nephropathy and hepatopathy: can we kill two birds with one stone? *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 13;21(14):4939. doi: 10.3390/ijms21144939.
278. Sun Y, Hong L, Huang Z, Wang L, Xiong Y, Zong S, et al. Fibrosis risk in nonalcoholic fatty liver disease is related to chronic kidney disease in older type 2 diabetes patients. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 2022 Aug 18;107(9):e3661-e3669. doi: 10.1210/clinem/dgac382.
279. Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Böttinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2006 Jan;55(1):225-33. doi: 10.2337/diabetes.55.01.06.db05-0894.
280. Tabrizi R, Tamtaji OR, Mirhosseini N, Lankarani KB, Akbari M, Heydari ST, et al. The effects of quercetin supplementation on lipid profiles and inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(11):1855-1868. doi: 10.1080/10408398.2019.1604491.
281. Tagawa A, Yasuda M, Kume S, Yamahara K, Nakazawa J, Chin-Kanasaki M, et al. Impaired podocyte autophagy exacerbates proteinuria in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2016 Mar;65(3):755-67. doi: 10.2337/db15-0473.
282. Tan BL, Norhaizan ME, Liew WP. Nutrients and oxidative stress: Friend or foe? *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jan 31;2018:9719584. doi: 10.1155/2018/9719584.
283. Tan RJ, Liu Y. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012 Jun 1;302(11):F1351-61. doi: 10.1152/ajprenal.00037.2012.
284. Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Apr;16(4):206-222. doi: 10.1038/s41581-019-0234-4.
285. Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017 May;13(5):297-310. doi: 10.1038/nrneph.2017.16.
286. Tesch GH. Diabetic nephropathy - is this an immune disorder? *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jul 31;131(16):2183-2199. doi: 10.1042/CS20160636.
287. Tsaryk I, Pashkovska N. The role of renal damage markers in the diagnosis of early stages of kidney injury in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Journal of Medicine and Life*. 2022;15(6):792-6. doi: 10.25122/jml-2022-0062
288. Tsaryk IO, Pashkovska NV. Peculiarities of the course of diabetic kidney disease in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2021;17(2):116-20. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230565
289. Tuttle KR. Back to the future: glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney. *Diabetes*.

- 2017 Jan;66(1):14-16. doi: 10.2337/dbi16-0056.
290. Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jun;71(6):884-895. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026.
291. Vakalyuk I, Virstyuk N. Роль біологічних маркерів стеатозу та прозапальної ланки в прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. *Терапевтика*, 2021; 2(1), 27-32. doi: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.27.II.
292. van den Hoven MJ, Wijnhoven TJ, Li JP, Zcharia E, Dijkman HB, Wismans RG, et al. Reduction of anionic sites in the glomerular basement membrane by heparanase does not lead to proteinuria. *Kidney Int.* 2008 Feb;73(3):278-87. doi: 10.1038/sj.ki.5002706.
293. van Zuydam NR, Ahlqvist E, Sandholm N, Deshmukh H, Rayner NW, Abdalla M, et al; Finnish Diabetic Nephropathy Study (FinnDiane); Hong Kong Diabetes Registry Theme-based Research Scheme Project Group; Warren 3 and Genetics of Kidneys in Diabetes (GoKinD) Study Group; GENIE (GENetics of Nephropathy an International Effort) Consortium; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group; SURrogate markers for Micro- and Macrovascular hard endpoints for Innovative diabetes Tools (SUMMIT) Consortium. A genome-wide association study of diabetic kidney disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2018 Jul;67(7):1414-1427. doi: 10.2337/db17-0914.
294. Verkleij CJ, Bruijn RE, Meesters EW, Gerdes VE, Meijers JC, Marx PF. The hemostatic system in patients with type 2 diabetes with and without cardiovascular disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011 Nov-Dec;17(6):E57-63. doi: 10.1177/1076029610384112.
295. Vicente-Vicente L, González-Calle D, Casanova AG, Hernández-Sánchez MT, Prieto M, Rama-Merchán JC, et al. Quercetin, a promising clinical candidate for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 8;20(19):4961. doi: 10.3390/ijms20194961.
296. Vieira Barbosa J, Lai M. Nonalcoholic fatty liver disease screening in type 2 diabetes mellitus patients in the primary care setting. *Hepatol Commun.* 2020 Oct 31;5(2):158-167. doi: 10.1002/hep4.1618.
297. Vodošek Hojs N, Bevc S, Ekart R, Hojs R. Oxidative stress markers in chronic kidney

- disease with emphasis on diabetic nephropathy. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Sep 27;9(10):925. doi: 10.3390/antiox9100925.
298. Vovkun T, Yanchuk P, Shtanova L, Veselskiy S, Filimonova N, Shalamay A, et al. Watersoluble quercetin modulates the choleresis and bile lipid ratio in rats. *Gen Physiol Biophys*. 2018; 37(1): 111-120.
299. Wang F, So KF, Xiao J, Wang H. Organ-organ communication: The liver's perspective. *Theranostics*. 2021 Jan 16;11(7):3317-3330. doi: 10.7150/thno.55795.
300. Wang J, Fu D, Senouthai S, You Y. Critical roles of PI3K/Akt/NF- κ B survival axis in angiotensin II-induced podocyte injury. *Mol Med Rep*. 2019 Dec;20(6):5134-5144. doi: 10.3892/mmr.2019.10733.
301. Wang XB, Zhu H, Song W, Su JH. Gremlin regulates podocyte apoptosis via transforming growth factor- β (TGF- β) pathway in diabetic nephropathy. *Med Sci Monit*. 2018 Jan 9;24:183-189. doi: 10.12659/msm.905758.
302. Wang Y, Lai R, Zong P, Xu Q, Shang J, Zhang X, et al. Bicyclol for the treatment of drug-induced liver injury: a propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database. *J Int Med Res*. 2021 Apr;49(4):3000605211005945. doi: 10.1177/03000605211005945.
303. Wang Y, Nie H, Zhao X. et al. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *BMC Cancer*. 2016;16:742. doi: 10.1186/s12885-016-2767-2.
304. Wattacheril J. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Mar;49(1):141-149. doi: 10.1016/j.gtc.2019.10.002.
305. Weiß J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Jun 27;111(26):447-52. doi: 10.3238/arztebl.2014.0447.
306. Westein E, Hoefler T, Calkin AC. Thrombosis in diabetes: a shear flow effect? *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jun 15;131(12):1245-1260. doi: 10.1042/CS20160391.
307. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Scribani M, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Noninvasive fibrosis markers and chronic kidney disease among adults with nonalcoholic fatty liver in USA. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;30(4):404-410. doi: 10.1097/MEG.0000000000001045.

308. Williams N. The CAGE questionnaire. *Occup Med (Lond)*. 2014;64(6):473-4. doi: 10.1093/occmed/kqu058
309. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*. 2019 Mar 21;24(6):1123. doi: 10.3390/molecules24061123.
310. Xu MD, Wu XZ, Zhou Y, Xue Y, Zhang KQ. Proteomic characteristics of circulating microparticles in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes. *Am J Transl Res*. 2016 Jan 15;8(1):209-20.
311. Xu Y, Han J, Dong J, Fan X, Cai Y, Li J, et al. Metabolomics characterizes the effects and mechanisms of quercetin in nonalcoholic fatty liver disease development. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 11;20(5):1220. doi: 10.3390/ijms20051220.
312. Xu Y, Wen XG, Wang ZY et al. Therapeutic effect of weight loss combining bicyclol on primary nonalcoholic fatty liver diseases. *Journal of Zhengzhou University (Medical)*. 2005;40(5):905-7.
313. Yamanaka Y, Sawai Y, Nomura S. Platelet-derived microparticles are an important biomarker in patients with cancer-associated thrombosis. *Int J Gen Med*. 2019 Dec 31;12:491-497. doi: 10.2147/IJGM.S236166.
314. Yang D, Wang T, Long M, Li P. Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Dec 30;2020:8825387. doi: 10.1155/2020/8825387.
315. Yang H, Song Y, Liang Y, Li R. Quercetin treatment improves renal function and protects the kidney in a rat model of adenine-induced chronic kidney disease. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 4760-4766. doi: 10.12659/MSM.909259
316. Ying HZ, Liu YH, Yu B, Wang ZY, Zang JN, Yu CH. Dietary quercetin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis induced by a highfat diet in gerbils. *Food Chem Toxicol*. 2013; 52: 53-60.
317. Ying X, Rongjiong Z, Kahaer M, Chunhui J, Wulasihan M. Therapeutic efficacy of liraglutide versus metformin in modulating the gut microbiota for treating type 2 diabetes mellitus complicated with nonalcoholic fatty liver disease. *Front Microbiol*. 2023 Jan 26;14:1088187. doi: 10.3389/fmicb.2023.1088187.
318. You YH, Quach T, Saito R, Pham J, Sharma K. Metabolomics reveals a key role for

- fumarate in mediating the effects of NADPH oxidase 4 in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb;27(2):466-81. doi: 10.1681/ASN.2015030302.
319. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019 Jun;69(6):2672-2682. doi: 10.1002/hep.30251.
320. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
321. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Implications for liver transplantation. *Transplantation*. 2019 Jan;103(1):22-27. doi: 10.1097/TP.0000000000002484.
322. Zarà M, Guidetti GF, Camera M, Canobbio I, Amadio P, Torti M, et al. Biology and role of extracellular vesicles (EVs) in the pathogenesis of thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 11;20(11):2840. doi: 10.3390/ijms20112840.
323. Zhang J, Liu J, Qin X. Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2018 Jan;64(1):85-92. doi: 10.1590/1806-9282.64.01.85.
324. Zhang L, Wen Z, Han L, Zheng Y, Wei Y, Wang X, et al. Research progress on the pathological mechanisms of podocytes in diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2020 Jul 8;2020:7504798. doi: 10.1155/2020/7504798.
325. Zhang M, Xie Z, Gao W, Pu L, Wei J, Guo C. Quercetin regulates hepatic cholesterol metabolism by promoting cholesterol-to-bile acid conversion and cholesterol efflux in rats. *Nutr Res*. 2016; 36(3): 271-279.
326. Zhang X, McGeoch SC, Johnstone AM, Holtrop G, Sneddon AA, MacRury SM, et al. Platelet-derived microparticle count and surface molecule expression differ between subjects with and without type 2 diabetes, independently of obesity status. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 May;37(4):455-63. doi: 10.1007/s11239-013-1000-2.
327. Zhao P, Yan J, Pan B, Liu J, Fu S, Cheng J, Wang L, Jing G, Li Q. Association Between the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:1141-1151. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S356497>

328. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S356497> Zhao J, Chen H, Li Y. Histological changes in the liver in alcoholic liver disease during treatment Bicyclol and phosphatidylcholine. (Comparative Study). *Eur J Pharmacol*. 2008 May 31; 586(1–3): 322–31.
329. Zhao TM, Wang Y, Deng Y, Fan XF, Cao XC, Hou LJ, et al. Bicyclol attenuates acute liver injury by activating autophagy, anti-oxidative and anti-inflammatory capabilities in mice. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 463. doi: 10.3389/fphar.2020.00463
330. Zhelezniakova N, Rozhdestvenska A. IL-1 β and IL-10: diagnostic and prognostic potential of cytokines in the assessment of progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with hypertension. *EUREKA: Health Sciences*, 2021; (5): 17-26. doi: 10.21303/2504-5679.2021.001854
331. Zhou M, Konigsberg WH, Hao C, Pan Y, Sun J, Wang X. Bioactivity and mechanisms of flavonoids in decreasing insulin resistance. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2023 Dec;38(1):2199168. doi: 10.1080/14756366.2023.2199168.
332. Zhou Y, Orešič M, Leivonen M, Gopalacharyulu P, Hyysalo J, Arola J, et al. Noninvasive detection of nonalcoholic steatohepatitis using clinical markers and circulating levels of lipids and metabolites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;14(10):1463-1472.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.046.
333. Zhu K, Kakehi T, Matsumoto M, Iwata K, Ibi M, Ohshima Y, et al. NADPH oxidase NOX1 is involved in activation of protein kinase C and premature senescence in early stage diabetic kidney. *Free Radic Biol Med*. 2015 Jun;83:21-30. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.009.
334. Zhuang M, Qiu H, Li P, Hu L, Wang Y, Rao L. Islet protection and amelioration of type 2 diabetes mellitus by treatment with quercetin from the flowers of *Edgeworthia gardneri*. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Apr 23;12:955-966. doi: 10.2147/DDDT.S153898.
335. Zilov AV, Abdelaziz SI, AlShammary A, Al Zahrani A, Amir A, Assaad Khalil SH, et al. Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Oct;35(7):e3173. doi: 10.1002/dmrr.3173.
336. Zub L, Shkarutyak A, Buzdugan I, Vivsyannik V. Malabsorption syndrome aggravates calcium homeostasis impairment in chronic kidney disease patients. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2022;2:33-7. doi: 10.31450/ukrjnd.2(74).2022.05

337. Zuo G, Xuan L, Xin Z, Xu Y, Lu J, Chen Y, et al. New nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis progression associate with the risk of incident chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Sep 27;106(10):e3957-e3968. doi: 10.1210/clinem/dgab425.

ДОДАТКИ
ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Khukhlina OS, Kotsiubiichuk ZYa. Peculiarities of insulin resistance syndrome in non-alcoholic steatohepatitis on the background of type 2 diabetes mellitus depending on the stage of diabetic kidney disease. Буковинський медичний вісник. 2020;24(3):134-42 doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.84>
2. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ. Вплив кверцетину на клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на тлі комплексного лікування хворих на цукровий діабет типу 2. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(8):32-39. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222883>
3. Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Антонів АА. Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції ендотелію кверцетином у комплексному лікуванні неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет типу 2. Український терапевтичний журнал 2021;2:27-34 doi: <https://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-27>
4. Khukhlina OS, Kotsyubiychuk ZYa, Antoniv AA, Mandryk OYe, Voyevodka OS. Intensity of oxidative stress in the comorbid course of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patient with type 2 diabetes mellitus. Світ медицини та біології. 2021;3(77):175-178 doi: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-3-77-175-178>
5. Хухліна О.С., Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А. Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу Український терапевтичний журнал 2021;3:35-40 doi: <https://doi.org/10.30978/UTJ2021-3-35>
6. Khukhlina OS, Kotsyubiychuk ZYa, Antoniv AA. Intensity of oxidative stress as a universal mechanism of tissue damage in nonalcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Quercetin correction effectiveness. Східноукраїнський медичний журнал., 2021;9(4):423-431 doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):423-431](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):423-431)
7. Kotsiubiichuk Z.Ya., Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Roshchuk O.I., Mandryk O.Ye., Garvasiuk O.V. The effect of bicyclol on the state of connective tissue components of the

liver extracellular matrix in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Східноукраїнський медичний журнал, 2021;9(4):432-440 doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021:9\(4\):432-440](https://doi.org/10.21272/eumj.2021:9(4):432-440)

8. Khukhlina O.S., Kotsiubiichuk Z.Ya. Efficacy of bicyclol application in treatment of non-alcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. Клінічна та експериментальна патологія, 2022;1(79):76-81 doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.1.79.2022.14>

9. Коцюбійчук ЗЯ. Особливості корекції маркерів цитолізу гепатоцитів та ступеню стеатозу гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок. Науковий вісник Ужгородського університету, 2022. Серія «Медицина», вип. 2(66):83-86 doi: <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.15>

10. Kotsiubiichuk Z.Ya., Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Mandryk O.Ye. Influence of non-alcoholic steatohepatitis on the renal functional status in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease. Міжнародний ендокринологічний журнал, 2023;19(2):25-30 doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1253>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Коцюбійчук ЗЯ. Assesment of metabolic prerequisites in patient with non-alcoholic steatohepatitis on the background of type 2 diabetes mellitus depending on the stage of diabetic kidney disease. В: Бойчук ТМ, Івашук 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

2. Коцюбійчук ЗЯ. Корекція ліпідного спектра крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 залежно від стадії діабетичної хвороби нирок. 100-річчя Самсон 15 квітня 2021р. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності в клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021 року) С.69-71.

3. Kotsiubiichuk ZYa. Correction of the clinical course of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease on the background of comprehensive treatment of the patients with

type 2 diabetes mellitus. Specific features of pesticide influence on water ecosystems // Trends in the development of modern scientific. Abstracts of XXXI International Scientific and Practical Conference. Vancouver, Canada. 2021. Pp. 232-233. doi: <https://doi.org/10.46299/ISG.2021.I.XXXIP.232-233>

4. Kotsiubiichuk ZYa. Rationale for correction of endothyle dysfunction with quercetin in complex treatment of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. The XXXII International Science Conference «Actual problems of modern science and practice», June 29 – July 02, 2021, Boston, USA doi: <https://doi.org/10.46299/ISG.2021.I.XXXIIP.156-157>

5. Kotsubiychuck ZYa. Changes in biochemical markers of liver damage in patients with non-alcoholic steatohepatitis, diabetic kidney disease concurrent with diabetes, effectiveness of medical correction. Матеріали 103-ої підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу БДМУ С.136 м. Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 року

6. Kotsiubiichuk Z.Ya. Intensity of oxidative stress in patients with nonalcoholic steatohepatitis and those diabetic kidney diseases on the background of diabetes mellitus type 2. The XXV International Scientific and Practical Conference «Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them», June 28 – July 01, 2022, Athens, Greece. P.261-262

7. Kotsiubiichuk Z.Ya. The effect of bicyclol on the state of the connective tissue components of the extracellular matrix of the liver in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic nephropathy. The XXVI International Scientific and Practical Conference «Problems of science and practice, tasks and ways to solve them», July 05 – 08, 2022, Helsinki, Finland. P.171-172

8. Kotsiubiichuk Z.Ya. Correction of endothelial dysfunction with quercetin in complex treatment of non-alcoholic steatohepatitis and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. The I International Scientific and Practical Conference «Current trends in the development of modern scientific thought», September 27 – 30, 2022, Haifa, Israel. P.211-212

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ. Особливості диференційованого лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та хронічну хворобу нирок: Монографія. Чернівці: БДМУ, 2020. 160 с.
2. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Мандрик ОЄ, Каньовська ЛВ. Патоморфологічні та мікроморфологічні особливості змін тканин печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки за коморбідності із хронічною хворобою нирок та гіпертонічною хворобою: Монографія. Чернівці: БДМУ, 2021. 165 с.
3. Коцюбійчук З.Я. Вплив кверцетину на патогенетичні ланки та клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на тлі комплексного лікування хворих на цукровий діабет типу 2. Гепатопротектори: Монографія. За ред. Радченко О.М., Хухліної О.С. Чернівці: БДМУ, 2021. 165-189.
4. Антонів АА, Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ. Патоморфологічні зміни тканини печінки у хворих із коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки, хронічної хвороби нирок (хронічний пієлонефрит) та ожиріння. Методичні рекомендації. Чернівці: БДМУ; 2023. 46 с.
5. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Гарвасюк ОВ, Мандрик ОЄ. Спосіб корекції дисфункції ендотелію у хворих на неалкогольний стеатогепатит. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ). Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 9) - Київ 2023. С.52-53. Реєстр. № 33/9/23
6. Хухліна ОС, Антонів АА, Коцюбійчук ЗЯ, Смандич В. С. Мандрик ОЄ. Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки в залежності від її форми. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ). Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 9) - Київ 2023. С.54-55. Реєстр. № 34/9/23
7. Антонів АА, Хухліна ОС, Коцюбійчук З.Я, Гарвасюк ОВ. Спосіб корекції та профілактики неалкогольного стеатогепатиту. Український центр наукової медичної

інформації та патентно-ліцензійної роботи (УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ). Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 9) - Київ 2023. С.59-60. Реєстр. № 37/9/23

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. 102-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" 8,10 лютого 2021 року Чернівці 2021 (*доповідь, публікація*)
2. Науково-практичної конференції з міжнародною участю 100-річчя Самсон 15 квітня 2021р. «Актуальні проблеми коморбідності в клініці внутрішньої медицини» (15-16 квітня 2021 року) (*доповідь, публікація*)
3. Specific features of pesticide influence on water ecosystems // Trends in the development of modern scientific. Abstracts of XXXI International Scientific and Practical Conference. Vancouver, Canada. 2021 (*доповідь, публікація*)
4. The XXXII International Science Conference «Actual problems of modern science and practice», June 29 – July 02, 2021, Boston, USA (*доповідь, публікація*)
5. 103-ої підсумкової науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу БДМУ м. Чернівці, 7, 9, 14 лютого 2022 року (*доповідь, публікація*)
6. The XXV International Scientific and Practical Conference «Innovative trends of science and practice, tasks and ways to solve them», June 28 – July 01, 2022, Athens, Greece (*доповідь, публікація*)
7. The XXVI International Scientific and Practical Conference «Problems of science and practice, tasks and ways to solve them», July 05 – 08, 2022, Helsinki, Finland (*доповідь, публікація*)
8. The I International Scientific and Practical Conference «Current trends in the development of modern scientific thought», September 27 – 30, 2022, Haifa, Israel (*доповідь, публікація*)

ДОДАТОК В-1

Ідентифікаційний

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України
від
24.03.95 № 79
код ДРЗОУ
по УКУД

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

“14 05 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: “ Спосіб корекції функціонально стану ендотелію за коморбідногог перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічної хвороби нирок ”.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, вул.Театральна, 2, 58000

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна

3. Джерело інформації:

Патент на корисну модель №126123 UA МПК (2006) А61 К 31/00. Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стеатогепатит та хронічну хворобу нирок / Хухліна О.С., Антонів А.А., Доманчук Т.І., Юрнюк С.В., Мандрик О.Є. - № u 201712459; дата подання 11.06.2018. (Власник: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»).

4. Назва лікувально закладу:

5. Термін впровадження: 2019-2020 р.р.

6. Загальна кількість спостережень: 30.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Відновлення кількісних показників тромбоцитарної ланки гемостазу	на 19,5 %	на 19,5 %
Зниження вмісту монооксиду нітрогену	на 15 %	на 15%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

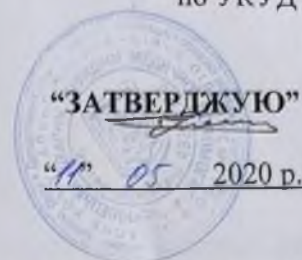
Члени комісії ,

“14 травня 2020 р.

ДОДАТОК В-2

Ідентифікаційний

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України
від
24.03.95 № 79
код ДРЗОУ
по УКУД

**Акт впровадження**

1. Назва пропозиції для впровадження: “Спосіб корекції інтенсивності фіброзування печінки за коморбідного перебігу неалкогольного стетогепатиту та діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет типу 2”.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, вул. Театральна, 2, 58000

3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Кошобійчук Зоряна Ярославівна

3. Джерело інформації:

Патент на корисну модель №126125 UA МПК (2006) А61 К 31/00. Спосіб корекції стану компонентів позаклітинного матриксу печінки і нирок та інтенсивності фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності з хронічною хворобою нирок / Хухліна О.С., Антонів А.А., Доманчук Т.І., Данилишин Т.М. - № у 201712462; дата подання 11.06.2018. (Власник: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»).

4. Назва лікувально закладу:

5. Термін впровадження: 2019-2020 р.р.

6. Загальна кількість спостережень: 40.

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени	на 38,7%	на 38,5 %
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 20,9 %	на 20,7%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

11 травня 2020р.

ДОДАТОК В-3

Ідентифікаційний

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України
від
24.03.95 № 79
код ДРЗОУ
по УКУД

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

"1" травня 2020 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** "Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету типу 2 та хронічної хвороби нирок"
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002
- прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна
- 3. Джерело інформації (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листка і т.д.):**
вихідні дані статті, № авт. посвідчення: Патент України № А61К 31/00, А61К 35/407 " Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2" / Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Опубл. 27.04.2017 Бюл. №11/2017. (Власник: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»).
- 4. Назва лікувально-профілактичного закладу:**
- 5. Термін впровадження:** 2019 – 2020 р.р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 50.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зменшення рівня глюкози в крові	на 18%	на 18 %
Зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени	на 35%	на 35 %
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 25 %	на 25%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

"1" травня 2020 р.

ДОДАТОК В-4

Ідентифікаційний

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України
від
24.03.95 № 79
код ДРЗОУ
по УКУД

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

“17” червня 2020 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** “Спосіб корекції неалкогольного стеатозу та стеатогепатиту із коморбідним цукровим діабетом типу 2”
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002
прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна
- 3. Джерело інформації** (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листка і т.д.): Патент на корисну модель №126070 UA МПК (2006) А61 К 31/00. Спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту / Хухліна О.С., Антонів А.А., Горбатюк І.Б., Шупер В.О. - № у 201710747; дата подання 11.06.2018. (Власник: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»).
- 4. Назва лікувально-профілактичного закладу:**
- 5. Термін впровадження:** 2019 - 2020 р.р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 30
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени	на 35%	на 35%
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 20,9 %	на 20,7%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

“17” червня 2020 р.

ДОДАТОК В-5

Ідентифікаційний

Типова
форма № Р-1
підприємство, організація
Мінстату України
від
24.03.95 № 79
код ДРЗОУ
по УКУД



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

"11" квітня 2020 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним неалкогольним стеатогепатитом»
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, вул. Театральна, 2, 58000
- 3. Прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Антонів Альона Андріївна, Кошобійчук Зоряна Ярославівна
- 3. Джерело інформації:** Патент на корисну модель №126122 UA МПК (2006) А61 К 31/00. Спосіб лікування інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідним неалкогольним стеатогепатитом / Хухліна О.С., Антонів А.А., Доманчук Т.І., Юрнюк С.В., Дудка Т.В. - № u 201712458; дата подання 11.06.2018. (Власник: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»)
- 4. Назва лікувально закладу:**
- 5. Термін впровадження:** 2019-2020 р.р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 35.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження рівня глікемії	у 1,4 рази	у 1,4 рази
Зменшення проявів диспепсичного синдрому	у 4,2 рази	у 4,2 рази

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку: немає

9. Відповідальний за впровадження:

Члени комісії

"11" квітня 2020 р.

ДОДАТОК В-6

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту із коморбідним метаболічним синдромом»
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002
- прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Кошобійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
- 3. Джерело інформації** (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листка і т.д.):

1. **вихідні дані статті, № авт. посвідчення:** Патент України № 89489МПК (2014.01) А61 К 31/00 " Спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту із коморбідним метаболічним синдромом " / Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є. Бюл. №8 від 25.04.2014

4. Назва лікувально-профілактичного закладу: КНЦ «Защитное терапевтическое лечебное учреждение»

5. Термін впровадження: 2020-2021

6. Загальна кількість спостережень: 25

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени	на 35%	на 35%
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 20,9 %	на 20,7%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:

Немає.

9. Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
д. м. н., професор

О.С.Хухліна

зав. відділення

Л.С.Синоверська

ДОДАТОК В-7

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор КНП «Заліщицька ЦМЛ»
Василь Оскоріп
січень 2021 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** “Спосіб лікування інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет типу 2 із супровідним неалкогольним стеатогепатитом”
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ВЛНЗ України «Буковинський державний медичний університет» Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002
- прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Кошобійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
- 3. Джерело інформації (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листка і т.д.):**
 - 1. вихідні дані статті, № авт. посвідчення:** Патент України на корисну модель № 126122 «Спосіб лікування інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет типу 2 із супровідним неалкогольним стеатогепатитом» / Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Опубл. 11.06.2018 Бюл. №11/2018.
- 4. Назва лікувально-профілактичного закладу:** КНП «Заліщицька центральна міська лікарня»
- 5. Термін впровадження:** 2020-2021
- 6. Загальна кількість спостережень:** 30.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зменшення рівня глюкози в крові	на 15%	на 15 %
Зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени	на 38,7%	на 38,5 %
Зниження ступеня стеатозу гепатоцитів	на 20,9 %	на 20,7%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:

Немає.

9. Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
д. м. н., професор

О.С.Хухліна

зав. відділення

Л.С.Синоверська

ДОДАТОК В-8

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП «Заліщицька ЦРЛ»
Василь Оскрпін
січень 2021 р.

Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2»
2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВЛНЗ України «Буковинський державний медичний університет» Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002
прізвище, ім'я, по-батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Кошобійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
3. Джерело інформації (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листка і т.д.):

1. **вихідні дані статті, № авт. посвідчення:** Патент України № А61К 31/00, А61К 35/407 "Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2" / Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Опубл. 27.04.2017 Бюл. №11/2017.

4. Назва лікувально-профілактичного закладу: КНП «Заліщицька центральна міська лікарня»

5. Термін впровадження: 2020-2021

6. Загальна кількість спостережень: 30.

7. Ефективність впровадження

казники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Відновлення кількісних показників тромбоцитарної ланки гемостазу	на 19,5 %	на 19,5 %
Зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени	на 38,7%	на 38,5 %
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 20,9 %	на 20,7%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:

Немає.

9. Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
д. м. н., професор

О.С.Хухліна

зав. відділення

Л.С.Синоверська

ДОДАТОК В-9

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
 по УКУД



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: *«Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2»*

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса: ВЛНЗ України «Буковинський державний медичний університет» Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002

прізвище, ім'я, по-батькові авторів: *Хухліна Оксана Святославівна, Кошубійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна*

3. Джерело інформації (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листка і т.д.):

1. **вихідні дані статті, № авт. посвідчення:** Патент України № А61К 31/00, А61К 35/407 “ Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2” / Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Опубл. 27.04.2017 Бюл. №11/2017.

4. Назва лікувально-профілактичного закладу: *ОСМП «Чернівська лікарня швидкої медичної допомоги»*

5. Термін впровадження: 2020-2021

6. Загальна кількість спостережень: 30.

7. Ефективність впровадження

казники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Відновлення кількісних показників тромбоцитарної ланки гемостазу	на 19,5 %	на 19,5 %
Зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени	на 38,7%	на 38,5 %
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 20,9 %	на 20,7%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:

Немає.

9. Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
д. м. н., професор

О.С.Хухліна

зав. відділення

Колдрешко Т.В.

ДОДАТОК В-10

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



Акт впровадження


- 1. Назва пропозиції для впровадження:** "Спосіб лікування інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет типу 2 із супровідним неалкогольним стеатогепатитом"
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ВЛНЗ України «Буковинський державний медичний університет» Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002
- прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Кошобійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
- 3. Джерело інформації** (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листка і т.д.):
1. **вихідні дані статті, № авт. посвідчення:** Патент України на корисну модель № 126122 «Спосіб лікування інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет типу 2 із супровідним неалкогольним стеатогепатитом» / Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Опубл. 11.06.2018 Бюл. №11/2018.
- 4. Назва лікувально-профілактичного закладу:** ОКМП "Чернівецька лікарня спеціалізованої медичної допомоги"
- 5. Термін впровадження:** 2020-2021
- 6. Загальна кількість спостережень:** 30.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зменшення рівня глюкози в крові	на 15%	на 15 %
Зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени	на 38,7%	на 38,5 %
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 20,9 %	на 20,7%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:
Немає.

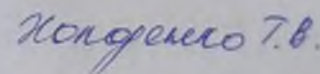
9. Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
д. м. н., професор

 О.С.Хухліна

зав. відділення



 Кондратенко Т.В.

ДОДАТОК В-11

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту із коморбідним метаболічним синдромом»
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ВЛНЗ України «Буковинський державний медичний університет» Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002
- прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** Хухліна Оксана Святославівна, Коцюбіїчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
- 3. Джерело інформації** (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листка і т.д.):

1. **вихідні дані статті, № авт. посвідчення:** Патент України № 89489МПК (2014.01) А61 К 31/00 " Спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту із коморбідним метаболічним синдромом " / Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є. Бюл. №8 від 25.04.2014

4. Назва лікувально-профілактичного закладу: *ОСМП "Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги"*

5. Термін впровадження: 2020-2021

6. Загальна кількість спостережень: 25

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени	на 35%	на 35%
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 20,9 %	на 20,7%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:
Немає.

9. Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
д. м. н., професор

[Signature]
О.С.Хухліна

зав. відділення

[Signature]
Мандрик Т.В.

ДОДАТОК В-12

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** *«Спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту із коморбідним метаболічним синдромом»*
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002
прізвище, ім'я, по-батькові авторів: *Хухліна Оксана Святославівна, Кошобійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна*
- 3. Джерело інформації** (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листка і т.д.):

1. **вихідні дані статті, № авт. посвідчення:** Патент України № 89489МПК (2014.01) А61 К 31/00 " Спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту із коморбідним метаболічним синдромом " / Хухліна О.С., Антонів А.А.,Мандрик О.Є. Бюл. №8 від 25.04.2014

4. Назва лікувально-профілактичного закладу:

КНП «Герцаївська міська лікарня»

5. Термін впровадження: 2020-2021

6. Загальна кількість спостережень: 25

7. Ефективність впровадження

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени	на 35%	на 35%
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 20,9 %	на 20,7%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:

Немає.

9. Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
д. м. н., професор

зав. відділення

О.С.Хухліна

ДОДАТОК В-13

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** *«Спосіб лікування інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет типу 2 із супровідним неалкогольним стеатогепатитом»*
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002
прізвище, ім'я, по-батькові авторів: *Хухліна Оксана Святославівна, Кошубійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна*
- 3. Джерело інформації** (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листка і т.д.):
1. **вихідні дані статті, № авт. посвідчення:** Патент України на корисну модель № 126122 «Спосіб лікування інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет типу 2 із супровідним неалкогольним стеатогепатитом» / Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Опубл. 11.06.2018 Бюл. №11/2018.
- 4. Назва лікувально-профілактичного закладу:**
КНП «Герцаївська міська лікарня»
- 5. Термін впровадження:** 2020-2021
- 6. Загальна кількість спостережень:** 30.
- 7. Ефективність впровадження**

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зменшення рівня глюкози в крові	на 15%	на 15 %
Зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени	на 38,7%	на 38,5 %
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 20,9 %	на 20,7%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:

Немає.

9. Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
д. м. н., професор

зав. відділення

О.С.Хухліна

ДОДАТОК В-14

підприємство, організація
Ідентифікаційний
код ДРЗОУ

Типова
форма № Р-1
Мінстату України
від 24.03.95 № 79
по УКУД



Акт впровадження

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** *«Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2»*
- 2. Заклад, що розробив, його поштова адреса:** *ВЛНЗ України «Буковинський державний медичний університет» Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002*
- прізвище, ім'я, по-батькові авторів:** *Хухліна Оксана Святославівна, Кошобійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна*
- 3. Джерело інформації** (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листка і т.д.):

1. **вихідні дані статті, № авт. посвідчення:** Патент України № А61К 31/00, А61К 35/407 "Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2" / Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є., Опубл. 27.04.2017 Бюл. №11/2017.

4. Назва лікувально-профілактичного закладу:

БНП «Герцаївська міська лікарня»

5. Термін впровадження: 2020-2021

6. Загальна кількість спостережень: 30.

7. Ефективність впровадження

_казники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Відновлення кількісних показників тромбоцитарної ланки гемостазу	на 19,5 %	на 19,5 %
Зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени	на 38,7%	на 38,5 %
Зниженню ступеня стеатозу гепатоцитів	на 20,9 %	на 20,7%

8. Зауваження та пропозиції організації, що впровадила розробку:

Немає.

9. Відповідальний за впровадження:

зав. кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
д. м. н., професор

О.С.Хухліна

зав. відділення

ДОДАТОК В-15

«ЗАТВЕРДЖУЮ»


 Професор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 проф. В.В. М'ясоєдов
 «2» грудня 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Спосіб корекції кверцетином інтенсивності оксидативного стресу в пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної хвороби нирок при цукровому діабеті типу 2»
1. Ким і коли запропонований: завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету професор Хухліна О.С., професор кафедри д.м.н. Антонів А.А., асистент Кошубійчук З.Я., асистент Мандрюк О.Є., доцент Воєвідка О.С. (2021 р.)
2. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.) Khukhlina O.S., Kotsyubivchuk Z.Ya., Antoniv A.A., Mandryk O.Ye., Vovevidka O.S. Intensity of oxidative stress in the comorbid course of non-alcoholic steatogepatitis and diabetic kidney disease in patient with type 2 diabetes mellitus / O.S. Khukhlina, Z.Ya. Kotsyubivchuk, A.A. Antoniv, O.Ye. Mandryk, O.S. Vovevidka. Світ медицини та біології. 2021. № 3 (77) P. 175-178.
3. Де і коли введено: Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, серпень 2021 р. – грудень 2021 р.
4. Результати застосування методу за період з 1 серпня 2021 по 1 грудня 2021 рр. Включення до лікувальної програми неалкогольного стеатогепатиту на тлі цукрового діабету типу 2 та діабетичної нефропатії кверцетину сприяло суттєвому зниженню інтенсивності оксидативного стресу, зниженню вмісту в крові маломовного альбеліду, кетодієнів та спряжених триєнів, альбелід- та кетондінітрофенілгідрозонів основного та нейтрального характеру (у межах 1,5-2,3 рази), підвищенню вмісту в крові відновленого глутатіону (у 1,4 рази), що сприяло усуненню або зниженню інтенсивності клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної нефропатії (p<0.05).
5. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на неалкогольний стетатогепатит з цукровим діабетом типу 2 та діабетичною нефропатією за допомогою кверцетину із зниженням показників інтенсивності оксидативного стресу у межах 1,4-2,3 рази.
6. 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 В-16

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

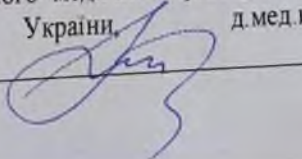


Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов

« 2 » _____ 2021 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) «Корекція клінічного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на тлі комплексного лікування хворих на цукровий діабет типу 2»
2. Ким і коли запропонований: завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету професор Хухліна О.С., професор кафедри д.м.н. Антонів А.А., асистент Коцюбійчук З.Я. (2020 р.)
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.) Хухліна О.С., Антонів А.А., Коцюбійчук З.Я. Вплив кверцетину на клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на тлі комплексного лікування хворих на цукровий діабет типу 2 / Хухліна О.С., Антонів А.А., Коцюбійчук З.Я. Міжнародний ендокринологічний журнал Том 16. №8. 2020. с 32-39
4. Де і коли введено: Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 3 та ендокринології травень 2021 р. – грудень 2021 р.
5. Результати застосування методу за період з 1 травня 2021 по 1 грудня 2021 рр. Включення до лікувальної програми неалкогольного стеатогепатиту на тлі цукрового діабету типу 2 та діабетичної нефропатії кверцетину сприяло суттєвому зниженню інтенсивності клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту та клінічних проявів діабетичної нефропатії (p<0.05).
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит з цукровим діабетом типу 2 та діабетичною нефропатією за допомогою кверцетину із зниженням інтенсивності клінічних та біохімічних синдромів НАСГ та діабетичної нефропатії у межах 1,4-2,3 рази.
7. 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 В-17

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор комунального
некомерційного підприємства Харківської
обласної ради
«Обласна клінічна лікарня»Ярош В. А.
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
« 3 » серпня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Спосіб корекції кверцетином інтенсивності оксидативного стресу у пацієнтів з
коморбідним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної хвороби нирок
при цукровому діабеті типу
2»(назва пропозиції для впровадження)¹

- Буковинський державний медичний університет,
58002, м. Чернівці, Театральна пл. 2
Хухліна Оксана Святославівна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона
Андріївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Khukhlina O.S., Kotsvubiychuk Z.Ya., Antoniv A.A., Mandryk
O.Ye., Vovevidka O.S. Intensity of oxidative stress in the comorbid course of non-alcoholic
steatogepatitis and diabetic kidney disease in patient with type 2 diabetes mellitus / O.S.
Khukhlina, Z.Ya. Kotsvubiychuk, A.A. Antoniv, O.Ye. Mandryk, O.S. Vovevidka Світ
медицини та біології. 2021. № 3 (77) P. 175-178.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2021 р. в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», кардіологічне
відділення
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження з 08.2021 р. по 11.2021 р.
- Загальна кількість спостережень 15
- Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність лікування пацієнтів з
коморбідністю неалкогольного стеатогепатиту та цукрового діабету типу 2 та
знижити розвиток апоптозу гепатоцитів

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 2-3 дні на 1-2	на 1-2 дні на 1-2

- Зуваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач гастроентерологічного відділення
КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», к. мед. н
« 3 » серпня 2021 р.
Шеховцова Ю. О.

ДОДАТОК В-18

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор комунального
некомерційного підприємства Харківської
обласної ради

«Обласна клінічна лікарня»

Ярош В. А.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 3 » грудня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

«Корекція клінічного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби
нирок на тлі комплексного лікування хворих на цукровий діабет типу
2»(назва пропозиції для впровадження)¹

1. Буковинський державний медичний університет,
58002, м. Чернівці, Театральна пл. 2
Хухліна Оксана Святославівна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона
Андріївна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
2. Джерело інформації: Хухліна О.С., Антонів А.А., Коцюбійчук З.Я. Вплив кверцетину
на клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок на
тлі комплексного лікування хворих на цукровий діабет типу 2 / Хухліна О.С., Антонів
А.А., Коцюбійчук З.Я. Міжнародний ендокринологічний журнал Том 16. №8. 2020.
с.32-39.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
3. Впроваджено за 2021 р. в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», кардіологічне
відділення
(назва лікувально-профілактичної установи)
4. Строки впровадження з 08.2021 р. по 11.2021 р.
5. Загальна кількість спостережень 17
6. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність корекції клінічних
симптомів у пацієнтів з коморбідністю неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної
хвороби нирок на тлі цукрового діабету типу 2

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

7. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач гастроентерологічного відділення
КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», к. мед. н.

« 3 » грудня 2021 р.

Шеховцова Ю.О.

ДОДАТОК В-19

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КП «Криворізька
міська клінічна лікарня №2» КМР

Олена КЛИМОВИЧ

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 8 » серпня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет типу 2»
- Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2
Прізвище, ім'я та по батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
- Джерело інформації (назва, рік видання):** Хухліна О.С., Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А. Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу Український терапевтичний журнал 2021;3:35-40
- Назва лікувально-профілактичного закладу:** КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2» КМР, кардіологічне відділення
- Термін впровадження:** 08. 2022 р. по 04.2023 р.
- Загальна кількість спостережень:** 45
- Ефективність впровадження:** дозволяє знизити інтенсивність оксидантного стресу у хворих на неалкогольний стеатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. **Зуваження та пропозиції закладу, що впровадила розробку:** немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач кардіологічним відділенням
КП Криворізька міська клінічна лікарня №2» КМР
« 8 » серпня 2023 р.

Анна СОЛОМКИНА

ДОДАТОК В-20

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КП «Криворізька

міська клінічна лікарня №2» КМР

Олена КЛИМОВИЧ

(кріпимо установи, в якій проведено впровадження)

№ 1 від 18.06.2023 р.

Ідентифікаційний код

07998397

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стеатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2»
- Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2
Прізвище, ім'я та по батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
- Джерело інформації (назва, рік видання):** Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Антонів АА. Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції ендотелію кверцетином у комплексному лікуванні неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет типу 2. Український терапевтичний журнал 2021;2:27-34
- Назва лікувально-профілактичного закладу:** КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2» КМР, кардіологічне відділення
- Термін впровадження:** 06. 2022 р. по 04.2023 р.
- Загальна кількість спостережень:** 50
- Ефективність впровадження:** дозволяє знизити інтенсивність ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стеатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - детальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. **Зуваження та пропозиції закладу, що впровадила розробку:** немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач кардіологічним відділенням
КП Криворізька міська клінічна лікарня №2» КМР
«1» травня 2023 р.

Анна СОЛОМКИНА

ДОДАТОК В-21

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КП «Криворізька
міська клінічна лікарня №2» КМР

Олена КЛИМОВИЧ

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 1 » травня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб знизити прогресування фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет типу 2»
- Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2
Прізвище, ім'я та по батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
- Джерело інформації (назва, рік видання):** Kotsiubiichuk Z.Ya., Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Roshchuk O.I., Mandryk O.Ye., Garvasiuk O.V. The effect of bicyclol on the state of connective tissue components of the liver extracellular matrix in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Східноукраїнський медичний журнал, 2021;9(4):432-440
- Назва лікувально-профілактичного закладу:** КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2» КМР, кардіологічне відділення
- Термін впровадження:** 08. 2022 р. по 04.2023 р.
- Загальна кількість спостережень:** 40
- Ефективність впровадження:** дозволяє усунути синдром цитолізу гепатоцитів, та значно знизити вираженість фіброзу у хворих на неалкогольний стеатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 5-6 днів	на 5-6 днів
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

- Зауваження та пропозиції закладу, що впровадила розробку:** немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач кардіологічним відділенням
КП «Криворізька міська клінічна лікарня №2» КМР
« 1 » травня 2023 р.

Анна СОЛОМКІНА

ДОДАТОК В-22

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного

медичного університету,

д.мед.н., професор

Олександр ГУДАР'ЯН



4 вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб знизити прогресування фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет типу 2»
2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, МОЗ України, Коцюбійчук З.Я., Хухліна О.С., Антонів А.А.
3. **Джерело інформації:**
 - Kotsiubiichuk Z.Ya., Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Roshchuk O.I., Mandryk O.Ye., Garvasiuk O.V. The effect of bicyclol on the state of connective tissue components of the liver extracellular matrix in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Східноукраїнський медичний журнал, 2021;9(4):432-4404.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО
5. **Терміни впровадження:** вересень 2022 р. – квітень 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

Завідувач кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО

Дніпровського державного медичного університету

д.мед.н., професор

Валерій ПОТАБАШНИЙ

ДОДАТОК В-23

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «ВОІЛ ім. М. І. Пирогова ВОР»

В.В. Паненко

«11» травня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб знизити погресування фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет типу 2»
- Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2
Прізвище, ім'я та по батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
- Джерело інформації (назва, рік видання):** Kotsiubiichuk Z.Ya., Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Roshchuk O.I., Mandryk O.Ye., Garvasiuk O.V. The effect of bicyclol on the state of connective tissue components of the liver extracellular matrix in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Східноукраїнський медичний журнал, 2021;9(4):432-440
- Назва лікувально-профілактичного закладу:** КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім.М.І.Пирогова ВОР», спеціалізований клінічний центр гастроентерології та дієтології
- Термін впровадження:** 08.2022 р. по 11.2022 р.
- Загальна кількість спостережень:** 40
- Ефективність впровадження:** дозволяє усунути синдром цитолізу гепатоцитів, та значно знизити вираженість фіброзу у хворих на неалкогольний стеатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 5-6 днів	на 5-6 днів
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. **Зауваження та пропозиції закладу, що впровадила розробку:** немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач спеціалізованого клінічного центру
гастроентерології та дієтології
КНП ВОР «Вінницької обласної клінічної лікарні
ім.М.І.Пирогова»
«11» травня 2023 р.

Наталія КІЗЛОВА

ДОДАТОК В-24

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «ВОК І ім. М. І. Пирогова ВОР»

В.В. Паненко

« 11 » травня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стеатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2»
- Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2
Прізвище, ім'я та по батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
- Джерело інформації (назва, рік видання):** Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Антонів АА. Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції ендотелію кверцетином у комплексному лікуванні неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет типу 2. Український терапевтичний журнал 2021;2:27-34
- Назва лікувально-профілактичного закладу:** КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім.М.І.Пирогова ВОР», спеціалізований клінічний центр гастроентерології та дієтології
- Термін впровадження:** 06. 2022 р. по 09.2022 р.
- Загальна кількість спостережень:** 50
- Ефективність впровадження:** дозволяє знизити інтенсивність ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стеатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. **Зауваження та пропозиції закладу, що впровадила розробку:** немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач спеціалізованого клінічного центру
гастроентерології та дієтології
КНП ВОР «Вінницької обласної клінічної лікарні
ім.М.І.Пирогова»
« 11 » травня 2023 р.

Наталія КІЗЛОВА

ДОДАТОК В-25

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «ВОКЛ ім. М. І. Пирогова ВОР»

В.В. Паненко

«11» *листопада* 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет типу 2»
- Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2
Прізвище, ім'я та по батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
- Джерело інформації (назва, рік видання):** Хухліна О.С., Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А. Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу Український терапевтичний журнал 2021;3:35-40
- Назва лікувально-профілактичного закладу:** КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім.М.І.Пирогова ВОР», спеціалізований клінічний центр гастроентерології та дієтології
- Термін впровадження:** 08. 2022 р. по 11.2022 р.
- Загальна кількість спостережень:** 45
- Ефективність впровадження:** дозволяє знизити інтенсивність оксидантного стресу у хворих на неалкогольний стеатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. **Зуваження та пропозиції закладу, що впровадила розробку:** немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач спеціалізованого клінічного центру
гастроентерології та дієтології
КНП ВОР «Вінницької обласної клінічної лікарні
ім.М.І.Пирогова»
«11» *листопада* 2023 р.


Наталія КІЗЛОВА

ДОДАТОК В-26

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор ЗВО з наукової роботи
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І.Пирогова,
проф. О.В. Власенко

« 11 » Травня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет типу 2»
2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, МОЗ України, Коцюбійчук З.Я., Хухліна О.С., Антонів А.А.
3. **Джерело інформації:**
 - Хухліна О.С., Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А. Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу Український терапевтичний журнал 2021;3:35-40
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології.
5. **Терміни впровадження:** серпень 2022 р. – листопад 2022 р.
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).
5. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
6. **Затверджено на засіданні кафедри** 4.05. 2023(протокол №12)

Відповідальний за впровадження:

Професор ЗВО кафедри клінічної фармації та
клінічної фармакології,
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І.Пирогова
д.мед.н., професор

К.В.Півторак

ДОДАТОК В-27

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного
університету
професор
«А» *Валентина ДВОРНИК*
2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стетатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2»
 2. **Установа-розробник:** Буковинський державний медичний університет, МОЗ України, Коцюбійчук З.Я., Хухліна О.С., Антонів А.А.
 3. **Джерело інформації:**
 - Хухліна О.С., Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А. Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції ендотелію кверцетином у комплексному лікуванні неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет типу 2. Український терапевтичний журнал 2021;2:27-34
 4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Полтавський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 2
 5. **Терміни впровадження:** вересень 2022 р. – травень 2022 р.
 6. **Форма впровадження:** На лекціях і практичних заняттях з студентами 5 і 5 курсів медичного факультету висвітлено доцільність і можливості корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стетатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2.
- Результати впровадження** обговорені і затверджені на методичному засіданні кафедри внутрішньої медицини №2 (Протокол №18 від 15 травня 2023 року).

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 2
Полтавського державного медичного університету,
д.мед.н., професор

Іван КАТЕРЕНЧУК

ДОДАТОК В-28



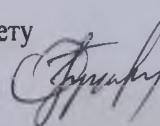
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стеатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2»
- Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2
Прізвище, ім'я та по батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
- Джерело інформації (назва, рік видання):** Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Антонів АА. Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції ендотелію кверцетином у комплексному лікуванні неалкогольного стеатогепатиту та діабетичної хвороби нирок у хворих на цукровий діабет типу 2. Український терапевтичний журнал 2021;2:27-34
- Назва лікувально-профілактичного закладу:** 5-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», терапевтичне відділення
- Термін впровадження:** 06. 2022 р. по 09.2022 р.
- Загальна кількість спостережень:** 50
- Ефективність впровадження:** дозволяє знизити інтенсивність ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стеатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. **Зауваження та пропозиції закладу, що впровадила розробку:** немає

Доцент кафедри внутрішньої медицини №2
 Полтавського державного медичного університету

 Ольга ГУЦАЛЕНКО

ДОДАТОК В-29



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет типу 2»
- Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2
Прізвище, ім'я та по батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
- Джерело інформації (назва, рік видання):** Хухліна О.С., Коцюбійчук З.Я., Антонів А.А. Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу Український терапевтичний журнал 2021;3:35-40
- Назва лікувально-профілактичного закладу:** 5-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», терапевтичне відділення
- Термін впровадження:** 08. 2022 р. по 04.2023 р.
- Загальна кількість спостережень:** 45
- Ефективність впровадження:** дозволяє знизити інтенсивність оксидантного стресу у хворих на неалкогольний стеатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 2-3 дні	на 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

- Зауваження та пропозиції закладу, що впровадила розробку:** немає

Відповідальний за впровадження:
 Доцент кафедри внутрішньої медицини №2
 Полтавського державного медичного університету

Ольга ГУЦАЛЕНКО

ДОДАТОК В-30



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб знизити погресування фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет типу 2»
- Заклад, що розробив, його поштова адреса:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2
Прізвище, ім'я та по батькові авторів: Хухліна Оксана Святославівна, Коцюбійчук Зоряна Ярославівна, Антонів Альона Андріївна
- Джерело інформації (назва, рік видання):** Kotsiubiichuk Z.Ya., Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Roshchuk O.I., Mandryk O.Ye., Garvasiuk O.V. The effect of bicyclol on the state of connective tissue components of the liver extracellular matrix in the complex therapy of non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. Східноукраїнський медичний журнал, 2021;9(4):432-440
- Назва лікувально-профілактичного закладу:** 5-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», терапевтичне відділення
- Термін впровадження:** 08. 2022 р. по 11.2022 р.
- Загальна кількість спостережень:** 40
- Ефективність впровадження:** дозволяє усунути синдром цитолізу гепатоцитів, та значно знизити вираженість фіброзу у хворих на неалкогольний стеатогепатит, діабетичну хворобу нирок на тлі цукрового діабету типу 2

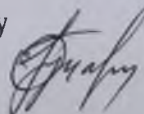
Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	на 5-6 днів	на 5-6 днів
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 1-2	на 1-2

8. **Зуваження та пропозиції закладу, що впровадила розробку:** немає

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри внутрішньої медицини №2

Полтавського державного медичного університету

 Ольга ГУЦАЛЕНКО