

Буковинський державний медичний університет

Хухліна О.С., Антофійчук Т.М., Антофійчук М.П.

**Клініко-патогенетичні особливості синдрому перевантаження залізом при
стеатогепатитах різної етіології, особливості лікування.**

Монографія

(За редакцією Хухліної О.С.)

Чернівці, 2025

УДК: 616.36-003.826-06:616.155.194]-07-08-092

А 72

Хухліна О.С., Антофійчук Т.М., Антофійчук М.П. Клініко-патогенетичні особливості синдрому перевантаження залізом при стеатогепатитах різної етіології, особливості лікування: Монографія. За ред. Хухліної О.С. Чернівці, 2025. 120 с.

У монографії викладено теоретичне узагальнення наукових даних та результатів власних досліджень щодо поширеності, структури захворюваності та клінічних особливостей перебігу синдрому перевантаження залізом при алкогольному та неалкогольному стеатогепатитах, стеатогепатиті змішаної етіології, розглянуті патогенетичні особливості їх розвитку та прогресування на коморбідних патологіях. Монографія скерована для терапевтів, сімейних лікарів, гастроентерологів, а також для студентів 4-6 курсів вищих медичних закладів освіти, лікарів-інтернів, ординаторів та аспірантів.

Автори:

доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету **Хухліна О.С.** - узагальнила теоретичні основи та практичний досвід спостереження за перебігом анемічних станів у клініці гепатології.

доцент закладу вищої освіти БДМУ кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, кандидат медичних наук **Антофійчук М.П.** та асистент цієї ж кафедри **Антофійчук Т.М.** узагальнили результати власних клінічних досліджень (матеріали дисертаційних робіт) щодо клінічного перебігу анемічних станів у пацієнтів із захворюваннями печінки, виклали власний досвід щодо ведення діагностичного пошуку причин та патогенетичної спрямованості анемічних станів у клінічній практиці гепатології, гастроентерології, гематології, внутрішньої медицини, розробили практичні рекомендації щодо оптимізації діагностичного алгоритму.

Рекомендовано до друку Вченою радою БДМУ (протокол № 8 від 24 квітня 2025 року).

Рецензенти:

Бабінець Л.С. – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри терапії та сімейної медицини медичного факультету Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського, МОЗ України

Катеренчук І.П. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Полтавського державного медичного університету, МОЗ України

ISBN 978-617-519-195-8

Хухліна О.С., Антофійчук Т.М., Антофійчук М.П., 2025

ЗМІСТ

Передмова	5
Перелік умовних скорочень	9
Клінічна характеристика обстежених хворих	11
Методи дослідження	17
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО СТАН СИСТЕМИ ЕРИТРОПОЕЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД ЕТІОЛОГІЇ СТЕАТОГЕПАТИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	23
1.1. MASLD: сучасна класифікація, діагностика та терапевтичні підходи	23
1.2. Етіологічні, епідеміологічні, соціальні аспекти коморбідного перебігу стеатогепатиту різної етіології з синдромом перенавантаження залізом: сучасний стан проблеми	29
1.3. Особливості клініки, діагностики, патоморфологічних змін печінки та показників червоної крові у пацієнтів з стеатогепатитом різної етіології та синдромом перевантаження залізом	33
1.4. Спільні ланки патогенезу стеатогепатитів різної етіології та синдромом перевантаження залізом	34
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ПРОГРЕСУВАННЯ СТЕАТОГЕПАТИТУ АЛКОГОЛЬНОГО, ЗМІШАНОГО ТА НЕАЛКОГОЛЬНОГО ГЕНЕЗУ ЗА СИНТРОПІЇ ІЗ СИНДРОМОМ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ	40
2.1. Клінічні особливості перебігу стеатогепатиту залежно від етіології та наявності синдрому перевантаження залізом	40
2.2. Особливості гомеостазу заліза у хворих на стеатогепатит алкогольної, змішаної та метаболічної (неалкогольної) етіології та його взаємозв'язок з інтенсивністю оксидативного стресу, ендотоксикозу та апоптозу гепатоцитів.	51
2.3. Інтенсивність фіброзування паренхіми печінки у хворих на алкогольний, неалкогольний стеатогепатит та стеатогепатит змішаної етіології залежно від наявності синдрому перевантаження залізом	58
РОЗДІЛ 3. ГІСТОПАТОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ТА КІСТКОВОГО МОЗКУ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ	

ТА АЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТАХ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СИНДРОМУ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ	71
РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ ТА АЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ІЗ СИНДРОМОМ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ	82
4.1. Обґрунтування доцільності застосування дискретного плазмаферезу у комплексній терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит із синдромом перевантаження залізом	82
4.2. Ефективність застосування дискретного плазмаферезу у комплексній терапії хворих на стеатогепатит алкогольної та змішаної етіології із синдромом перевантаження залізом	88
Аналіз та узагальнення даних	96
Практичні рекомендації	105
Підсумок	106
Список використаної літератури	109

ПЕРЕДМОВА

Метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (MASLD) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань печінки у світі, з глобальною поширеністю 25–30% серед дорослого населення. Її зростання тісно пов'язане з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу та метаболічним синдромом.

У 2023 році міжнародна група експертів (AASLD, EASL та ін.) запропонувала нову номенклатуру, замінивши термін NAFLD на MASLD. Це рішення підкреслює ключову роль метаболічних порушень у патогенезі та усуває стигматизуючий префікс «неалкогольна».

MASLD охоплює спектр патологій — від простого стеатозу до метаболічно асоційованого стеатогепатиту (MASH), який може прогресувати до фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Основним чинником смертності у таких пацієнтів залишаються серцево-судинні ускладнення.

Термін «перевантаження залізом» (iron overload) охоплює широкий спектр патологічних станів, що варіюються від надмірного накопичення заліза в тканинах до порушень метаболізму заліза, які призводять до системних та органних дисфункцій [1]. Надлишкове надходження негемового заліза сприяє зростанню рівня вільного заліза, що виступає каталізатором утворення високотоксичних гідроксильних радикалів у реакціях Фентона та Харбера-Вайса [2]. Відповідно до сучасних уявлень, синдроми перенавантаження залізом класифікуються за кількома критеріями: шлях надходження заліза в організм, переважна локалізація його накопичення та етіологія захворювання.

Первинне (генетично детерміноване) перенавантаження залізом розвивається внаслідок порушення регуляції кишкового всмоктування заліза через мутації в генах, що контролюють гомеостаз цього металу. Основним механізмом є дефіцит або резистентність до дії гепсидину — ключового регуляторного гормону, що синтезується печінкою.

Вторинне перенавантаження залізом виникає внаслідок екзогенного надходження заліза або порушення його метаболізму на тлі інших захворювань. Найчастішими причинами є повторні гемотрансфузії при хронічних

гематологічних захворюваннях, неефективний еритропоез та рідше – надмірне пероральне або парентеральне введення препаратів заліза.

Перенавантаження залізом при неефективному еритропоезі має особливий патогенетичний механізм. При захворюваннях з порушенням дозрівання еритроцитів (таласемія інтермедія, мієлодисплазія) підвищується продукція еритроферону кістковим мозком, що пригнічує синтез гепсидину та призводить до посиленого кишкового всмоктування заліза навіть без гемотрансфузій.

R. Morand та співавтори (1997) описали дисметаболічний синдром перевантаження залізом (DIOS), вказавши, що надлишок Fe є не менш патогенним, ніж його дефіцит, оскільки залізо є ключовим модулятором автоокиснювальних процесів, а організм не має ефективних механізмів його елімінації [3, 4].

Дисметаболічний синдром перенавантаження залізом печінки (DIOS) – характеризується помірним підвищенням запасів заліза в печінці у асоціації з компонентами метаболічного синдрому (підвищений індекс маси тіла з абдомінальним розподілом жиру, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, порушення вуглеводного обміну, стеатогепатит). Діагностується при гіперферитинемії з нормальним або помірно підвищеним коефіцієнтом насичення трансферину за відсутності інших ідентифікованих причин перенавантаження залізом.

Африканське перенавантаження залізом (раніше відоме як банту сидероз) спочатку пов'язували з вживанням домашнього пива, що зберігалось у нецинкованих ємностях, але пізніше було виявлено генетичну схильність через поліморфізм гена ферропортину в осіб африканського походження. При СПЗ надлишкове залізо депонується у паренхіматозних органах (печінці, селезінці, кістковому мозку), що підсилює утворення вільних радикалів та спричиняє локальне пошкодження тканин [5].

Підвищення рівня низькомолекулярних комплексів заліза сприяє прогресуванню вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) та окиснювальної модифікації білків (ОМБ), що корелює з розвитком стеатогепатиту (СГ),

прогресуючим фіброзом печінки, цирозом (ЦП), гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК), цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) та патологією серцево-судинної системи [6, 7]. Останні дослідження підтверджують, що концентрація лабільного Fe^{2+} є одним із ключових факторів регуляції балансу між проліферацією та апоптозом клітин [8].

Залізоіндукований оксидативний стрес (ОС) є центральною патогенетичною ланкою СПЗ, відіграючи важливу роль у прогресуванні як неалкогольного (НАСГ), так і алкогольного стеатогепатиту (АСГ). Важливе значення має ферроптоз — один із видів програмованої клітинної смерті, що ініціюється СПЗ. Надлишок елементарного Fe каталізує ВРОЛ, стимулює апоптоз, цитоліз, колагеноутворення та фіброзування тканин у місцях його відкладання [9].

Рання діагностика та лікування СПЗ у пацієнтів із АСГ та НАСГ є критично важливими для попередження прогресування до ЦП та ГЦК [10]. Для цього необхідно комплексно оцінювати показники метаболізму заліза, зокрема рівні трансферину, феритину, гемосидерину, а також враховувати стан оксидантно-антиоксидантного балансу та інтенсивність апоптозу клітин.

Протягом останнього десятиліття активно досліджуються ефективні методи корекції СПЗ із гіперферитинемією. Одним із перспективних напрямів є застосування еферентних методів детоксикації, зокрема, дискретного плазмаферезу, який демонструє ефективність у лікуванні гіперферитинемії, що супроводжує різноманітні патологічні стани (аутоімунні захворювання, вірусні та бактеріальні інфекції, сепсис, металотоксикози тощо) [2]. Водночас у доступній літературі відсутні дані про застосування цього методу при АСГ та НАСГ із СПЗ.

Оскільки на даний момент не існує чітких рекомендацій щодо ведення пацієнтів із АСГ та НАСГ у поєднанні з анемією та СПЗ, актуальним є пошук нових терапевтичних підходів, які впливатимуть на ключові патогенетичні механізми коморбідних захворювань. Серед перспективних напрямів розглядається застосування гепатопротекторів, зокрема, Гепадифу (Валартін

Фарма ТОВ, Україна). Його складові — L-карнітин, 17 амінокислот, вітаміни групи В, аденозин — відіграють важливу роль у β -окисненні жирних кислот, їх транспорті в мітохондрії, зниженні рівня холестерину (ХС) та триацилгліцеролів (ТГ), детоксикації ксенобіотиків і системних токсинів, а також стимуляції кровотворення [11-19].

Однак у сучасній науковій літературі відсутні дослідження, що демонструють ефективність застосування дискретних методів ектракорпоральних методів у лікуванні алкогольної та метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки в умовах коморбідності із СПЗ. Подальші клінічні випробування необхідні для визначення потенційних переваг цього препарату в даній категорії пацієнтів.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЖХП	—	алкогольна жирова хвороба печінки
АлАТ	—	аланінамінотрансфераза
АОЗ	—	антиоксидантний захист
АС	—	анемічні стани
АСГ	—	алкогольний стеатогепатит
АсАТ	—	аспартатамінотрансфераза
АХЗ	—	анемія хронічного захворювання
БЗОП	—	білковозв'язаний оксипролін
ГВ	—	глутатіон відновлений
ГГТ	—	гамма-глутаміл трансфераза
ГП	—	глутатіон пероксидаза
ГРІ	—	гепато-ренальний індекс
ЖК	—	жовчні кислоти
ЕІ	—	ендогенна інтоксикація
ІА	—	індекс атерогенності
ІМТ	—	індекс маси тіла
ІР	—	інсулінорезистентність
ЛПВЩ	—	ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	—	ліпопротеїни низької щільності
ЛФ	—	лужна фосфатаза
МА	—	малоновий альдегід
МС	—	метаболічний синдром
НАЖХП	—	неалкогольна жирова хвороба печінки
НТЗ	—	насичення трансферину залізом
НАСГ	—	неалкогольний стеатогепатит
ОМБ	—	окиснювальна модифікація білків
ОС	—	оксидативний стрес
ОЦП	—	об'єм циркулюючої плазми

ПЗО	–	практично здорові особи
ПКН	–	печінковоклітинна недостатність
ПОЛ	–	пероксидне окиснення ліпідів
ПТГ	–	порушення толерантності до глюкози
СГ ЗЕ	–	стеатогепатит змішаної етіології
ТГ	–	триацилгліцероли
УСГ	–	ультрасонографічне дослідження
ХС	–	холестерол
ЦД	–	цукровий діабет
ЦК-18	–	цитокератин-18
ЦП	–	цироз печінки

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

Проведено ретроспективний аналіз 378 медичних карт стаціонарних хворих на стеатогепатит алкогольної та неалкогольної етіології, які лікувалися стаціонарно у гастроентерологічному відділенні Чернівецької ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги» за період 2015-2020 років з метою встановлення частоти коморбідного анемічного синдрому, його природи та ступеня важкості. Серед 378 випадків діагноз СГ змішаної (у т.ч. алкогольної) етіології було встановлено у 149 випадках, АСГ – у 102 хворих, НАСГ – у 127 хворих.

Проведено відкрите проспективне дослідження із обстеженням 125 хворих на стеатогепатит, у т.ч. 60 на НАСГ на тлі ожиріння I-II ступеня та 65 хворих на СГ алкогольної та змішаної етіології (25 хворих СГ змішаної, в т.ч. алкогольної) та 40 хворих на АСГ), 25 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Обстеження проводились у гастроентерологічному, терапевтичних №1 та №2, гематологічному відділеннях ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» у 2015-2020 рр. Серед обстежених хворих на НАСГ пацієнтів чоловічої статі було 15 осіб (25,0%), жіночої статі – 45 (75,0%). Середній вік обстежених пацієнтів склав $(46,3 \pm 5,2)$ років. Серед хворих на АСГ пацієнтів чоловічої статі було 56 осіб (86,2 %), жіночої статі – 9 (13,8 %). Середній вік пацієнтів з АСГ склав $(47,4 \pm 5,1)$ років. Контрольну групу склали 25 ПЗО: чоловічої статі – 11 (44,0%) та жіночої статі – 14 (56%). Середній вік ПЗО склав $(41,3 \pm 2,1)$ роки. У контрольну групу включали осіб, в яких на момент опитування були відсутні скарги та патологічні змін при фізичному обстеженні, показники лабораторних та інструментальних методів дослідження відповідали середнім значенням, характерним для здорових людей.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципів належної клінічної практики – ICH GCP (1996 р.), конвенцією ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних

досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organization of Medical Sciences – CIOMS; наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р. та Наказу МОЗ України від 23.09.2009 №690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» та змін до нього № 523 від 12.07.2012 р., № 304 від 06.05.2014, № 966 від 18.12.2014, № 639 від 01.10.2015.

Всі пацієнти підписували інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики БДМУ.

Верифікація патологічних станів та соматичної патології здійснювалась з урахуванням класифікації МКХ-10, згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Неалкогольний стеатогепатит», «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Алкогольний гепатит», затвердженими наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. [20], рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [21-24] за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження.

Наявність СПЗ встановлювали за умов захворювання на алкогольний та неалкогольний стеатогепатит, за наявності трьох із наступних лабораторних маркерів: підвищення вмісту в крові феритину більше 300 мкг/л у чоловіків і жінок в менопаузі та більше 200 мкг/л у жінок фертильного віку; підвищення вмісту заліза у сироватці крові вище референтних значень, але не вище 50 мкмоль/л (гемохроматоз); зниження загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки крові; підвищення насичення трансферину залізом більше 45% [2].

У дослідження були включені пацієнти із АСГ, СГ ЗЕ, НАСГ та АС, яким показана медикаментозна і/чи які на момент включення в дослідження їх не приймали. При відборі хворих нами враховувалися критерії включення та виключення пацієнтів у дослідження.

Критерії включення в дослідження:

- амбулаторні та стаціонарні пацієнти;
- вік від 30 до 60 років;
- діагноз НАСГ, стеатогепатит змішаної етіології з ожирінням I-II ступеня та за коморбідності з анемічними станами або синдромом перевантаження залізом;
- діагноз АСГ (дані про щоденне вживання алкоголю в клінічно значимих дозах (>20 г/добу для жінок (>1 дози), >30 г/добу для чоловіків (>2 доз)); диспансерний облік у наркологічному диспансері) з ізольованим перебігом та за коморбідності з анемічними станами та/або синдромом перевантаження залізом;
- підвищення активності амінотрансфераз у крові більше, як у 2,0 рази;
- наявність гіперехогенності паренхіми печінки та дорзального згасання УЗ-сигналу за даними УЗД;
- пацієнтам показана медикаментозна терапія із застосуванням і/чи які на момент включення в дослідження її не приймають;
- підписана форма інформованої згоди пацієнта.

Критерії виключення з дослідження:

- вірусний гепатит В, С, В із D;
- автоімунний гепатит;
- первинний біліарний холангіт, первинний склерозуючий холангіт;
- токсичні ураження печінки;
- генетично зумовлена патологія печінки;
- цироз печінки;

- наявність супутніх хронічних захворювань у стадії декомпенсації або у фазі загострення;
- відсутність комплаєнсу;
- цукровий діабет 1 та 2 типу;
- онкологічні, пульмонологічні, серцево-судинні, ревматологічні, неврологічні, психічні захворювання; серцева недостатність;
- вагітність, лактація.

Серед хворих на АСГ – СПЗ був установлений у 25 пацієнтів (62,5%), у 15 хворих АСГ перебігав без СПЗ (37,5%) (рис. 1). Серед хворих на НАСГ у 18 хворих (30,0%) був встановлений СПЗ, у 42 осіб (70,0%) НАСГ перебігав без СПЗ (рис. 2.2). Серед хворих на СГ 3Е – СПЗ був установлений у 14 пацієнтів (56,0%), у 11 хворих СГ перебігав без СПЗ (44,0%) (рис. 2.2).

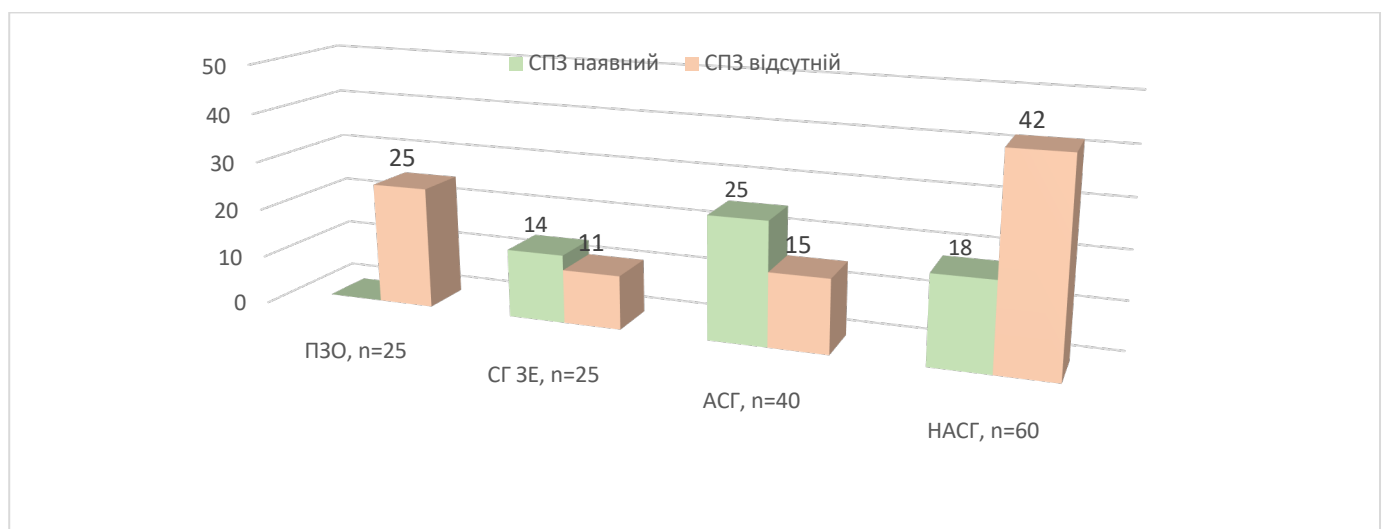


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих на стеатогепатит залежно від етіології та наявності синдрому перевантаження залізом

Тривалість захворювання у обстежених хворих на НАСГ становила від 4 до 15 років. У більшості хворих на НАСГ – 18 (38,3%) тривалість захворювання була до 5 років, від 6 до 10 років – у 15 (31,9%) хворих, більше 10 років – у 14 (29,8%) хворих (табл.1).

Клінічна картина у хворих на НАСГ обох груп характеризувалася наявністю наступних синдромів: астено-вегетативного, диспепсичного (відрижка повітрям, нудота, метеоризм, розлади стільця), важкістю у правій

підреберній ділянці, гепатомегалією, спленомегалією, холестаазом, нейроендокринними розладами (ожиріння I-II ступеня, порушення толерантності до глюкози (ПТГ)), порушенням харчової поведінки (зниження відчуття ситості після їди, синдром «нічної їди», ранкова анорексія).

Таблиця 1 – Розподіл обстежених груп хворих за тривалістю НАСГ

Тривалість захворювання	НАСГ (n=47)		НАСГ із АС (n=13)	
	Абсол.	%	Абсол.	%
≤ 5 років	18	38,3	5	35,7
6-10 років	15	31,9	6	46,2
> 10 років	14	29,8	2	15,4

Тривалість захворювання у обстежених хворих на АСГ становила від 3 до 14 років. У більшості хворих на АСГ – 12 (50%) тривалість захворювання була від 6 до 10 років, до 5 років – у 7 (29,1%) хворих, більше 10 років – у 5 (20,9%) (табл.2).

Таблиця 2 – Розподіл обстежених груп хворих за тривалістю АСГ

Тривалість захворювання	АСГ (n=24)		АСГ із АС (n=16)	
	Абсол.	%	Абсол.	%
≤ 5 років	7	29,1	4	25
6-10 років	12	50	8	50
> 10 років	5	20,9	4	25

Клінічна картина у хворих на АСГ обох груп характеризувалася наявністю наступних синдромів: астено-вегетативного, диспепсичного (відрижка, нудота, метеоризм), спленомегалії, холестазу, цитолізу та гіперурикемії.

Тривалість захворювання у обстежених хворих на СГ ЗЕ становила від 5 до 13 років. У більшості хворих на СГ ЗЕ – 9 (52,9%) тривалість була до 5 років, від 6 до 10 років – у 5 (29,4%) хворих, більше 10 років – у 3 (17,7%) хворих (табл.3).

Таблиця 3 – Розподіл обстежених груп хворих за тривалістю СГ ЗЕ

Тривалість захворювання	СГ ЗЕ (n=17)		СГ ЗЕ із АС (n=8)	
	Абсол.	%	Абсол.	%
≤ 5 років	9	52,9	2	25
6-10 років	5	29,4	5	62,5
> 10 років	3	17,7	1	12,5

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Усім включеним у дослідження пацієнтам було проведено детальне опитування, фізичне обстеження, загальноклінічні, біохімічними та інструментальні дослідження. Крім цього виконано низку сучасних інформативних методів обстеження. Аналізувалися скарги, дані анамнезу, велике значення надавалося уточненню характеру фізичної активності з урахуванням професії, занять спортом. Детально оцінювався нутрітивний статус кожного пацієнта: харчові звички, характер і особливості харчування, переносимість тих чи інших продуктів харчування, коливання маси тіла та причини її збільшення/зниження, чи застосовувалися додатково продукти функціонального харчування, біологічно активні добавки тощо.

Надлишкову масу тіла та ступінь ожиріння оцінювали згідно з індексом маси тіла (ІМТ) Кетле, який обчислювали за формулою (1):

$$\text{ІМТ} = M/h^2, \text{ де } M - \text{маса тіла (кг), } h - \text{зріст (м)} \quad (1).$$

ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м² розцінювали як нормальну масу тіла, ІМТ від 25 до 29,9 кг/м² – як надмірну масу тіла, від 30,0 до 34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня, від 35,0 до 39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня, від 40,0 кг/м² та більше – ожиріння III ступеня. Для оцінки типу відкладення жиру визначали обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС) і їх співвідношення (ОТ/ОС). Ожиріння абдомінального типу визначали при ОТ у чоловіків >94 см, у жінок – >80 см, при ОТ/ОС >0,88 у жінок і >1,0 у чоловіків.

Обов'язковий обсяг лабораторних досліджень включав: загальний клінічний аналіз крові та сечі, прискорена реакція на сифіліс (ПРС), вміст у крові глюкози, копрологічне дослідження, біохімічне дослідження крові (вміст загального білірубіну та його фракцій, визначення тимолової проби, активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), γ-глутамілтрансферази (ГГТ), протеїнограма, коагулограма, ліпідний спектр крові, активність амілази крові, іонограма, вміст у крові глюкози, сечовини, креатиніну, сечової кислоти, які визначалися за допомогою

уніфікованих методик, затверджених МОЗ України. Для визначення ступеня стеатозу гепатоцитів та стадії фіброзу печінки, а також диференціального діагнозу між НАСГ та АСГ використовували біохімічний FibroMAX test, який включав Steato-test, ASH-test, NASH-test, Fibro-test (BioPredictive, Франція) (лабораторія Сінево).

Клінічний розгорнутий аналіз крові виконували на гемоаналізаторі із обчисленням наступних показників: середнього об'єму еритроцитів (MCV), середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH), середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті (MCHC), гематокриту (HCT).

З інструментальних методів дослідження пацієнтам проводили флюорографію органів грудної клітки, ЕКГ, ультрасонографію (УСГ) органів черевної порожнини, езофагогостродуоденофіброскопію (ЕГДФС).

Виключення гепатиту вірусного походження проводили за допомогою реакції імуноферментного аналізу (ІФА) щодо визначення титру антитіл до вірусів гепатитів В та С (IgG), HBsAg; для виключення автоімунного гепатиту визначали титр антинуклеарних антитіл (ANA), первинного біліарного холангіту – титр антимітохондріальних антитіл (AMA).

Ступінь компенсації вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще, а також за допомогою глюкозотолерантного тесту (ГТТ)) глюкозооксидазним методом; вмістом у крові інсуліну методом ІФА. Ступінь ІР встановлювали за ІМТ, індексом HOMA2-IR (D.R. Matthews et al.), який обчислювали із використанням програми HOMA Calculator Version 2.2.3 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія). Значення індексу HOMA2-IR понад 1,8 розцінювалося як ІР.

Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом в крові загальних ліпідів, холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТГ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) за допомогою стандартних наборів ACCENT-200 (PZ CORMAY S.A., Польща), розрахунку індексу атерогенності (ІА) за формулою (2):

$$\text{ІА} = 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПВЩ} \quad (2).$$

Вміст ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою W.T. Friedewald (3):

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

Гомеостаз заліза вивчали за вмістом у крові заліза, трансферину, феритину, обчисленням відсотка насичення трансферину залізом (НТЗ) (4).

$$\text{НТЗ} = \text{вміст заліза у сироватці крові} / \text{вміст трансферину} \times 3,9 \quad (4).$$

Нормальні показники вмісту заліза в плазмі крові становлять 9,5 – 29,9 мкмоль/л, насичення трансферину залізом – до 30%.

Стан еритропоетинсинтезувальної функції нирок оцінювали за рівнем у сироватці крові еритропоетину. Останній вивчали шляхом хемілюмінесцентного імуноаналізу з використанням набору реактивів Erythropoetin (ЕРО) виробництва Biomerica (Росія). За нормальні величини вважали діапазон значень 4,3 – 28,0 МО/мл для ЕПО сироватки крові. Концентрацію вітаміну В12 у сироватці крові визначали методом ІФА з використанням набору виробництва DAI (США). Нормативними показниками вмісту в крові вітаміну В12 вважали діапазон значень 200-1000 нг/л.

Інтенсивність оксидативного стресу вивчали за вмістом в крові молекулярних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) - малонового альдегіду (МА) – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим (1972). Інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові визначали за методом Дубініної О.Є. та співавт. у модифікації І.Ф. Мещишена [25]. Принцип методу ґрунтується на реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням альдегід- та кетондинітрофенілгідразонів основного характеру (АКДФГ ОХ) та нейтрального характеру (АКДФГ НХ) [25]. Стан системи АОЗ вивчали за вмістом у крові відновленого глутатіону (ГВ), який визначали титраційним методом за О.В. Травіною у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової (1983)) [26, 27], активністю глутатіонпероксидази (за М.А. Королюк (1988)), активність фермента розраховували на 1г Нб.

Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом Н.І. Габріелян при довжині хвилі 254 та 280 нм. Вміст у крові МЗ фракції цитокератину-18 (ЦК-18) як маркера інтенсивності апоптозу гепатоцитів визначали шляхом ІФА з використанням реактивів ELISA.

Стан компонентів сполучної тканини ПКМ для визначення інтенсивності фіброзування печінки визначали за вмістом у крові вільного оксипроліну (ВОП) – за С.С. Тетянець, білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) – за М.А. Осадчуком, гексозамінів (ГА) – за О.Г. Архіповою, фукози, не зв'язаної з білками (ФНБ) – за П.М. Шараєвим та співавт., колагенолітичну активність (КЛА) крові вивчали за інтенсивністю лізису азоколу.

Визначення структурних змін паренхіми печінки здійснювали шляхом проведення УСГ дослідження за допомогою апарату Mindray DC-8 (Mindray, Китай) із використанням конвексного датчика (частота 2,3-5,7 МГц). Дослідження проводилось натще після нічного голодування в положенні лежачи. Оцінювали розміри печінки, її ехоструктуру, судинний малюнок. Стеатоз печінки визначали за наступними критеріями: підвищення ехогенності печінки, зниження звукопровідності, утруднення візуалізації гілок портальної та печінкових вен, збільшення розмірів печінки.

З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням ГРІ [28]. Для цього візуалізували праву частку печінки, розташовуючи датчик у сагітальній площині по середньоключичній лінії з виведенням у зріз правої нирки. На лінії, паралельній довгій осі правої нирки, вибирали дві ділянки з максимально можливою гомогенністю та без включення судин і біліарних трактів. Перша, розміром 3,5×4 см (зона А), локалізувалася поблизу передньої поверхні печінки. Другу ділянку, розміром 2×2 см (зона В), локалізували в кірковій речовині правої нирки між пірамідами. У кожній ділянці реєстрували цифровий гістографічний показник середнього рівня інтенсивності ехосигналу – MN. ГРІ обчислювали за формулою 5:

$$\text{ГРІ} = \text{MNA}/\text{MN} \quad (5).$$

Проведений аналіз біоптатів печінки, взятих з матеріалу автопсії 30 випадків смерті хворих, у яких серед супутніх діагнозів був неалкогольний стеатогепатит та 20 випадків смерті хворих, які страждали на алкогольний стеатогепатит, у тому числі із анемічними станами та СПЗ. Дослідження проведено у відділенні загальної патології ОКНП «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро» (зав. відділення Сілко В.П.) та кафедрі патологічної анатомії БДМУ (завідувач кафедри д.мед.н., професор Давиденко І.С.). Морфологічне дослідження печінки здійснювали за стандартною методикою. Матеріал фіксували 22–24 години у 10% нейтральному забуференому розчині формаліну, проводили етанолову дегідратацію та заливку в парафін. З парафінових блоків на санному мікротомі виготовляли зрізи товщиною 5 мкм, монтували на неімуногенні скельця SuperFrost Plus (Germany). Гістопатологічні особливості печінки встановлювали на основі методики забарвлення гематоксиліном та еозином, з підтвердженням, у разі необхідності, гістохімічними методами – забарвлення на жир (метод із суданом-III) та на колагенові волокна (метод з хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко) [239, 240]. Мікроспектрофотометричні дослідження виконані з використанням цитологічного аналізатора з програмним забезпеченням «ВідеоТест - Розмер 5,0» (2000) на кафедрі патологічної анатомії БДМУ.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (M) $\pm$ стандартне відхилення (S). Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – T-критерій Вілкоксона (у випадку

дослідження залежних груп). Порівняння груп за якісними ознаками, дослідженні частоти виявлених показників проводили за допомогою розрахунку відношення шансів (OR) з використанням програми Past3. При порівнянні груп за якісними ознаками в динаміці лікування використовували точний критерій Фішера (критерій Фішер 2×2) із застосуванням онлайн-калькулятора <https://www.socscistatistics.com/tests/fisher/default2.aspx> [30].

Кореляційний аналіз для визначення зв'язків між показниками проводився за методом Спірмена. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows 10 Pro (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2013 (Microsoft, США).

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ВІДОМОСТІ ПРО СТАН СИСТЕМИ ЕРИТРОПОЕЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД ЕТІОЛОГІЇ СТЕАТОГЕПАТИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. MASLD: сучасна класифікація, діагностика та терапевтичні підходи

Метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD) є однією з найпоширеніших хронічних захворювань печінки у світі, яка набула характеру глобальної епідемії. За останні десятиліття поширеність цього захворювання неухильно зростає паралельно зі зростанням рівня ожиріння, цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому в популяції. MASLD вражає приблизно 25-30% дорослого населення в розвинених країнах, а в окремих групах ризику цей показник може досягати 70-90%.

У 2023 році відбулася важлива подія в гепатології – міжнародна група експертів запропонувала нову номенклатуру для жирової хвороби печінки, замінивши термін "неалкогольна жирова хвороба печінки" (NAFLD) на "метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки" (MASLD). Ця зміна відображає сучасне розуміння патогенезу захворювання, підкреслюючи центральну роль метаболічних порушень у його розвитку та прогресуванні, а також усуває стигматизуючий префікс "неалкогольна", який визначав захворювання через те, чим воно не є.

MASLD охоплює спектр патологічних станів печінки – від простого стеатозу (накопичення жиру в гепатоцитах) до метаболічно асоційованого стеатогепатиту (MASH, раніше NASH), який характеризується запаленням та пошкодженням печінкових клітин, і може прогресувати до фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Захворювання має тісний зв'язок з серцево-судинними захворюваннями, які є основною причиною смертності у пацієнтів з MASLD.

Сучасні підходи до діагностики MASLD включають поєднання клінічних, лабораторних, візуалізаційних та інвазивних методів дослідження. Терапевтичні

стратегії базуються на модифікації способу життя як наріжному камені лікування, а також включають фармакологічні підходи, які постійно розвиваються. На сьогодні проводяться численні клінічні дослідження нових препаратів, які можуть революціонізувати лікування цього захворювання.

Історія вивчення жирової хвороби печінки налічує понад п'ять десятиліть. Вперше випадки жирової інфільтрації печінки у пацієнтів без зловживання алкоголем були описані в 1980 році Ludwig та колегами в клініці Мейо, які запропонували термін "неалкогольний стеатогепатит" (NASH). Пізніше, у 1986 році, Schaffner і Thaler ввели більш широкий термін "неалкогольна жирова хвороба печінки" (NAFLD), який охоплював весь спектр патологічних змін – від простого стеатозу до стеатогепатиту та цирозу.

Протягом наступних десятиліть термін NAFLD широко використовувався в клінічній практиці та наукових дослідженнях. Однак з часом стало очевидним, що ця номенклатура має певні обмеження. По-перше, термін "неалкогольна" визначає захворювання через виключення, що не відображає його справжню природу. По-друге, він несе стигматизуючий відтінок, натякаючи на зловживання алкоголем. По-третє, зі зростанням розуміння патогенезу стало зрозуміло, що метаболічні порушення відіграють центральну роль у розвитку захворювання.

У червні 2023 року міжнародна панель експертів з трьох континентів, що включала представників провідних гепатологічних товариств (AASLD, EASL та інші), опублікувала консенсусне рішення щодо оновлення номенклатури. Було запропоновано замінити термін NAFLD на MASLD (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), що перекладається як "метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки".

Стеатотична хвороба печінки (SLD) – загальний термін, який охоплює всі форми жирової хвороби печінки незалежно від етіології. Цей парасольковий термін замінює застарілий термін "жирова хвороба печінки" та включає такі підкатегорії:

MASLD – метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки

MetALD – метаболічна та алкогольна стеатотична хвороба печінки (при поєднанні метаболічних факторів та вживання алкоголю)

ALD – алкогольна стеатотична хвороба печінки

Специфічна етіологія – стеатоз, викликаний лікарськими препаратами, моногенними розладами тощо

MASH (Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis) – метаболічно асоційований стеатогепатит, замінює термін NASH. Діагноз встановлюється на підставі гістологічних ознак: стеатозу, лобулярного запалення та балонної дистрофії гепатоцитів.

Нова номенклатура має кілька важливих переваг. Вона підкреслює позитивні діагностичні критерії, пов'язані з метаболічною дисфункцією, замість визначення через виключення алкогольної етіології. Це полегшує діагностику, оскільки не потрібно детального розпитування про вживання алкоголю, яке може бути неточним через стигму та самозвітність.

Термін "стеатотична" замість "жирова" є більш точним з медичної точки зору та позбавлений негативних конотацій. Нова система також враховує реальність клінічної практики, де багато пацієнтів мають одночасно метаболічні фактори ризику та помірне вживання алкоголю (MetALD), що раніше створювало діагностичну невизначеність.

Важливо, що зміна номенклатури базується на твердих наукових доказах щодо патогенезу захворювання. Численні дослідження продемонстрували, що інсулінорезистентність, дисліпідемія, хронічне запалення низької інтенсивності та інші метаболічні порушення є ключовими факторами розвитку та прогресування захворювання.

MASLD є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у світі. За даними метааналізів, глобальна поширеність MASLD становить приблизно 25-30% серед загальної популяції дорослих, з значними географічними варіаціями. Найвища поширеність спостерігається на Близькому Сході (32%) та в Південній Америці (31%), найнижча – в Африці (14%). У країнах Європи поширеність коливається від 20% до 30%, в Північній Америці – близько 24-27%.

В Україні, згідно з обмеженими епідеміологічними даними, поширеність MASLD також зростає та оцінюється в 20-30% серед дорослого населення, що співпадає з глобальними трендами. У пацієнтів з ожирінням поширеність зростає до 70-90%, а серед хворих на цукровий діабет 2 типу – до 50-70%.

Поширеність MASH серед пацієнтів з MASLD становить близько 20-30%, що означає, що приблизно 3-5% загальної популяції має цю більш тяжку форму захворювання. Прогресуючий фіброз (стадія F3-F4) виявляється у 10-20% пацієнтів з MASH.

Поширеність MASLD зростає з віком, досягаючи піку в 60-69 років. Чоловіки мають вищу поширеність у молодому віці, але після менопаузи поширеність серед жінок зростає і навіть може перевищувати показники у чоловіків. Це пов'язано з гормональними змінами та перерозподілом жирової тканини після менопаузи.

Патогенез MASLD є складним та багатофакторним процесом. Історично домінувала теорія "двох ударів", запропонована Day і James у 1998 році. Згідно з цією теорією, "перший удар" – це накопичення жиру в печінці (стеатоз) внаслідок інсулінорезистентності, а "другий удар" – оксидативний стрес та інші фактори, що призводять до запалення та пошкодження гепатоцитів.

Однак сучасні дослідження показують, що патогенез MASLD є набагато складнішим та включає численні паралельні та взаємопов'язані процеси. Тому виникла концепція "множинних ударів" або "множинних паралельних ударів", яка краще відображає багатофакторну природу захворювання. Ця модель передбачає, що різні механізми – інсулінорезистентність, дисфункція адипоцитів, запалення жирової тканини, дисбіоз кишечника, генетичні фактори, оксидативний стрес, ліпотоксичність та ендоплазматичний стрес – діють одночасно та синергічно, призводячи до розвитку та прогресування захворювання.

Інсулінорезистентність є центальною ланкою патогенезу MASLD. Вона виникає в результаті дисфункції інсулінових рецепторів та порушення внутрішньоклітинних сигнальних шляхів у жировій тканині, скелетних м'язах та

печінці. У жировій тканині інсулінорезистентність призводить до порушення антиліполітичної дії інсуліну, що супроводжується посиленням ліполізу та підвищенням рівня вільних жирних кислот (ВЖК) у крові.

Підвищений потік ВЖК до печінки є основним джерелом накопичення тригліцеридів у гепатоцитах (складає до 60% печінкового жиру). Крім того, інсулінорезистентність у печінці призводить до парадоксальної ситуації: порушується пригнічення гліюконеогенезу, але зберігається або навіть посилюється стимуляція *de novo* ліпогенезу через активацію транскрипційного фактора SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c) та його мішеней – ферментів синтезу жирних кислот.

Жирова тканина не є просто пасивним депо енергії, а функціонує як активний ендокринний орган, що секретує численні біологічно активні речовини – адипокіни. При ожирінні виникає дисфункція адипоцитів з дисбалансом продукції адипокінів.

Лептин, рівень якого підвищується при ожирінні, втрачає свою фізіологічну дію через розвиток лептинорезистентності. У печінці лептин може мати профіброгенну дію через активацію зірчастих клітин.

Адипонектин є єдиним адипокіном з протизапальними та інсуліносенсibiliзуючими властивостями. При ожирінні та MASLD його рівень знижується, що сприяє прогресуванню захворювання. Адипонектин має гепатопротективні ефекти через активацію AMPK (AMP-activated protein kinase) та PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha).

Метаболіти мікробіоти, такі як коротколанцюгові жирні кислоти (КДЖК), впливають на метаболізм господаря. Деякі КДЖК (бутират) мають протективні ефекти, інші (ацетат) можуть сприяти ліпогенезу. Мікробіота також модулює метаболізм жовчних кислот, що впливає на енергетичний метаболізм через рецептор FXR (farnesoid X receptor).

Етанол, що продукується деякими кишковими бактеріями, може в надлишку надходити до печінки та викликати печінкове пошкодження, подібне до алкогольного, навіть без зовнішнього вживання алкоголю.

Хронічне запалення низької інтенсивності є ключовою ознакою прогресування від простого стеатозу до MASH. Запальна інфільтрація печінки включає як вроджений, так і адаптивний імунітет.

Клітини Купфера (резидентні макрофаги печінки) активуються в відповідь на ліпотоксичні сигнали, ендотоксини та сигнали пошкодження (DAMPs – damage-associated molecular patterns) з пошкоджених гепатоцитів. Активовані макрофаги секретують прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-1 β , IL-6) та хемокіни, що залучають інші імунні клітини.

Зірчасті клітини печінки (hepatic stellate cells, HSC) у нормі перебувають у спокійному стані та зберігають вітамін А. При активації прозапальними медіаторами, РФК, продуктами апоптозу гепатоцитів та TGF- β (transforming growth factor beta) вони трансформуються в міофібробластоподібні клітини, які активно продукують компоненти позаклітинного матриксу (колаген типу I та III), що призводить до фіброзу.

1.2. Етіологічні, епідеміологічні, соціальні аспекти коморбідного перебігу стеатогепатиту різної етіології з синдромом перенавантаження залізом: сучасний стан проблеми

У клінічній практиці нерідко зустрічаються випадки, коли анемію неможливо чітко віднести до одного з відомих її типів. У літературі описані так звані "анемії хронічних захворювань" (АХЗ) або "залізоперерозподільчі анемії", при яких основну роль відіграє порушення розподілу заліза в макрофагальній системі та зниження рівня еритропоєтину [31].

Синдром перенавантаження залізом є групою клінічних станів, що характеризуються надмірним накопиченням заліза в організмі з подальшим ушкодженням органів-мішеней. За останнє десятиліття досягнуто значного прогресу у розумінні молекулярних механізмів гомеостазу заліза, що призвело до перегляду класифікації цих захворювань та вдосконалення діагностичних і терапевтичних підходів. Залізо є есенціальним мікроелементом, необхідним для критично важливих клітинних функцій, включаючи транспорт кисню, синтез ДНК та енергетичний метаболізм. Проте надлишок заліза стає токсичним, оскільки воно каталізує утворення вільних радикалів через реакцію Фентона, що призводить до оксидативного стресу та пошкодження тканин.

Актуальність проблеми зумовлена високою поширеністю як первинних форм захворювання (особливо спадкового гемохроматозу в популяціях північноєвропейського походження), так і вторинного перенавантаження залізом у пацієнтів з хронічними анеміями, що потребують регулярних трансфузій крові. Несвоєчасна діагностика та неадекватна терапія призводять до розвитку життєзагрозливих ускладнень, включаючи цироз печінки, кардіоміопатію, діабет та ендокринопатії.

Синдром перевантаження залізом (СПЗ) є актуальною проблемою внутрішньої медицини. Це патологічний синдромокомплекс, що характеризується стійким підвищенням рівня заліза в організмі з його надмірним накопиченням у паренхіматозних органах, шкірі та клітинах кісткового мозку, що зумовлює токсичні ефекти [2]. На відміну від гемохроматозу, який є

генетично обумовленим порушенням обміну заліза [2, 32], розвиток СПЗ пов'язаний із порушеннями механізмів регуляції його екскреції, накопиченням мутацій генів-регуляторів залізного обміну, неефективним еритропоезом, дисбалансом у засвоєнні заліза через харчові фактори, а також впливом навколишнього середовища [2, 4, 33]. СПЗ нерідко супроводжує вірусні гепатити В, С, автоімунний та неалкогольний жировий гепатоз (АЖХП та НАЖХП) [34-36]. У 70-90% осіб з алкоголізмом СПЗ є несприятливим прогностичним фактором алкогольного стеатогепатиту (АСГ) [37], а також зустрічається у 20-30% пацієнтів з НАЖХП [33, 38, 39].

Залізо є важливим елементом для транспорту кисню, синтезу ДНК та активації мітохондріальних ферментів [2, 6]. У складі негемових ферментів (каталази, пероксидази, цитохрому) воно нейтралізує активні форми кисню (АФК) [2]. Проте надмірне накопичення Fe^{3+} може сприяти утворенню АФК та запуску окисного стресу [2]. При переході Fe^{3+} у Fe^{2+} утворюються вільні радикали, що активують процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та оксидативного метаболічного дисбалансу (ОМБ) [6, 40]. В умовах вираженого СПЗ порушується активність антиоксидантного захисту (АОЗ) та природних детоксикаційних систем організму [42]. Надмірне накопичення заліза в органах-депо призводить до пошкодження ДНК та посиленої продукції колагену [42].

Формування СПЗ у пацієнтів з АЖХП та НАЖХП пов'язане з комплексом дисметаболічних змін, зокрема зі зниженням синтезу гепсидину, феритину, трансферину, церулоплазміну у печінці внаслідок порушення клітинного живлення (ПКН), дисбалансом у перерозподілі заліза через портальну гіпертензію, гіперспленізм, портокавальне шунтування крові [43]. У пацієнтів з ожирінням можливе надмірне надходження заліза через харчові фактори – регулярне вживання червоного м'яса, субпродуктів, алкоголю, що сприяє його всмоктуванню [2, 36]. Важливу роль у розвитку СПЗ відіграють стеатоз печінки, абдомінальне ожиріння, гіперглікемія та інсулінорезистентність, які сприяють глікозилюванню трансферину, накопиченню заліза в печінці та підвищенню рівня феритину [38]. Відкладення заліза у гепатоцитах та клітинах Купфера

активує апоптоз, некроз, фіброзоутворення та прогресування НАЖХП до стеатогепатиту, цирозу (ЦП) і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [34, 36, 44, 45]. Дослідження вказують на можливий вплив СПЗ на перебіг хронічних вірусних гепатитів та ЦП різного генезу [36, 42].

При виявленні у пацієнта СПЗ необхідно виключити гемохроматоз – генетично зумовлене порушення обміну заліза, що веде до його відкладення у печінці, серці, ендокринних органах, шкірі та суглобах. Розрізняють первинний (спадковий) та вторинний (набутий) гемохроматоз. Вторинний варіант розвивається при гемолітичних та мегалобластних анеміях, хронічному гемодіалізі, мієлодиспластичному синдромі, частих гемотрансфузіях або надмірному прийомі препаратів заліза [2, 36]. Надмірне накопичення заліза у печінці (гемосидероз) характерне для захворювань, що супроводжуються холестазом і АЖХП.

Генетичні мутації, що супроводжують гемохроматоз, порушують контроль всмоктування заліза в кишківнику, підвищують рівень феритину в крові, сприяють насиченню трансферину залізом, що веде до відкладення його у вигляді гемосидерину та феритину в печінці, підшлунковій залозі, серці та інших органах. Накопичення заліза спричиняє утворення АФК, які запускають ланцюгові реакції ПОЛ, що ушкоджують клітинні мембрани та внутрішньоклітинні структури гепатоцитів, спричиняючи їх дисфункцію і посилену продукцію колагену.

Особливості клінічної картини залежно від типу перенавантаження

При HFE-асоційованому гемохроматозі чоловіки маніфестують зазвичай у 40-50 років, жінки – на 10-20 років пізніше (після менопаузи), що пов'язано з фізіологічними втратами заліза під час менструацій.

При ювенільному гемохроматозі клінічна картина розгортається у віці до 30 років з швидким прогресуванням та домінуванням кардіальних та гонадних ускладнень.

Трансфузійне перенавантаження проявляється ускладненнями вже в перші 10-15 років регулярних гемотрансфузій при таласемії великій або на тлі тривалого неефективного еритропоезу при таласемії інтермедії.

Маніфестний гемохроматоз зустрічається з частотою 2 випадки на 1000 населення, при цьому чоловіки хворіють у 5-10 разів частіше і раніше (40-60 років), ніж жінки (зазвичай після менопаузи). Факторами, що сприяють ранньому прояву захворювання, є прийом препаратів заліза, вітамінів (особливо з аскорбіною кислотою), вірусний гепатит С, стеатоз печінки та вживання алкоголю, який потенціює ефекти залізного перевантаження [2].

Під час пандемії COVID-19 визначення рівня феритину набуло особливого значення через його роль як несприятливого прогностичного маркера та показника запалення [46]. Моніторинг феритину допомагає контролювати перебіг захворювання та прогнозувати смертність у госпіталізованих пацієнтів [47].

1.3. Особливості клініки, діагностики, патоморфологічних змін печінки та показників червоної крові у пацієнтів з стеатогепатитом різної етіології та синдромом перевантаження залізом

Необхідність проведення диференційної діагностики СПЗ при хронічних захворюваннях печінки та гемохроматозу зумовлена тим, на початкових етапах зазначених патологій виділяють безсимптомне перевантаження залізом із ранніми, неспецифічними проявами, та СПЗ з клінічно вираженим ураженням органів-мішеней, що супроводжуються важкими порушеннями їх функції та ускладненнями. До початкових ознак гемохроматозу відносяться кволість, втомлюваність, періодичний біль у правому підреб'ї, артралгії, схуднення, сухість і гіперпігментацію шкіри за типом меланодермії за рахунок відкладання в шкірі меланіну та гемосидерину. Симптоми ураження печінки виявляються випадково при проведенні обстеження. Первинна діагностика гемохроматозу стає можливою лише при розвитку гострого гепатиту на тлі перевантаження залізом або на пізніх стадіях захворювання, коли присутня тріада симптомів: цироз печінки, ЦД та меланодермія [48-50]. Діагностичними критеріями гемохроматозу є клінічна симптоматика у поєднанні зі спадковою схильністю. Дослідження вмісту заліза в сироватці крові вказує на його підвищення, знижується загальна залізовв'язувальна здатність сироватки крові (<28 мкмоль/л), зростає насичення трансферину залізом (НТЗ) (>45%), вміст феритину в крові (у чоловіків >300 мкг/л, у жінок >200 мкг/л), а також підвищення активності амінотрансфераз, які не пояснюються іншими причинами. Найбільш чутливим тестом є вміст феритину в сироватці крові, який прямо пропорційний запасу заліза. Вміст феритину більше 1000 нг/мл свідчить про важке перевантаження залізом. Рання діагностика гемохроматозу є запорукою збільшення тривалості життя пацієнтів, що досягається корекцією харчування, способу життя та адекватним лікуванням [51].

1.4. Спільні ланки патогенезу стеатогепатитів різної етіології та синдромом перевантаження залізом

НАЖХП є найпоширенішим захворюванням печінки в США (30%) і пов'язана з ожирінням, ЦД, МС [52, 53]. До третини пацієнтів з НАЖХП страждають на НАСГ, що характеризується гепатоцелюлярною балонізацією, запаленням та фіброзом [54]. При значенні вмісту феритину, вищого за норму в 1,5 рази, доведена зворотна залежність між ІМТ та вмістом заліза в сироватці крові у пацієнтів на НАЖХП [55].

Вторинне перенавантаження залізом – явище надмірного поглинання та накопичення органом заліза, яке не пов'язане з однією з генетичних мутацій, що призводять до СГ типу 1–4. Найчастіше це пов'язано з гемолітичними анеміями, що призводять до накопичення заліза, такими як таласемія чи серпоподібноклітинна анемія та інші захворювання печінки. Додатковими умовами, які можуть призвести до вторинного перевантаження залізом, є злякисні та хронічні запальні захворювання.

Алкогольна залежність (АЗ). Хронічне споживання алкоголю пов'язане з підвищенням рівня СФ та НТЗ і внаслідок цього може призвести до збільшення запасів заліза в печінці через підвищене всмоктування заліза в кишечнику при АЗ. Низькі рівні гепсидину також характерні для АЗ внаслідок індукованого етанолом зниження регулятора фактора транскрипції, що коригує експресію гепсидину. Зниження рівня синтезу гепсидину в печінці може бути одним із домінуючих механізмів СПЗ при АЖХП.

Пацієнти з НАЖХП часто мають підвищений рівень сироваткового НТЗ, СФ. Термін «дисметаболічний», або «синдром печінкового перевантаження залізом, асоційований з ІР» (ІР-НІО) застосовують у разі етіологічно невизначеного СПЗ, що характеризується високим рівнем СФ і нормальним вмістом сироваткового заліза [55].

Однією з причин АХЗ можуть бути розлади обміну заліза, зумовлені дією цитокінів [56]. ІЛ-1 β сприяє збільшенню синтезу феритину без одночасного підвищення експресії рецептора до трансферину, що зумовлює недостатній

транспорт заліза до клітин, у результаті чого знижується синтез гемоглобіну. Прозапальні цитокіни IL-1 α , IL-1 β та IL-6 збільшують експресію гепсидину [57]. Гепсидин синтезується гепатоцитами, макрофагами та відіграє ключову роль у регуляції балансу і транспорту заліза [58, 59]. Гепсидин зв'язується з феропортином (ключовим білком, який здійснює транспорт заліза через клітинну мембрану), що призводить до блокади виділення заліза з депо. Внаслідок цього обмежується доступність заліза для еритропоезу, виникає функціональна недостатність заліза, акумуляція його у макрофагах, депо. Рівень гепсидину підвищений при багатьох запальних процесах [60]. IL-6 стимулює синтез гепсидину через сигнальну мережу із залученням транскрипційного фактору STAT-3 [61]. У хворих на множинну мієлому рівень гепсидину зворотно корелює з концентрацією гемоглобіну [62].

INF- γ підвищує експресію транспортного білка - двовалентного металотранспортера (DMT)-1, внаслідок чого зростає поглинання заліза макрофагами [63]. INF- γ знижує експресію феропортину, який є експортером заліза з макрофагів [64]. У таких умовах залізо затримується у макрофагах і стає недоступним для еритропоезу.

Актуальність дослідження коморбідного перебігу АСГ та НАСГ із СПЗ зумовлена каскадом реакцій взаємообтяження, що може сприяти прогресуванню захворювань [2, 6]. СПЗ – це патологічний стан, який характеризується кількісним збільшенням вмісту елементного заліза в організмі, що призводить до пошкодження органів і тканин внаслідок токсичної дії надлишку заліза [2], на відміну від захворювання на гемохроматоз – спадкового розладу обміну заліза [4, 65]. Іншими чинниками ризику розвитку СПЗ є численні гемотрансфузії, необгрунтоване, безконтрольне призначення залізовмісних препаратів, зловживання алкоголем, паління тютюну, ожиріння, ЦД, замісна гормональна терапія стероїдними гормонами та естрогенами тощо [1,4].

Ферроптоз – це форма програмованої клітинної смерті, яка індукується надлишком заліза, та пов'язана з ліпотоксичністю [66-73]. При СПЗ активація ферроптозу сприяє розвитку та прогресуванню алкогольної та неалкогольної

ЖХП. Біохімічно ферроптоз ініціюється СПЗ із накопиченням заліза, надлишковим утворенням АФК і активацією ПОЛ [66-73]. Морфологічно ферроптоз характеризується меншими розмірами мітохондрій із ущільненою, розірваною зовнішньою мембраною, а також рудиментарними кристами, що сприяє мітохондріальній смерті гепатоцитів [66-73]. Ключовим ферментом, що протистоїть реалізації ферроптозу, є глутатіонпероксидаза - один із глутатіон-залежних ферментів редокс-системи глутатіону. Загибель клітини внаслідок ферроптозу може бути викликана істотним виснаженням пулу ГВ, інактивацією активності ГП та посиленням процесів ПОЛ [66-73]. На підставі отриманих даних та даних аналізу літератури, ми дійшли висновку, що провідним патогенетичним механізмом СПЗ є залізоіндукований ОС, який також є важливою ланкою патогенезу НАСГ та АСГ [2, 4]. Надлишок елементарного заліза виступає каталізатором ВРОЛ, стимулює ферроптоз, апоптоз, цитоліз, утворення колагену і ФП у місцях відкладання Fe^{2+} , Fe^{3+} [9].

Враховуючи часту коморбідність НАСГ із ожирінням та ЦД2, які є чинниками ризику формування СПЗ, дана синтропія також викликає занепокоєння у науковців [2, 4]. У 36,7% хворих на НАЖХП виявляють мутантні гени в гетерозиготному стані (C282/N, H63D/N), які самі не призводять до розвитку НАСГ, але за наявності патології печінки сприяють маніфестації СПЗ [65]. Тому рання діагностика та лікування СПЗ у пацієнтів с АСГ та НАСГ дозволяє попередити прогресування до ЦП і значно зменшити ризик ГЦК [2, 4, 65].

Терміном «перевантаження залізом» (iron overload) визначають широкий спектр патологічних станів, від вираженого накопичення заліза в тканинах до зумовлених порушенням обміну заліза метаболічних та органних дисфункцій [2]. Перенасичення організму негемовим залізом (тобто залізом, що не входить до складу гема) створює умови для збільшення не зв'язаної з білками (вільної) фракції заліза, яка є каталізатором утворення високотоксичних гідроксильних радикалів у реакціях Фентона та Харбера-Вайса [2]. R.Morand та співавтори (1997) описали дисметаболічний СПЗ (DIOS) [54]. Надлишок заліза є не менш

патогенним, ніж його дефіцит, оскільки залізо є модулятором автоокиснювальних процесів, а організм не має ефективних шляхів виведення його надлишку [2, 65]. Доведено, що гіперсидеремія індукує синтез гемосидерину гепатоцитами [1]. При СПЗ надлишок заліза депонується в печінці, селезінці, кістковому мозку та, підсилюючи утворення вільних радикалів, призводить до локального пошкодження тканин [74, 75]. Вважають, що низькомолекулярні комплекси заліза можуть сприяти ураженню тканин внаслідок каталізу процесів ВРОЛ та ОМБ і, таким чином, сприяти розвитку таких захворювань як стеатогепатит з прогресуючим ФП, ЦП, рак, ЦД2, патологія серцево-судинної системи [1]. Основною мішенню «токсичності» заліза є ферменти мітохондріального електрон-транспортного ланцюга [1, 4], що відбувається внаслідок утворення динітрозильних коомплексів заліза із залізо-та сірко-вмісними білками [4]. Отримані нещодавно дані свідчать, що концентрація лабільного заліза є одним з суттєвих факторів регуляції співвідношення процесів проліферації і апоптозу клітин [76, 77]. Отже, провідним патогенетичним механізмом СПЗ є залізоіндукований ОС, який також є важливою ланкою патогенезу НАСГ та АСГ [2, 74, 77, 78]. Відомо, що надлишок елементарного заліза виступає каталізатором ВРОЛ, стимулює апоптоз, цитоліз, утворення колагену і фіброзування тканини у місцях відкладання мікроелемента [2, 76]. Пряме пошкодження ДНК клітини індукує запуск механізмів канцерогенезу, зокрема, зростає ризик розвитку гепатоцелюлярного раку [79]. Таким чином, визначення концентрації заліза у формі низькомолекулярних комплексів може бути важливим і корисним для діагностики та моніторингу патологічних станів, асоційованих із СПЗ. Підвищення концентрації депонованого заліза при СПЗ також є ризик-фактором ураження тканин внаслідок підвищення радіаційно-хімічних процесів у середовищі, наповненому високодисперсним матеріалом з підвищеною густиною, яким є біологічна тканина, збагачена залізом у складі неорганічного «ядра» білків, які його транспортують або депонують (феритин/гемосидерин) [1, 65]. Дослідження з використанням методів електронної спектроскопії і методів

вивчення магнітних властивостей також виявили присутність заліза у формі «біогенного магнетиту» в різних тканинах [80]. Присутність феромагнітного матеріалу в тканинах людини створює реальну основу для реалізації можливих механізмів взаємодії з оточуючими магнітними полями та порушення нейрогуморальної регуляції гомеостазу в цілому [4, 65]. Отже, для діагностики і моніторингу СПЗ важливо вивчати спектр показників обміну заліза, зокрема, пулу його транспортних форм: трансферину, феритину/гемосидерину, а також його низькомолекулярних комплексів у взаємозв'язку з маніфестацією провідних клінічних синдромів у хворого на СГ, станом окислительно-антиоксидантного гомеостазу та інтенсивністю апоптозу клітин.

Особливість перебігу АСГ на тлі хронічної алкогольної інтоксикації полягає в істотному зростанні захворюваності на дану патологію в популяції, а також частій коморбідності з АС, що вимагає пильної уваги в їх диференціальній діагностиці та диференційованому лікуванні. Низкою досліджень доведено статистично значуще взаємообтяження як патогенезу АСГ та АС за їх коморбідності, так і механізмів прогресування АСГ із АС до ЦП [81-86]. При формуванні синдрому портальної гіпертензії при алкогольному ЦП анемії можуть бути наслідком гіперспленізму або крововтрат на тлі стравохідно-шлунково-кишкових кровотеч, а також зниження біосинтезу печінкою чинників згортання крові [87]. Іншими причинами АС при алкогольному ЦП є дисрегуляція еритропоезу внаслідок зниження біосинтезу еритропоєтину внаслідок гепато-ренального синдрому, порушення акумуляції заліза та синтезу трансферину в гепатоцитах, [87-89]. У патогенезі АСГ та алкогольного ЦП присутнє безпосереднє токсичне ураження кісткового мозку етанолом та продуктами його метаболізму [90-94]. Дані огляду літератури також вказують на можливість формування синдрому Ціве, який передбачає розвиток класичної тріади: гемолітичної анемії, жовтяниці, значної гіперліпідемії (гіперхолестеролемії, гіпертриацилгліцеролемії) на тлі клінічних проявів АЖХП після вживання значних доз алкоголю [81-88, 95]. Важливими причинами АС при АСГ та алкогольному ЦП є синдром мальдігестії, мальабсорбції (у тому числі

внаслідок коморбідного алкогольного панкреатиту), дефіцит вітамінів B₁₂, E, дисбіоз порожнинного вмісту товстої кишки, нераціональне харчування із дефіцитом споживання залізовмісних продуктів, інших вітамінів групи B та фолієвої кислоти, глистні інвазії тощо [95, 96, 97]. Важливим чинником розвитку АС є контамінація H.pylori, який, згідно з результатами багатоцентрових досліджень, оприлюднених на засіданні Європейської робочої групи з вивчення H.pylori та мікробіоти та задекларованих Maastricht V/Florence консенсусом, здатен викликати залізодефіцитну та вітамін B₁₂ – дефіцитну анемію, що не мають пояснення [98].

Таким чином, АС при АСГ не однорідні за структурою, причинами виникнення і тому менеджмент таких пацієнтів вимагає дифереційованого підходу. Однак, робіт, присвячених дослідженню ефективності терапії АСГ за коморбідності із АС залежно від причин їх виникнення та структури анемічних станів на тлі АСГ у доступній літературі нами не знайдено.

РОЗДІЛ 2 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ПРОГРЕСУВАННЯ СТЕАТОГЕПАТИТУ АЛКОГОЛЬНОГО, ЗМІШАНОГО ТА НЕАЛКОГОЛЬНОГО ГЕНЕЗУ ЗА СИНТРОПІЇ ІЗ СИНДРОМОМ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ

2.1 Клінічні особливості перебігу стеатогепатиту залежно від етіології та наявності синдрому перевантаження залізом

Метою даного фрагмента дослідження було встановити особливості клінічного перебігу стеатогепатиту алкогольної, змішаної та неалкогольної етіології, виявити залежність наявних клінічних та біохімічних синдромів стеатогепатиту від його етіології та наявності синдрому перевантаження залізом.

Обстежено 125 хворих, у т.ч. 60 на НАСГ, 40 хворих на АСГ та 25 пацієнтів із СГ ЗЕ, 25 ПЗО. Залежно від показників ферокінетики обстежені хворі були розподілені на 6 груп. Серед хворих на АСГ – СПЗ був установлений у 25 пацієнтів (62,5%), у 15 хворих АСГ перебігав без СПЗ (37,5%) (рис. 4.1). Серед хворих на НАСГ у 18 хворих (30,0%) був встановлений СПЗ, у 42 осіб (70,0%) НАСГ перебігав без СПЗ (див. рис. 2.1). Серед хворих на СГ ЗЕ – СПЗ був установлений у 14 пацієнтів (56,0%), у 11 хворих СГ перебігав без СПЗ (44,0%) (див. рис. 2.1).

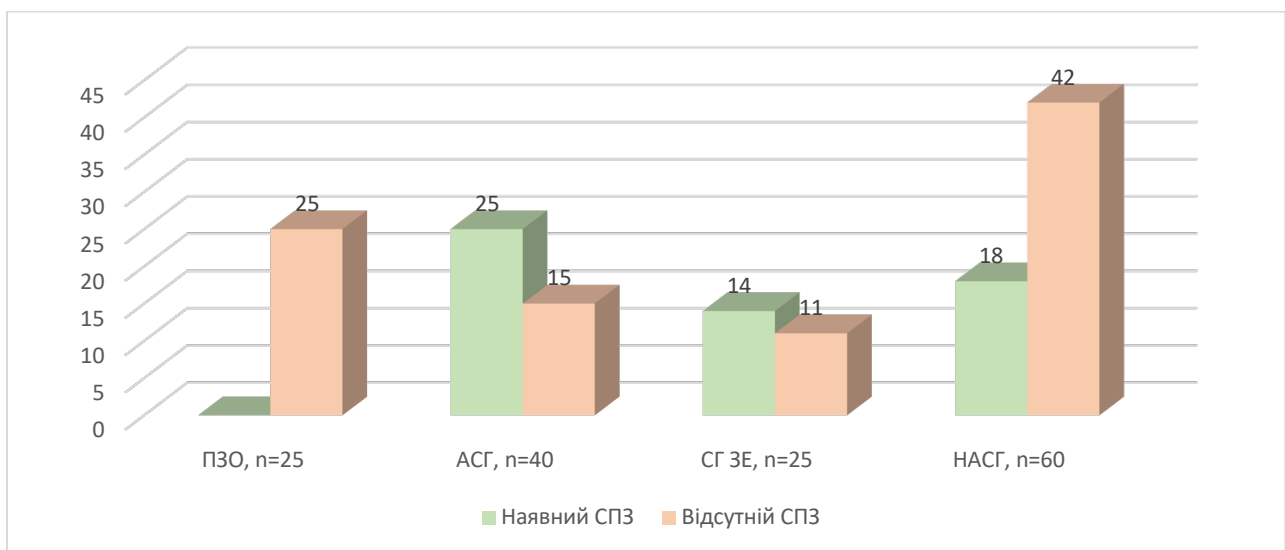


Рис. 2.1. Розподіл обстежених хворих на стеатогепатит залежно від етіології та наявності синдрому перевантаження залізом

Аналіз частоти клінічних синдромів АСГ залежно від наявності СПЗ вказує на статистично значуще переважання частоти диспепсичного синдрому у хворих із СПЗ (у 3,6 рази, $p<0,05$) ($OR=3,6$ ДІ [1,05-12,40]), синдрому холестазу (у 5,1 рази, $p<0,05$) ($OR=5,1$ ДІ [1,03-25,23]), абдомінального дискомфорту у правій підреберній ділянці (у 3,75 рази, $p<0,05$) ($OR=3,75$ ДІ [1,09-12,89]) (рис. 2.2).

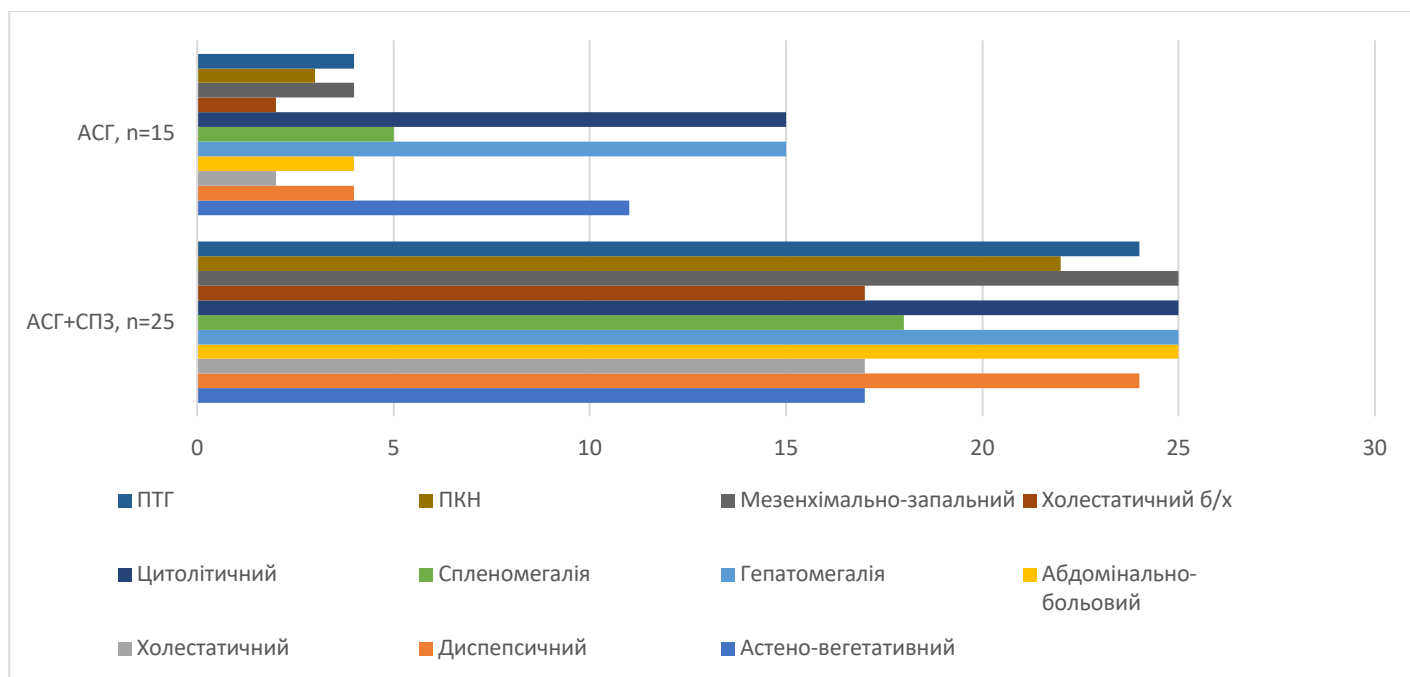


Рис. 2.2. Частота маніфестації клінічних та біохімічних синдромів алкогольного стеатогепатиту залежно від наявності синдрому перевантаження залізом

Аналіз показників біохімічних синдромів у хворих на АСГ залежно від наявності СПЗ вказує на вірогідно вищу частоту синдрому холестазу (у 5,1 рази, $p<0,05$) ($OR=5,1$ ДІ [1,03-25,23]), мезенхімально-запального синдрому (у 3,75 рази, $p<0,05$) ($OR=3,75$ ДІ [1,09-12,89]) та ПКН (у 4,4 рази, $p<0,05$) ($OR=4,4$ ДІ [1,12-17,24]), а також порушення толерантності до глюкози (у 3,6 рази, $p<0,05$) ($OR=3,6$ ДІ [1,05-12,40]) у хворих із СПЗ у порівнянні з частотою виникнення даних синдромів при АСГ без СПЗ (див. рис. 2.2).

Водночас, частота клінічних синдромів при НАСГ змінювалась залежно від наявності СПЗ наступним чином: за умов СПЗ переважала частота холестатичного синдрому (у 3,1 рази, $p<0,05$) ($OR=3,11$ ДІ [1,23-7,89]), абдомінального дискомфорту у

правій підреберній ділянці (у 3,5 рази, $p<0,05$) ($OR=3,5$ ДІ [1,32-9,25]), частоти випадків спленомегалії (у 7,0 рази, $p<0,05$) (рис. 2.3).

Аналіз маркерів біохімічних синдромів у хворих на НАСГ залежно від наявності СПЗ вказує на вірогідно вищу частоту синдрому холестазу (у 3,3 рази, $p<0,05$) ($OR=3,31$ ДІ [1,31-8,32]), мезенхімального запалення (у 4,4 рази, $p<0,05$) ($OR=4,38$ ДІ [1,58-12,14]), ПКН (у 4,3 рази, $p<0,05$) ($OR=4,28$ ДІ [1,37-13,95]) у хворих із СПЗ у порівнянні з частотою виникнення даних синдромів при НАСГ без СПЗ (див. рис. 2.3).

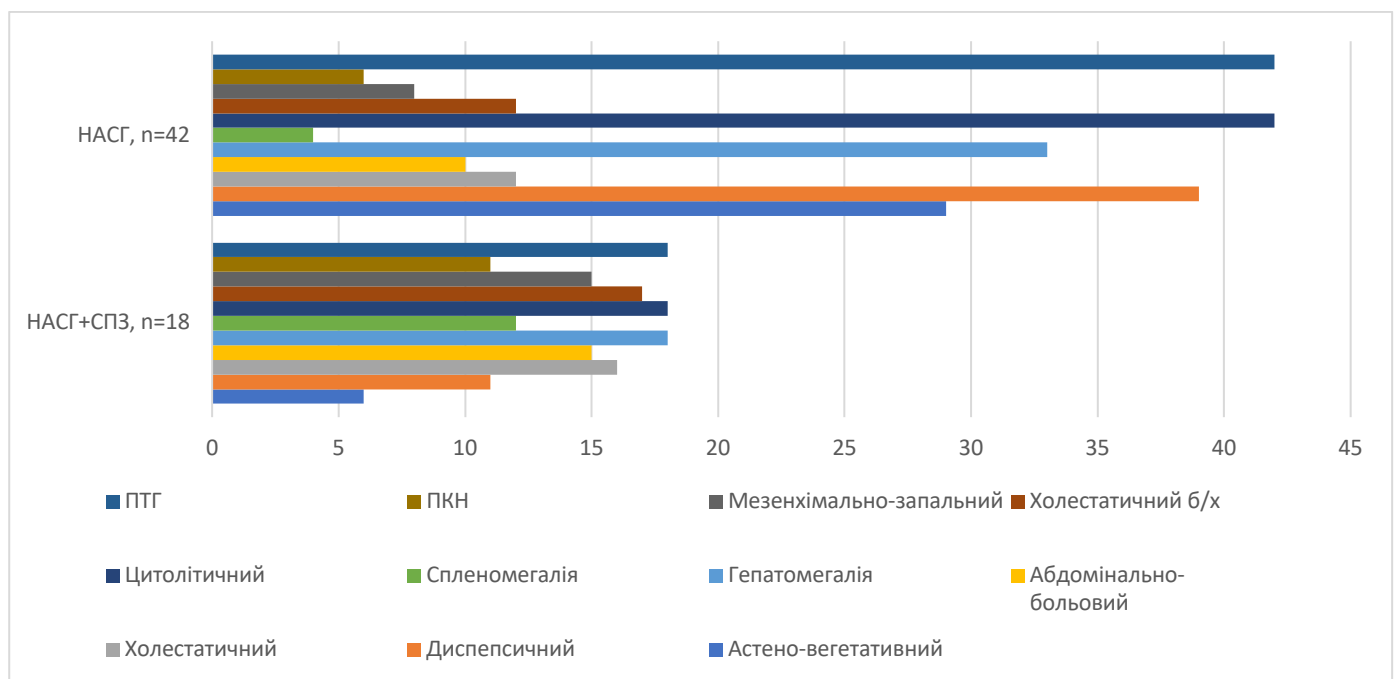


Рис. 2.3. Частота маніфестації клінічних та біохімічних синдромів неалкогольного стеатогепатиту залежно від наявності синдрому перевантаження залізом

Аналіз частоти клінічних синдромів СГ ЗЕ залежно від наявності СПЗ вказує на істотне переважання частоти диспепсичного синдрому у хворих із СПЗ (у 10,2 рази, $p<0,05$) ($OR=10,21$ ДІ [1,15-90,53]), синдрому холестазу (у 9,4 рази, $p<0,05$) ($OR=9,43$ ДІ [1,06-84,04]), абдомінально-больового синдрому у правій підреберній ділянці (у 5,5 рази, $p<0,05$) ($OR=5,5$ ДІ [1,03-29,48]) (рис. 2.4).

При цьому частота маніфестації біохімічних синдромів у хворих на СГ ЗЕ залежно від наявності СПЗ вказує на вірогідно вищу частоту синдрому холестазу (у 9,4 рази, $p<0,05$) ($OR=9,43$ ДІ [1,06-84,04]), мезенхімально-запального синдрому (у 5,5

рази, $p < 0,05$) ($OR = 5,5$ ДІ [1,03-29,48]) та ПКТ (у 9,4 рази, $p < 0,05$) ($OR = 9,43$ ДІ [1,06-84,04]) у порівнянні з частотою виникнення даних синдромів при СГ ЗЕ без СПЗ (див. рис. 2.4).

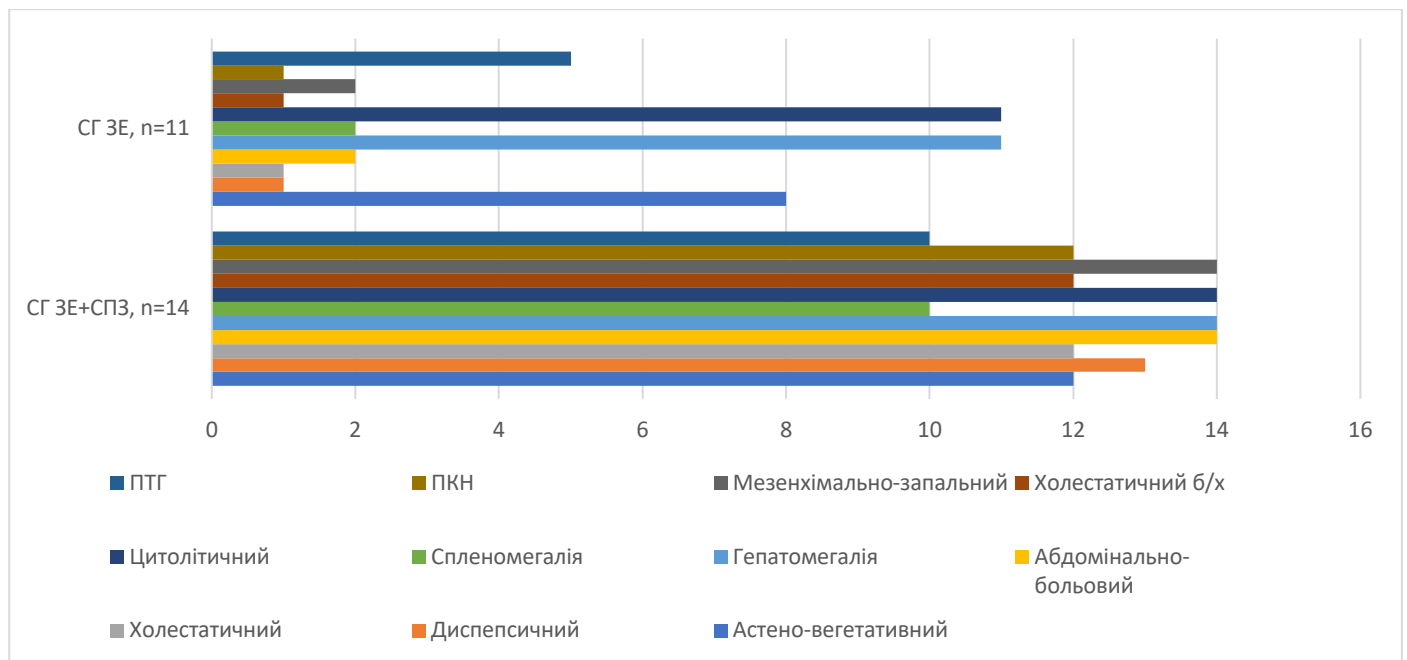


Рис. 2.4. Частота маніфестації клінічних та біохімічних синдромів стеатогепатиту змішаної етіології залежно від наявності синдрому перевантаження залізом

Аналіз біохімічних маркерів пошкодження печінки та біохімічних маркерів її функціонального стану (табл.2.1) вказує на те, що НАСГ без СПЗ супроводжувався активним цитолізом гепатоцитів: встановлено підвищення активності АсАТ у 1,7 рази та АлАТ - у 2,6 рази ($p < 0,05$), водночас, при НАСГ із СПЗ активність АлАТ – перевищила показник у ПЗО у 3,1 та АсАТ – у 1,9 рази ($p < 0,05$). Коефіцієнт де Рітиса перебував у межах зниження у 1,5-1,6 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), що вказує на НАСГ, і не залежав від наявності СПЗ ($p > 0,05$). На користь підтвердження цитолізу гепатоцитів при НАСГ також свідчить зростання активності ЛДГ у 2,1 рази ($p < 0,05$), а за наявності СПЗ – у 2,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Аналіз активності цитолітичного синдрому в обстежених пацієнтів з АСГ без СПЗ вказує на вищу його активність у порівнянні з НАСГ, зокрема, активність АсАТ перевищувала контрольні значення в 4,0 рази, а за наявності

СПЗ – у 5,0 раз ($p < 0,05$), АлАТ — у 2,9 рази та 3,7 рази відповідно у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Відповідно, коефіцієнт де Рітиса перевищував показник у ПЗО у 1,4 рази в обох групах ($p < 0,05$) та від наявності СПЗ не залежав ($p > 0,05$). Водночас, нами зареєстровано зростання активності ЛДГ при АСГ – у 2,8 рази ($p < 0,05$), а за наявності СПЗ – у 3,4 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Зазначене явище можна пояснити наявністю СПЗ, а також супровідної гемолітичної анемії (синдром Ціве), при яких руйнування еритроцитів підсилює феномен цитолізу гепатоцитів при АСГ.

У хворих на СГ 3Е та СГ 3Е із СПЗ активність цитолітичного синдрому була дещо нижчою, ніж при АСГ, зокрема, активність АсАТ перевищувала контрольні значення в 3,4 рази, а за наявності СПЗ – у 4,7 рази ($p < 0,05$), АлАТ — у 2,8 рази та 3,6 рази відповідно у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між групами із СПЗ та без СПЗ ($p < 0,05$). Коефіцієнт де Рітиса у даній групі перевищував показник у ПЗО у межах 1,2-1,3 рази ($p < 0,05$) та від наявності СПЗ не залежав ($p > 0,05$). При СГ 3Е, де також був присутній токсичний елемент впливу етанолу, встановлено зростання активності ЛДГ у 2,6 рази ($p < 0,05$), а за наявності СПЗ – у 3,2 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (табл.2.1).

У хворих на НАСГ без СПЗ зареєстрована істотна гіпербілірубінемія, що перевищувала вміст у крові загального білірубіну у ПЗО в 1,7 рази ($p < 0,05$). При цьому вміст прямого білірубіну перевищував норму у 2,3 рази ($p < 0,05$), непрямого білірубіну – у 1,5 рази ($p < 0,05$). За наявності СПЗ при НАСГ показники загального, прямого та непрямого білірубіну перевищували показник у ПЗО відповідно у 2,3 рази, 3,8 та 1,8 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці за усіма показниками ($p < 0,05$) (див. табл.2.1).

При АСГ гіпербілірубінемія перевищувала вміст у крові загального білірубіну у ПЗО в 5,0 рази ($p < 0,05$). При цьому вміст прямого білірубіну перевищував норму у 6,8 рази ($p < 0,05$), непрямого білірубіну – у 4,5 рази ($p < 0,05$). За наявності СПЗ при АСГ показники загального, прямого та непрямого

білірубін у перевищували показник у ПЗО відповідно у 6,2 рази, 7,5 та 5,8 рази ($p < 0,05$), які вірогідно відрізнялися від показника у групі хворих на АСГ без СПЗ ($p < 0,05$) (див. табл.2.1).

Таблиця 2.1 – Біохімічні показники функціонального стану та маркерів пошкодження печінки у хворих на стеатогепатит алкогольної, неалкогольної та змішаної етіології та ПЗО залежно від наявності синдрому перевантаження залізом (СПЗ) ($M \pm m$)

Показ-ки, од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ із СПЗ, n=18	НАСГ, n=42	АСГ із СПЗ, n=25	АСГ n=15	СГ 3Е із СПЗ, n=14	СГ 3Е, n=11
1	2	3	4	5	6	7	8
Білірубін заг. мкмоль/л	19,20± 1,15	43,75± 2,31 *	32,18± 2,25 */**	119,45 ±4,33*	96,74±5,21 */ **/***	107,98± 5,16 */***	77,23± 5,38 */**/***
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,51± 0,27	17,23± 1,25*	10,44± 1,32 */**	33,61± 2,28 */***	30,56± 2,19 */***	32,15± 2,34*/***	30,72± 2,77*/***
Білірубін непр, мкмоль/л	14,69± 0,43	26,52± 1,10*	21,74± 1,15 */**	85,84± 2,10 */***	66,18±2,13 */ **/***	75,83± 2,17 */***/#	46,51± 2,73 */**/***/ #
АлАТ, Од/л	22,80± 1,71	69,85± 2,82*	58,37± 2,43 */**	84,42± 3,34 */***	67,83±3,11 */**	82,94± 3,10 */***	63,07± 2,17 */**
АсАТ, Од/л	25,21± 1,53	49,20± 1,42*	41,61± 2,24 */**	127,89± 5,83 */***	102,07±5,55 */ **/***	117,56± 3,25 */***	86,48± 3,11 */ **/***
Коеф. де Рітіса	1,11± 0,01	0,70± 0,01*	0,72± 0,01*	1,51± 0,02 */***	1,50±0,02 */***	1,42±0,01 */***/#	1,37±0,02 */***/#
ГГТ, Од/л	34,81± 5,33	134,95± 8,47 *	105,82± 5,61 */**	267,83± 10,17 */***	215,25±8,84 */**/***	223,93± 9,25 */***/#	152,42± 7,56 */**/***/ #

ЛФ, Од/л	58,23± 4,15	114,92± 5,25 *	82,35± 4,71 */**	143,12± 6,59 */***	110,37±5,05 */**/*	135,41± 5,47 */***	105,29± 4,37 */***
ЛДГ, Од/л	164,56 ±4,31	438,27 ±12,65 *	342,12± 10,53 */**	554,59 ±13,21 */***	468,91± 12,44 */**/ ***	523,93± 10,25 */***	432,82± 11,33 */**/*
Тимолова проба, у.о.	2,52± 0,15	4,82± 0,15*	3,78± 0,21 */**	7,58± 0,32 */***	6,32±0,26 */**/*	6,51±0,13 */**/*/#	5,67±0,27 */**/*/ #
Загальний білок, г/л	76,41± 4,33	57,34± 2,32*	68,37± 3,21	53,26± 2,35*	58,92±3,29 *	54,63± 2,35 *	57,40± 2,17 */***
Альбумін, г/л	43,15± 2,73	30,32± 1,16*	37,96± 1,35 **	28,97± 1,27*	32,73±1,31 */ **/*	29,23± 1,60 *	34,38± 1,49 */**
Сечова кислота, мкмоль/л	242,32 ±8,27	343,23 ±12,31 *	305,38± 10,57 *	576,85 ±13,12 */***	442,48± 12,45 */**/ ***	525,67± 10,03 */**/*/#	427,85± 10,21 */**/*
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СГ із СПЗ (p<0,05); 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на АСГ (p<0,05).							

При СГ 3Е гіпербілірубінемія перевищувала вміст у крові загального білірубину у ПЗО в 4,0 рази (p<0,05). При цьому вміст прямого білірубину перевищував норму у 6,8 рази (p<0,05), непрямого білірубину – у 3,2 рази (p<0,05). За наявності СПЗ при СГ 3Е показники загального, прямого та непрямого білірубину перевищували показник у ПЗО відповідно у 5,6 рази, 7,1 та 5,2 рази (p<0,05), які вірогідно відрізнялися від показника у групі хворих на СГ 3Е без СПЗ (p<0,05) (див. додаток А12). Зміни вищезазначених показників вказують на формування у хворих на НАСГ цитолітичного синдрому м'якої активності, а при АСГ та СГ 3Е – стеатогепатиту помірної активності. Водночас, за наявності СПЗ – НАСГ, АСГ та СГ 3Е перебігали з істотно вищою активністю цитолітичного синдрому (p<0,05).

Аналіз біохімічних маркерів холестазу вказує на те, що активність ЛФ була підвищеною у хворих на НАСГ – у 1,4 рази, а на НАСГ із СПЗ – у 1,9 рази

($p < 0,05$) (див. додаток А12). Активність γ -ГТ була підвищена при НАСГ та НАСГ із СПЗ – у 3,1 та 3,9 рази відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, клінічні прояви холестазу при НАСГ підтверджувалися біохімічними маркерами – підвищеною активністю пристінкових ферментів ЛФ та ГГТ, а також прямою гіпербілірубінемією, яка була вищою за умов СПЗ - у 3,8 проти 2,3 рази при НАСГ без СПЗ (див. табл.4).

Інтенсивність холестатичного синдрому при АСГ була вищою, ніж при НАСГ, оскільки активність ЛФ перевищила референтні значення у 1,9 рази, а за наявності СПЗ – у 2,3 рази ($p < 0,05$). Водночас, активність ГГТ зростала ще інтенсивніше і склала перевищення показника у ПЗО відповідно у 6,3 та 7,9 рази ($p < 0,05$), що вказує також на додаткові токсичні впливи при СПЗ. Слід також зазначити, що рівень прямої гіпербілірубінемії перевищував показник у ПЗО за відсутності СПЗ - у 6,8 проти 7,5 рази при АСГ із СПЗ (див. табл.2.1).

У хворих на СГ ЗЕ теж був зареєстрований холестатичний синдром, однак його інтенсивність була нижчою, ніж при АСГ, оскільки активність ЛФ перевищила референтні значення у 1,8 рази, а за наявності СПЗ – у 2,3 рази ($p < 0,05$). Водночас, активність ГГТ перевищила показник у ПЗО відповідно у 4,5 та 6,6 рази ($p < 0,05$), що також вказує на наявність токсичних впливів. При цьому вміст у крові прямого білірубину в групі хворих на СГ ЗЕ перевищував показник у ПЗО за відсутності СПЗ - у 6,8 проти 7,1 рази при СГ ЗЕ із СПЗ ($p < 0,05$) (див. табл.2.1).

У хворих усіх груп був встановлений синдром мезенхімального запалення, однак максимальні його прояви були зареєстровані у групі хворих на АСГ, мінімальні – у групі хворих на НАСГ. Так, показник тимолової проби при НАСГ та НАСГ із СПЗ перевищив рівень у ПЗО відповідно у 1,5 та 1,9 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$), у той час, як при АСГ – відповідно без та із СПЗ – зростання склало 2,5 та 3,0 рази ($p < 0,05$), а при СГ ЗЕ зареєстровано підвищення тимолової проби відповідно у 2,3 та 2,6 рази ($p < 0,05$) (див. табл.2.1).

Порушення білоксинтезувальної функції печінки спостерігали у хворих на НАСГ лише за присутності СПЗ (зниження вмісту загального білка – у 1,3 рази, альбумінів крові у 1,4 рази) ($p<0,05$). У хворих на АСГ встановлено більш істотне зниження вмісту в крові загального білка та альбумінів – у 1,3 рази ($p<0,05$), а за умов СПЗ – загального білка, альбумінів – у 1,5 рази ($p<0,05$) (див. табл.4). У хворих на СГ 3Е зареєстровано вірогідне зниження вмісту в крові загального білка та альбумінів – у 1,3 рази ($p<0,05$), а за умов СПЗ – зниження вмісту загального білка у 1,4 рази, альбумінів – у 1,5 рази ($p<0,05$) (див. табл.2.1).

Вміст у крові сечової кислоти в усіх групах порівняння перевищував показник у ПЗО відповідно при НАСГ – у 1,3 рази, за умов СПЗ – 1,4 рази ($p<0,05$), у хворих на АСГ - у 1,8 та 2,4 рази ($p<0,05$), а при СГ 3Е – у 1,7 рази та 2,2 рази відповідно ($p<0,05$) (додаток А12). Гіперурикемію у хворих на НАСГ на тлі ожиріння можна пояснити біохімічним проявом МС, а у хворих на АСГ та СГ 3Е – прямим метаболічним наслідком зловживанням алкоголю. Крім того, гіперурикемія є маркером руйнування як гепатоцитів, так і клітин крові, особливо за умов СПЗ.

Аналіз результатів УСГ дослідження печінки вказує на наявність вірогідних змін за наявності та відсутності СПЗ (рис 2.5). Так, у групі хворих на НАСГ із СПЗ розмір правої та лівої часток печінки перевищив розміри печінки у ПЗО у 1,5 рази ($p<0,05$), а за відсутності СПЗ – у 1,4 рази ($p<0,05$) із статистично значущою різницею показників між групами ($p<0,05$).

У групі хворих на АСГ розмір правої та лівої часток печінки перевищив розміри у ПЗО відповідно у 1,5 та 1,6 рази ($p<0,05$), а за СПЗ – відповідно у 1,6 та 1,8 рази ($p<0,05$) із статистично значущою різницею показників між групами ($p<0,05$). При СГ 3Е розмір правої та лівої часток печінки перевищив розміри у ПЗО у 1,5 рази ($p<0,05$), а за наявності СПЗ – відповідно у 1,6 та 1,7 рази ($p<0,05$).

Також було встановлено характерні УСГ – зміни ГРІ, який за умов НАСГ та НАСГ із СПЗ перевищував показник у ПЗО у 1,7 та 2,0 рази ($p<0,05$), АСГ та АСГ із СПЗ – у 2,5 та 2,6 рази ($p<0,05$), СГ 3Е та СГ із СПЗ – у 2,4 та 2,5 рази ($p<0,05$), який свідчить про підвищення ступеня стеатозу печінки за умов

синдропії з СПЗ (див. додаток А13). Крім збільшення печінки, у 9,5% хворих на НАСГ та у 66,7 % хворих із НАСГ та СПЗ, у 33,3% хворих на АСГ та 72,0% хворих на АСГ із СПЗ, а також у 18,2% хворих на СГ ЗЕ та 71,4% хворих на СГ ЗЕ із СПЗ виявлено помірну спленомегалію, що теж вказує на роль СПЗ у маніфестації клінічних синдромів та прогресуванні СГ.

Аналіз результатів інтегрального Steato-тесту показало наступні закономірності (рис 2.5). У хворих на НАСГ без СПЗ було встановлено S1 ступінь стеатозу печінки у 50,0% пацієнтів, однак, при НАСГ із СПЗ встановлено у 1,3 рази менше випадків S1 ступеня СП ($p<0,05$). S2 ступінь СП при НАСГ та НАСГ із СПЗ зустрічався з однаковою частотою ($p>0,05$), а частка осіб із S3 ступенем СП при НАСГ із СПЗ перевищувала частоту при НАСГ без СПЗ – у 1,6 рази ($p<0,05$).

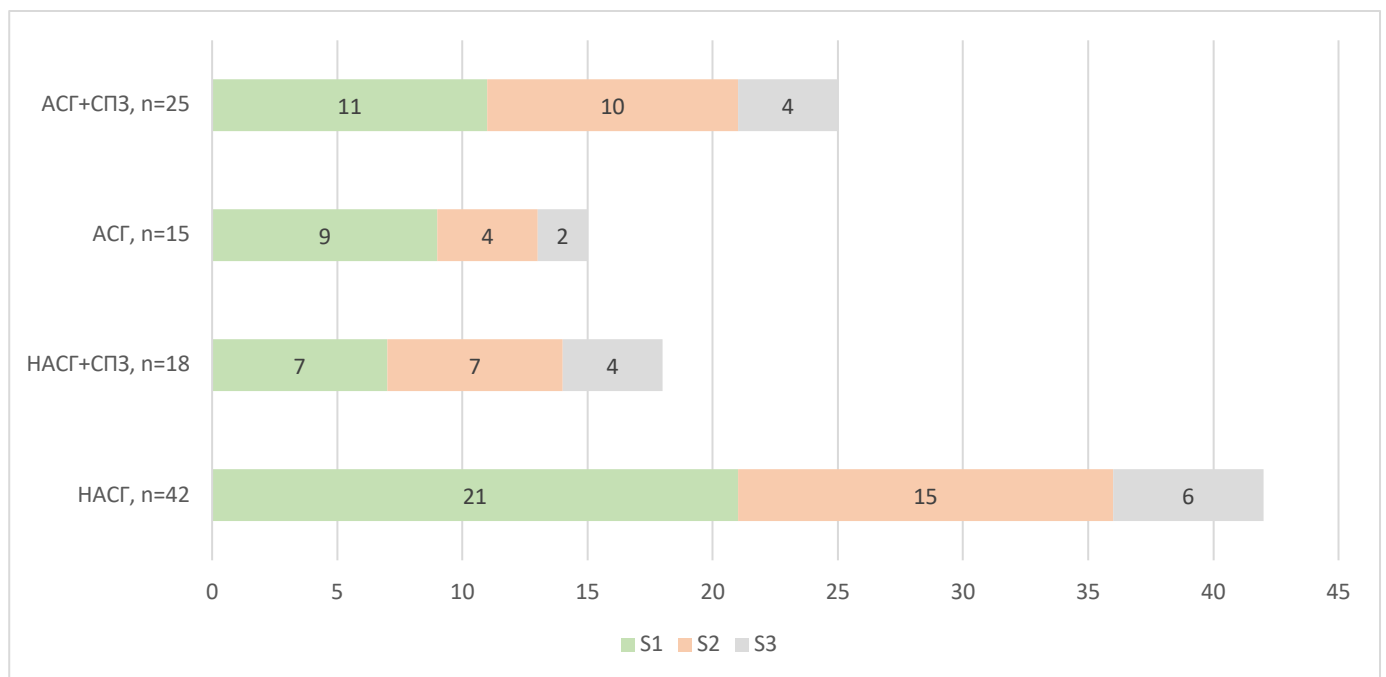


Рис. 2.5. Розподіл обстежених хворих на стеатогепатит за ступенем стеатозу печінки (Steato-тест) залежно від етіології стеатогепатиту та наявності СПЗ

У хворих на АСГ без СПЗ було встановлено S1 ступінь стеатозу печінки у 60,0% пацієнтів, однак, при АСГ із СПЗ встановлено у 1,4 рази менше випадків S1 ступеня СП ($p<0,05$). S2 ступінь СП при АСГ із СПЗ встановлено із вищою

частотою (у 1,5 рази) ($p < 0,05$) ніж при АСГ без СПЗ, а S3 ступінь СП при АСГ із СПЗ перевищував частоту при АСГ без СПЗ – у 1,2 рази ($p < 0,05$).

У хворих на СГ ЗЕ без СПЗ було встановлено S1 ступінь стеатозу печінки у 54,5% пацієнтів, однак, при СГ ЗЕ із СПЗ встановлено у 2,0 рази менше випадків S1 ступеня СП ($p < 0,05$). S2 ступінь СП при СГ ЗЕ із СПЗ встановлено із вищою частотою (у 1,4 рази) ($p < 0,05$) ніж при СГ ЗЕ без СПЗ, а S3 ступінь СП при СГ із СПЗ перевищував частоту при СГ ЗЕ без СПЗ – у 2,3 рази ($p < 0,05$). Отримані результати вказують на істотно вищий ступінь стеатозу печінки при СГ усіх видів етіологічного спрямування за синдромії із СПЗ. Максимальний S3 ступінь СП переважав при НАСГ як без СПЗ, так і за синтропії з СПЗ.

2.2 Особливості гомеостазу заліза у хворих на стеатогепатит алкогольної, змішаної та метаболічної (неалкогольної) етіології та його взаємозв'язок з інтенсивністю оксидативного стресу, ендотоксикозу та апоптозу гепатоцитів

Метою даного фрагмента дослідження було встановити особливості гомеостазу заліза у хворих на стеатогепатит алкогольної, змішаної та метаболічної (неалкогольної) етіології, виявити залежність перебігання стеатогепатиту, стану оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу, апоптозу гепатоцитів залежно від етіології СГ та наявності синдрому перевантаження залізом.

Аналіз біохімічних показників ферокінетики вказує на вірогідне зростання вмісту заліза в сироватці крові у хворих на НАСГ із СПЗ – у 1,8 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, а за відсутності СПЗ – вміст заліза відповідав референтним значенням (табл. 2.2) ($p > 0,05$).

На противагу цим даним, у хворих на АСГ із СПЗ зростання вмісту заліза в сироватці крові було більш інтенсивним – у 2,3 рази ($p < 0,05$), однак, і за відсутності СПЗ при АСГ вміст заліза також був істотно підвищений – у 1,6 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО, хоча і не перевищував верхню межу норми, із наявністю вірогідної різниці з аналогічними групами хворих на НАСГ ($p < 0,05$) (табл. 2.2). Аналогічна зміни зареєстрована у хворих на СГ 3Е із СПЗ, а саме зростання вмісту заліза в сироватці крові у 2,3 рази ($p < 0,05$), а за відсутності СПЗ при СГ 3Е вміст заліза також був підвищений у 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО, хоча і не перевищував верхню межу норми, із наявністю вірогідної різниці з аналогічними групами хворих на НАСГ ($p < 0,05$) (див. табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Біохімічні показники ферокінетики крові, вмісту в крові малонового альдегіду, глутатіону відновленого, середньомолекулярних пептидів, цитокератину-18, активності глутатіонпероксидази у хворих на стеатогепатит різної етіології залежно від наявності СПЗ ($M \pm m$)

Показник , од. вимір.	ПЗО, n=25	Групи обстежених хворих					
		НАСГ із СПЗ, n=18	НАСГ, n=42	АСГ із СПЗ, n=25	АСГ, n=15	СГ 3Е із СПЗ, n=14	СГ 3Е, n=11
1	2	3	4	5	6	7	8
Залізо, мкмоль/л	17,62 ± 1,23	32,33± 1,21*	19,25± 1,17**	41,19± 1,33 */***	27,68± 1,25 */ **/*	39,71± 1,36 */***	25,63±1,23 */**/*
Феритин, мкг/л	80,31 ±5,87	219,83± 7,17*	103,72± 5,19 */**	362,94± 4,30 */***	277,65± 5,84 */**/*	343,91± 4,37 */**/*/#	225,63±5,25 */**/*/#
Трансфе- рин, г/л	2,43± 0,01	2,95± 0,01 *	2,61± 0,01 */**	3,48± 0,01 */***	3,21± 0,01 */**/*	3,33± 0,01 */**/*/#	3,15±0,01 */**/*/#
НТЗ, %	28,85 ±1,41	43,62± 1,33*	29,35± 1,24 **	47,11± 1,62 *	34,32± 1,57 **	47,46± 1,54 *	32,38±1,35 **
МА пл, мкмоль/л	3,90± 0,05	6,82± 0,07*	6,01± 0,05 */**	8,47± 0,12 */***	7,25± 0,10 */**/*	8,31± 0,13 */**/*/#	7,90±0,12 */**/*/#
АКДФГ ОХ, о.о.г./ г білка, 430 нм	1,58± 0,03	3,12± 0,04*	2,70± 0,05 */**	3,75± 0,08 */***	3,59± 0,11 */***	3,94± 0,12 */***	3,61±0,14 */***
ГВ, мкМ/г НВ	6,12± 0,34	3,78± 0,12 *	4,39± 0,13 */**	2,90± 0,06 */***	3,68± 0,10 */**/*	3,07± 0,06 */***	3,96±0,11 */**/*
ГП, нМ ГВ/ХВХ г НВ	157,6 3±6,7 2	295,82± 9,05*	271,28± 15,21*	249,40± 10,92*/ **	205,37± 14,54 */***	237,61± 10,55 */***	203,17±14,28 */***
СМП 254, у.о./л	0,21± 0,001	0,36± 0,002*	0,29± 0,001 */**	0,44± 0,002 */***	0,37± 0,001 */**/*	0,43± 0,002 */**/*/#	0,37±0,001 */**/*/#

ЦК-18 МЗ, Од/л	51,23 ± 5,31	325,71± 25,12*	319,45± 12,83*	146,37± 21,61 */***	117,52± 18,38 */***	153,78± 21,65 */***	123,56±18,3 */***
Примітки: 1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$); 2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СГ із СПЗ ($p<0,05$); 3. ***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ($p<0,05$); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на АСГ ($p<0,05$).							

Показник вмісту феритину в крові у хворих на НАСГ із СПЗ вірогідно перевищував показник у ПЗО у 2,7 рази ($p<0,05$), а у хворих на АСГ із СПЗ – у 4,5 рази ($p<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$). У пацієнтів з НАСГ без СПЗ вміст феритину перевищував показник у ПЗО у 1,3 рази ($p<0,05$), а у хворих на АСГ без СПЗ – перевищення склало 3,5 рази із наявністю міжгрупової різниці ($p<0,05$) як із аналогічними групами хворих на НАСГ, так і з групами пацієнтів із СПЗ ($p<0,05$). Ситуація з транспортною формою заліза у хворих на СГ 3Е із СПЗ, а саме вмістом у крові феритину, була наступна – показник перевищував дані у ПЗО у 4,3 рази ($p<0,05$), а за відсутності СПЗ при СГ 3Е вміст феритину також був підвищений у 2,8 рази ($p<0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО, із наявністю вірогідної різниці з аналогічними групами хворих на НАСГ ($p<0,05$) (див. табл. 2.2).

Результати аналізу показників вмісту в крові трансферину у хворих на НАСГ із СПЗ показали істотне перевищення даних у ПЗО на 21,4% ($p<0,05$) проти незначного зростання у хворих на НАСГ без СПЗ (на 7,4%, $p<0,05$). У хворих на АСГ із СПЗ, а також хворих на СГ 3Е із СПЗ – показник вмісту в крові трансферину перевищував референтні значення у 1,4 рази ($p<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці з показниками у хворих на НАСГ ($p<0,05$), а у хворих на АСГ та СГ 3Е без СПЗ – перевищення склало 1,3 рази із наявністю різниці ($p<0,05$) як із групою хворих на НАСГ, так і з групами пацієнтів із АСГ та СГ 3Е із СПЗ ($p<0,05$) (табл. 2.2).

Показники насичення трансферину залізом були підвищені в групах спостереження хворих на НАСГ, АСГ та СГ 3Е із СПЗ: відповідно при НАСГ –

у 1,5 рази та АСГ та СГ ЗЕ – у 1,6 рази ($p < 0,05$), що свідчити на користь наявності СПЗ. Відповідно, у групах порівняння – хворих на НАСГ, АСГ, СГ ЗЕ без СПЗ показники НТЗ були у межах референтних значень ($p > 0,05$) (див. табл. 2.2).

Аналіз показників інтенсивності ліпопероксидації вказує на вищу інтенсивність оксидативного стресу у хворих на АСГ із СПЗ зі зростанням вмісту в крові МА у 2,2 рази ($p < 0,05$), а за відсутності СПЗ – у 1,9 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ інтенсивність ПОЛ була нижча: при НАСГ із СПЗ вміст МА перевищив показник у ПЗО у 1,7 рази, а за відсутності СПЗ – у 1,5 рази ($p < 0,05$). Вміст у крові МА знаходився у прямій сильній кореляційній залежності із показником вмісту в крові заліза (при АСГ $r = 0,77$, $p < 0,05$, при НАСГ $r = 0,64$, $p < 0,05$). У хворих на СГ ЗЕ із СПЗ встановлено зростання вмісту в крові МА у 2,1 рази ($p < 0,05$), а за відсутності СПЗ – у 2,0 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (див. табл. 2.2).

Гіперсидеремія та СПЗ у цілому вплинули не лише на інтенсивність ПОЛ, але і на активацію ОМБ. Зокрема, вміст у крові АКДФГ ОХ у групах хворих на НАСГ із СПЗ вірогідно перевищував показники у ПЗО у 1,9 рази проти зростання у 1,7 рази в групі пацієнтів з НАСГ без СПЗ ($p < 0,05$). Максимальне зростання інтенсивності ОМБ було в групах хворих на АСГ із СПЗ та СГ ЗЕ із СПЗ – зростання відповідно у 2,4 та 2,5 рази ($p < 0,05$), однак в даному випадку показники статистично значуще від даних у хворих із АСГ та СГ ЗЕ без СПЗ не відрізнялися ($p > 0,05$). Враховуючи фонову гіперсидеремію, гіперферитинемію і гіпертрансферинемію в групах порівняння без встановленого СПЗ це має логічне пояснення.

Паралельно із активацією ОС нами було проаналізовано зміни інтенсивності ЕІ залежно від наявності СПЗ. Результати дослідження вказують на максимальне підвищення інтенсивності ЕІ у хворих на АСГ із СПЗ (зростання вмісту в крові СМП у 2,1 рази ($p < 0,05$) проти збільшення при АСГ без СПЗ – у 1,8 рази ($p < 0,05$)). Вміст заліза в крові знаходився у прямій взаємозалежності із показником вмісту СМП: при АСГ $r = 0,71$ ($p < 0,05$), при НАСГ $r = 0,54$ ($p < 0,05$). У

хворих на НАСГ інтенсивність ЕІ була нижча: при НАСГ із СПЗ вміст СМП перевищив показник у ПЗО у 1,7 рази, а за відсутності СПЗ – у 1,4 рази ($p<0,05$), що теж свідчить про істотний рівень ЕІ, однак він був нижчий від показника у АСГ. У хворих на СГ ЗЕ із СПЗ зростання вмісту в крові СМП склало у 2,0 рази ($p<0,05$) проти збільшення при СГ ЗЕ без СПЗ – у 1,8 рази ($p<0,05$)) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$) (див. табл. 2.2).

Аналіз показників стану чинників системи АОЗ виявив наступні зміни (див. табл. 2.2). Насамперед, слід відзначити зниження вмісту в крові ГВ – максимально у хворих на АСГ із СПЗ у 2,1 рази ($p<0,05$) проти зниження у 1,7 рази при АСГ без СПЗ, у хворих на СГ ЗЕ із СПЗ – у 2,0 рази ($p<0,05$) проти 1,5 рази за ізолюваного СЗГ ЗЕ, тоді як при НАСГ із СПЗ - зниження склало 1,6 рази ($p<0,05$) проти 1,4 рази при НАСГ ($p<0,05$). Вміст заліза в крові знаходився у зворотній сильній взаємозалежності із показником вмісту в еритроцитах ГВ: при АСГ $r=-0,78$ ($p<0,05$), при СГ ЗЕ $r=-0,73$ ($p<0,05$), при НАСГ $r=-0,65$ ($p<0,05$).

У функціонуванні глутатіонзалежних ферментів також виявлені істотні зміни. Зокрема, активність ГП у хворих на НАСГ із СПЗ виявилась підвищеною максимально серед груп порівняння – у 1,9 рази, при НАСГ без СПЗ – у 1,7 рази ($p<0,05$). У хворих на АСГ із СПЗ також зареєстрована компенсаторна активація ферменту у 1,6 рази ($p<0,05$), а за відсутності СПЗ – активність перевищила показник у ПЗО у 1,3 рази ($p<0,05$). У хворих на СГ ЗЕ із СПЗ встановлено активацію фермента у 1,5 рази ($p<0,05$), а за відсутності СПЗ – активність перевищила показник у ПЗО у 1,3 рази ($p<0,05$) із наявністю вірогідної різниці лише з групами хворих на НАСГ ($p<0,05$) (табл. 2.2).

Таким чином, головними ознаками дезінтеграції параметрів системи протирадикального захисту, що досліджувалися, є компенсаторне, у відповідь на активацію ОС, підвищення активності ГП, та прогресуюче зниження вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону, депо якого виснажується прямо пропорційно інтенсивності накопичення заліза в організмі, інтенсивності ОС (ПОЛ та ОМБ) та ЕІ із максимальними проявами у хворих на АСГ із СПЗ.

Отже, характер перебігу дисметаболических, запально-некротичних процесів у печінці та прогноз захворювання тісно пов'язані з функціонуванням систем протирадикального захисту і процесів утворення АФК, що дозволяє розглядати печінку як орган-мішень окиснювального ушкодження або окиснювального стресу. Як відомо, процесам цитолізу передують процеси апоптозу, який підсилюється за умов активації ОС, ІР та зниження активності чинників АОЗ [11]. Описані в літературі опосередковані залізом внутрішньомітохондріальні та лізосомальні окиснювальні реакції, які спричиняють мітохондріальну «смерть», частковий розрив мембран лізосом та наступну активацію апоптозу [68-70]. Аналіз вмісту в крові МЗ фракції ЦК-18, яка є активним маркером інтенсивності апоптозу гепатоцитів у хворих на НАСГ [77], виявив його інтенсивне зростання у хворих на НАСГ: за наявності СПЗ – у 6,4 рази, за відсутності – у 6,3 рази ($p < 0,05$). Водночас, при АСГ вміст у крові ЦК-18 теж був підвищений, але менш інтенсивно – відповідно за умов СПЗ у 2,9 рази та за його відсутності – у 2,3 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$). При СГ 3Е вміст у крові ЦК-18 був підвищений за умов СПЗ - у 3,0 рази, а за його відсутності – у 2,4 рази у порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$). Встановлено наявність кореляційного зв'язку між вмістом у крові заліза та ЦК-18 (НАСГ $r = 0,51$, $p < 0,05$, СГ 3Е $r = 0,43$, АСГ $r = 0,36$, $p < 0,05$).

Таким чином, надлишок заліза може відігравати важливу роль у пошкодженні клітин, викликаних вільними радикалами кисню, ОС, ЕІ, які сягають від незначного підсилення апоптозу до істотного цитолізу гепатоцитів як при АСГ, СГ 3Е, так і при НАСГ [99-102]. Залізо у вільному стані може каталізувати реакцію Фентона, що доводить його вирішальну роль у патогенезі АСГ. У результаті безперервного гідролізу залізовмісних сполук лізосоми містять пул окисно-відновного заліза. Хронічне споживання етанолу спричиняє очевидне збільшення лізосомального окисно-відновного заліза, супроводжуючи стійкі окиснювальні пошкодження. АФК опосередковані Fe, можуть спричинити підвищення проникності лізосомальної мембрани, мітохондрій та подальший апоптоз клітин внаслідок мітохондріально-лізосомальної «смерті». Тому, для адекватного лікування та реабілітації пацієнтів з АСГ, а також із НАСГ на тлі

ожиріння, необхідно ретельно контролювати показники ферокінетики і за умов СПЗ вживати заходів, які сприяють елімінації надлишку заліза з організму, а також підсилювати систему АОЗ та детоксикаційну здатність гепатоцита.

2.3. Інтенсивність фіброзування паренхіми печінки у хворих на алкогольний, неалкогольний стеатогепатит та стеатогепатит змішаної етіології залежно від наявності синдрому перевантаження залізом

Метою даного фрагмента дослідження було встановити інтенсивність фіброзувальних реакцій у печінці та закономірності прогресування фіброзу печінки залежно від етіології стеатогепатиту та наявності синдрому перевантаження залізом.

Аналіз результатів дослідження інтенсивності фіброзувальних реакцій у печінці за вмістом продуктів метаболізму компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу (ПКМ) (табл. 2.3) у крові хворих на АСГ та НАСГ залежно від наявності СПЗ вказує на те, що запальний, дисметаболічний процеси, а також порушення ферокінетики сприяють істотному дисбалансу компонентів СТ. Зокрема, у хворих на АСГ встановлено активацію процесів анаболізму колагену за зростанням у крові БЗОП – за наявності СПЗ у 2,4 рази ($p<0,05$), за відсутності – у 1,9 рази ($p<0,05$), а також істотне зростання інтенсивності процесів катаболізму колагену – за підвищенням вмісту в крові ВОП відповідно – у 1,5 та 1,4 рази ($p<0,05$), що виникло внаслідок істотного зростання колагенолітичної активності плазми крові (відповідно у 1,7 та 1,4 рази, $p<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Показники вмісту в крові білкових та вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини у хворих на неалкогольний, алкогольний стеатогепатит та стеатогепатит змішаної етіології залежно від наявності синдрому перевантаження залізом

Показник, од. вимір	ПЗО (n=25)	Групи обстежених хворих					
		Хворі на АСГ, n=60		Хворі на АСГ, n=40		Хворі на СГ 3Е, n=25	
		НАСГ із СПЗ, n=18	НАСГ , n=42	АСГ із СПЗ, n=25	АСГ, n=15	СГ 3Е із СПЗ, n=14	СГ 3Е, n=11

1	2	3	4	5	6	7	8
FibroTest, у.о.	0,18± 0,01	0,37± 0,01*	0,29± 0,01 */**	0,48±0,01 */***	0,40±0,01 */**/*	0,47±0,01 */***	0,38±0,01 */**/*
БЗОП, мкмоль/л	40,54± 2,41	63,23± 2,18*	52,31± 2,23 */**	98,62±3,41 */***	79,23±2,32 */**/*	93,74±3,25 */***	70,52± 3,74 */**/*
ВОП, мкмоль/л	12,32± 0,30	14,31± 1,04	11,43± 1,47	18,93± 1,25 */***	16,64±1,18 *	17,28±1,34 *	14,26± 1,23
ГА, ммоль/л	5,45± 0,02	6,82± 0,18*	6,17± 0,13 */**	9,82±0,16 */***	8,27±0,21 */ **/*	8,91±0,31 */***	8,02±0,38 */***
СК, ммоль/л	1,83± 0,02	2,51± 0,02*	2,24± 0,03 */**	2,93±0,02 */***	2,71±0,03 */**/*	2,80±0,01 */***	2,52±0,02 */**/*
ФНБ, мкмоль/л	37,34± 5,71	66,33± 7,18 *	59,45± 6,27 *	96,63± 7,15 */***	91,24± 6,29 */***	95,26±7,25 */***	87,13± 6,18 */***
КЛА, у.о.	0,80± 0,01	0,91± 0,01 *	0,63± 0,01 */**	1,39±0,01 */***	1,14±0,01 */**/*	1,23±0,01 */***	1,10±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 СГ із СПЗ (p<0,05); 3.***- різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05); 4. # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на АСГ (p<0,05).							

Надлишок заліза є потужним індуктором анаболізму колагену перисинусоїдальними зірчастими клітинами Іто, які активується на тлі зростання активності запалення, ендотоксикозу та оксидативного стресу [103]. Нами також встановлено істотне зростання вмісту в крові гексозамінів (ГА): за СПЗ у 1,8 рази (p<0,05), за його відсутності – у 1,5 рази (p<0,05), вмісту сіалових кислот відповідно - у 1,6 та 1,5 рази (p<0,05) та прискорена деградація фукоглікопротеїнових компонентів ПКМ (зі зростанням вмісту в крові фукози, не зв'язаної з білком (ФНБ) – відповідно у 2,6 та 2,4 рази (p<0,05)). Отримані дані, що свідчать про дисбаланс синтезу та деградації компонентів ПКМ, стали

причиною істотного зростання інтегрального показника Fibro-test, що вказує на стадію фіброзу печінки, за умов АСГ із СПЗ – у 2,7 рази у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$), за АСГ без СПЗ – у 2,2 рази ($p<0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$).

У хворих на НАСГ закономірності фіброзування печінки мають свої особливості (див. табл. 2.3). Зокрема, встановлено активацію процесів синтезу колагену із зростанням у крові БЗОП – за наявності СПЗ у 1,6 рази ($p<0,05$), за відсутності – у 1,3 рази ($p<0,05$), а також незначне зростання інтенсивності розпаду колагену – із підвищенням вмісту в крові ВОП при НАСГ із СПЗ – у 1,2 рази ($p>0,05$). За НАСГ без СПЗ вміст у крові ВОП мав тенденцію до зниження ($p>0,05$). Дещо різноспрямовані дані отримані при аналізі КЛА при НАСГ: за СПЗ зареєстровано зростання КЛА на 13,8% ($p<0,05$), однак за його відсутності КЛА при НАСГ була знижена на 21,3% ($p<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$). Тобто активовані процеси синтезу колагену при НАСГ супроводжуються гальмуванням його деградації із накопиченням у ПКМ [4-6]. У хворих на НАСГ нами встановлено також істотне зростання вмісту в крові ГА: за СПЗ у 1,3 рази ($p<0,05$), за його відсутності – у 1,2 рази ($p<0,05$), вмісту сіалових кислот відповідно - у 1,4 та 1,2 рази ($p<0,05$), та прискорена деградація фукоглікопротеїнів (вміст у крові ФНБ зріс – відповідно у 1,8 та 1,6 рази ($p<0,05$)). Наслідком зареєстрованих процесів стало зростання інтегрального показника Fibro-test за НАСГ із СПЗ – у 2,1 рази у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$), за НАСГ без СПЗ – у 1,6 рази ($p<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$).

У хворих на СГ 3Е встановлено зростання в крові БЗОП – за наявності СПЗ у 2,3 рази ($p<0,05$), за відсутності – у 1,7 рази ($p<0,05$), а також істотне підвищення вмісту в крові ВОП відповідно – у 1,4 ($p<0,05$) та 1,2 рази ($p>0,05$), що виникло внаслідок зростання колагенолітичної активності плазми крові (відповідно у 1,5 та 1,4 рази, $p<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$) (див. табл. 2.3). Водночас, зареєстровано істотне зростання вмісту в крові ГА: за СПЗ у 1,6 рази ($p<0,05$), за його відсутності – у 1,5 рази ($p<0,05$),

вмісту сіалових кислот відповідно - у 1,5 та 1,4 рази ($p<0,05$) та прискорена деградація фукоглікопротеїнових компонентів ПКМ (зі зростанням вмісту в крові фукози, не зв'язаної з білком (ФНБ) – відповідно у 2,6 та 2,3 рази ($p<0,05$)). Зареєстрований дисбаланс синтезу та деградації компонентів ПКМ став причиною зростання інтегрального показника Fibro-test, що вказує на стадію фіброзу печінки, за умов АСГ із СПЗ – у 2,6 рази у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$), за АСГ без СПЗ – у 2,1 рази ($p<0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці із показниками в групах хворих на НАСГ ($p<0,05$).

Розподіл обстежених хворих на НАСГ за стадією фіброзу, згідно з даними Fibro-test, наведено у рис 4.6. Встановлено, що у хворих на НАСГ F0 стадія фіброзу була зареєстрована у 35,7% проти 16,7% при НАСГ із СПЗ ($p<0,05$), що є вірогідно вищим у 2,1 рази. F1 стадія була зареєстрована у 38,1% пацієнтів з НАСГ проти 27,7% випадків НАСГ із СПЗ ($p>0,05$). У хворих на НАСГ F2 стадія фіброзу була зареєстрована у 23,8% проти 38,9% при НАСГ із СПЗ ($p<0,05$), що є вірогідно вищим у 1,6 рази. Водночас, F3 стадія фіброзу у хворих на НАСГ була зареєстрована у 2,4% проти 16,7% при НАСГ із СПЗ ($p<0,05$), що є вірогідно вищим у 6,9 рази (рис. 2.6). F4 стадія фіброзу у хворих на НАСГ обох груп порівняння встановлена не була.

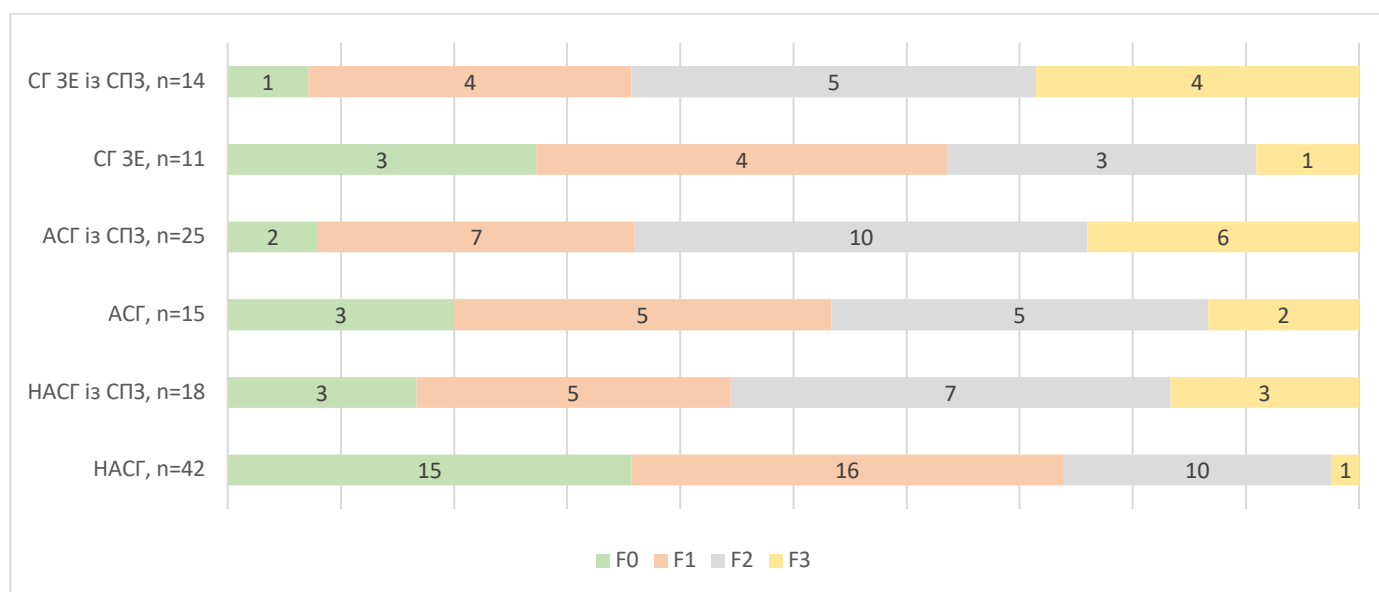


Рис. 2.6. Розподіл обстежених хворих на стеатогепатит різної етіології залежно від наявності СПЗ за стадією фіброзу печінки (за показником Fibro-test) залежно від наявності СПЗ

Розподіл обстежених хворих на АСГ та СГ ЗЕ за стадією фіброзу залежно від наявності СПЗ, виходячи з отриманих результатів Fibro-test, наведений у рис.2.6.

Встановлено, що у хворих на АСГ F0 стадія фіброзу була зареєстрована у 20,0% випадків проти 8,0% при АСГ із СПЗ ($p < 0,05$), що в останньому випадку є вірогідно нижчим у 2,5 рази. F1 стадія була зареєстрована у 33,3 % пацієнтів з АСГ проти 28,0% випадків АСГ із СПЗ ($p < 0,05$), що в останньому випадку є вищим у 1,2 рази ($p > 0,05$). У хворих на АСГ F2 стадія фіброзу була зареєстрована у 33,3% проти 40,0% при АСГ із СПЗ ($p > 0,05$) (див. рис. 4.6). У хворих на АСГ F3 стадія фіброзу була зареєстрована у 13,4% проти 24,0% при АСГ із СПЗ ($p < 0,05$), що в останньому випадку є вищим у 1,8 рази ($p < 0,05$) (див. рис. 4.6). F4 стадія фіброзу у хворих на АСГ встановлена не була в жодній підгрупі ($p > 0,05$).

Аналіз розподілу за стадіями фіброзу печінки у хворих на СГ ЗЕ F0 стадія фіброзу була зареєстрована у 27,3% випадків проти 7,1% при СГ із СПЗ ($p < 0,05$), що в останньому випадку є вірогідно нижчим у 3,8 рази. F1 стадія була зареєстрована у 36,4% пацієнтів з СГ ЗЕ проти 28,6% випадків СГ ЗЕ із СПЗ ($p < 0,05$), що в останньому випадку є вищим у 1,3 рази ($p > 0,05$). У хворих на СГ ЗЕ F2 стадія фіброзу була зареєстрована у 27,3% проти 35,7% при СГ ЗЕ із СПЗ ($p > 0,05$) (див. рис. 2.6). У хворих на СГ ЗЕ F3 стадія фіброзу була зареєстрована у 9,0% проти 28,6% при СГ ЗЕ із СПЗ ($p < 0,05$), що в останньому випадку є вищим у 3,2 рази ($p < 0,05$) (див. рис. 2.6). F4 стадія фіброзу у хворих на СГ ЗЕ встановлена не була в жодній підгрупі ($p > 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз підтверджує взаємозв'язок між показниками вмісту в крові компонентів СТ та біохімічними (фібро-тест) маркерами фіброзу печінки у хворих на НАСГ із СПЗ із маркерами біохімічних синдромів НАСГ, ОС та ЕІ (табл 2.4). Так, встановлено слабкий прямий зв'язок між показником вмісту в крові БЗОП та показником Fibro-test із показниками

вмісту в крові білірубіну ($p < 0,05$), слабкий прямий зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, КЛА, ФНБ та Fibro-test із активністю АлАТ ($p < 0,05$), слабкий прямий зв'язок між показником вмісту в крові БЗОП, ГА та Fibro-test із активністю ГГТ ($p < 0,05$), слабкий прямий та середньої сили зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, КЛА, ФНБ та Fibro-test із показником тимолової проби ($p < 0,05$), слабкий негативний зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, СК, ФНБ та Fibro-test із вмістом в крові ГВ ($p < 0,05$), слабкий-середньої сили прямий зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, КЛА, ФНБ та Fibro-test із вмістом в крові МА, АКДФГ ОХ, СМП ($p < 0,05$).

Таблиця 2.4 – Матриця кореляційних зв'язків між вмістом у крові компонентів позаклітинного матриксу та біохімічними маркерами цитолізу, холестазу, мезенхімального запалення, оксидативного стресу та ендотоксикозу у хворих на неалкогольний стеатогепатит із СПЗ (r, p)

Показники	Білір.	АлАТ	ГГТ	Тим. пр.	ГВ	МА	АКД ФГ ОХ	СМП
ВОП	0,11	0,30*	0,15	0,31*	-0,34*	0,37 *	0,33*	0,23
БЗОП	0,32*	0,37*	0,34*	0,56*	-0,41*	0,53*	0,52*	0,46*
ГА	0,16	0,31*	0,30*	0,34*	-0,26	0,51*	0,40*	0,36*
Сіал. кисл.	0,22	0,35*	0,28	0,32*	-0,33*	0,42*	0,43*	0,35*
КЛА	0,23	0,36*	0,23	0,34*	-0,25	0,46*	0,41*	0,37*
ФНБ	0,18	0,33*	0,28	0,35*	-0,36*	0,45*	0,51*	0,34*
Fibro-test	0,43*	0,38*	0,32*	0,43*	-0,33*	0,50*	0,43*	0,31*
Примітка. * - статистично значимий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).								

Дані проведеного кореляційного аналізу також підтверджують наявність слабого-середньої сили взаємозв'язку між вмістом у крові білкових та вуглеводно-білкових компонентів СТ та маркерами синдрому цитолізу (АлАТ),

сила якого зростає за наявності НАСГ із СПЗ, а також із маркерами мезенхімального запалення, оксидативного стресу та ендотоксикозу.

Проведений кореляційний аналіз підтверджує взаємозв'язок між показниками вмісту в крові компонентів СТ та біохімічними (фібро-тест) маркерами фіброзу печінки у хворих на АСГ із СПЗ із маркерами біохімічних синдромів АСГ, ОС та ЕІ (табл 2.5). Так, встановлено слабкий та середньої сили прямий зв'язок між показником вмісту в крові БЗОП, КЛА, ФНБ, показником Fibro-test із показниками вмісту в крові загального білірубину ($p < 0,05$), середньої сили прямий зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, КЛА, ФНБ та Fibro-test із активністю АсАТ ($p < 0,05$), слабкий-середньої сили прямий зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, КЛА, ФНБ та Fibro-test із активністю ГГТ ($p < 0,05$).

Таблиця 2.5 – Матриця кореляційних зв'язків між вмістом у крові компонентів позаклітинного матриксу та біохімічними маркерами цитолізу, холестази, мезенхімального запалення, оксидативного стресу та ендотоксикозу у хворих на алкогольний стеатогепатит із СПЗ (r, p)

Показники	Білір.	АсАТ	ГГТ	Тим. пр.	ГВ	МА	АКД ФГ ОХ	СМП
ВОП	0,18	0,45*	0,29*	0,51*	-0,39*	0,45 *	0,42*	0,43*
БЗОП	0,42*	0,57*	0,38*	0,62*	-0,53*	0,55*	0,51*	0,54*
ГА	0,22	0,49*	0,42*	0,54*	-0,46*	0,51*	0,56*	0,45*
Сіал. кисл.	0,27	0,56*	0,37*	0,52*	-0,45*	0,52*	0,53*	0,48*
КЛА	0,38*	0,54*	0,33*	0,57*	-0,39*	0,56*	0,52*	0,47*
ФНБ	0,31*	0,53*	0,38*	0,58*	-0,56*	0,57*	0,54*	0,47*
Fibro-test	0,49*	0,62*	0,47*	0,63*	-0,53*	0,61*	0,63*	0,53*
Примітка. * - статистично значимий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).								

Також спостерігали середньої сили зв'язок між показником вмісту в крові

ВОП, БЗОП, ГА, СК, КЛА, ФНБ та Fibro-test із показником тимолової проби ($p<0,05$), слабкий-середньої сили негативний зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, СК, ФНБ та Fibro-test із вмістом в крові ГВ ($p<0,05$), середньої сили прямий зв'язок між показником вмісту в крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, КЛА, ФНБ та Fibro-test із вмістом в крові МА, АКДФГ ОХ, СМП ($p<0,05$) (див. табл 2.5).

Слід зазначити, що порушення обміну білкових та вуглеводно-білкових компонентів СТ істотно впливає на перебіг НАСГ за умов СПЗ, і залежить від зростання вмісту в крові заліза, про що свідчить наявність сильного-середньої сили кореляційного зв'язку із більшістю маркерів обміну СТ ($p<0,05$) (табл 2.6). Маркери ліпідного дистрес-синдрому, а також регуляції ліпідного обміну лептином у слабкій-середньої сили взаємозалежності корелюють із вмістом у крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, ФНБ, КЛА та Fibro-test ($p<0,05$). Нами також встановлений істотний взаємовплив порушення обміну вуглеводів (постпрандіальна гіперглікемія) та ступеня ІР (НОМА ІР) на ступінь фіброзування печінки за більшістю вивчених параметрів ($p<0,05$) (див. додаток А18). Це свідчить про активацію процесів фіброгенезу гіперглікозильованими білками, токсичними продуктами обміну внаслідок наростаючої глюкозотоксичності та ІР у хворих на ожиріння із НАСГ та СПЗ, які також індукуються гіперлептинемією ($p<0,05$).

Також встановлено взаємовплив (середньої сили) порушення обміну білкових та вуглеводно-білкових компонентів СТ ПКМ печінки із зростанням вмісту в крові ЦК-18, який свідчить підсилення інтенсивності апоптозу гепатоцитів (див. табл 2.6).

Таблиця 2.6 – Матриця кореляційних зв'язків між вмістом у крові компонентів позаклітинного матриксу та біохімічними маркерами цитолізу, холестазу, мезенхімального запалення, оксидативного стресу та ендотоксикозу у хворих на неалкогольний стеатогепатит із СПЗ (r, p)

Показники	Залізо	ХС	ТГ	ХС	НОМА	Глюк	ЦК-18	Леп-
-----------	--------	----	----	----	------	------	-------	------

				ЛПНЩ		ПП		ТИН
ВОП	0,32*	0,38*	0,43*	0,41*	0,48*	0,47 *	0,53*	0,43*
БЗОП	0,68*	0,52*	0,55*	0,51*	0,51*	0,49 *	0,61*	0,52*
ГА	0,47*	0,38*	0,42*	0,39*	0,46*	0,41*	0,54*	0,46*
Сіал. кисл.	0,44*	0,45*	0,48*	0,42*	0,39*	0,43*	0,48*	0,45*
КЛА	0,37*	0,32*	0,45	0,46*	0,45*	0,42*	0,51*	0,47*
ФНБ	0,38*	0,35*	0,38*	0,37*	0,46*	0,43*	0,56*	0,44*
Fibro-test	0,63*	0,51*	0,52*	0,53*	0,53*	0,50*	0,63*	0,51*
Примітка. * - статистично значимий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).								

Водночас, аналіз маркерів обміну білкових та вуглеводно-білкових компонентів СТ ПКМ печінки істотно впливало на перебіг АСГ за умов СПЗ, і залежало від зростання вмісту в крові заліза - встановлено сильний-середньої сили кореляційний зв'язок із більшістю маркерів обміну СТ ($p < 0,05$) (табл. 2.7). Маркери ліпідного спектру крові, а також вмісту в крові лептину у взаємозалежності середньої сили корелюють із вмістом у крові ВОП, БЗОП, ГА, СК, ФНБ, КЛА та Fibro-test ($p < 0,05$). Нами не було встановлено взаємовпливу порушення обміну вуглеводів, ІР та апоптозу на ступінь фіброзування печінки при АСГ із СПЗ ($p > 0,05$) (див. табл. 2.7).

Таблиця 2.7 – Матриця кореляційних зв'язків між вмістом у крові компонентів позаклітинного матриксу та біохімічними маркерами цитолізу, холестази, мезенхімального запалення, оксидативного стресу та ендотоксикозу у хворих на алкогольний стеатогепатит із СПЗ (r, p)

Показники	Залізо	ХС	ТГ	ХС ЛПНЩ	НОМА	Глюк пп	ЦК-18	Леп- тин
ВОП	0,43*	0,42*	0,45*	0,43*	0,22	0,27	0,03	0,24
БЗОП	0,71*	0,53*	0,57*	0,55*	0,28	0,32*	0,11	0,20
ГА	0,55*	0,46*	0,45*	0,49*	0,26	0,21	0,14	0,16

Сіал. кисл.	0,56*	0,48*	0,49*	0,48*	0,19	0,23	0,18	0,15
КЛА	0,47*	0,45*	0,56	0,49*	0,25	0,22	0,10	0,17
ФНБ	0,49*	0,52*	0,47*	0,53*	0,27	0,33*	0,16	0,14
Fibro-test	0,67*	0,54*	0,57*	0,58*	0,28	0,30*	0,13	0,21
Примітка. * - статистично значимий коефіцієнт кореляції ($p < 0,05$).								

Резюме.

1. Перебіг АСГ супроводжувався маніфестним СПЗ у 62,5% хворих, який перебігає із гіперсидеремією (у 2,3 рази), гіперферитинемією (у 4,5 рази), гіпертрансферинемією (у 1,4 рази) та істотним зростанням відсотка НТЗ (у 1,6 рази), що зумовлює підвищену активність цитолітичного синдрому у порівнянні з перебігом АСГ без СПЗ. Встановлено кореляційний взаємозв'язок між вмістом у крові заліза та активністю АсАТ ($r=0,61$), вмістом трансферину та АсАТ ($r=0,67$), вмістом феритину та АсАТ ($r=0,75$) у хворих цієї групи. Водночас, для хворих на АСГ без СПЗ теж характерне, однак менш інтенсивне (у межах 1,3-3,5 рази), зростання вмісту в крові заліза, феритину та трансферину, що підтверджує думку вчених про те, що показники ферокінетики слід використовувати в якості значимих діагностичних критеріїв АСГ.

2. Серед хворих на НАСГ на тлі ожиріння зареєстровано маніфестацію СПЗ у 30,0% хворих, у яких було встановлено гіперсидеремію (у 1,8 рази), гіперферитинемію (у 2,7 рази), гіпертрансферинемію (у 1,2 рази), підвищення відсотка НТЗ (у 1,5 рази). Для перебігу НАСГ без СПЗ характерною була гіперферитинемія (у 1,3 рази, $p<0,05$), яку можна розцінити як маркер активного запалення.

3. Перебіг СГ ЗЕ супроводжувався маніфестним СПЗ у 56,0% хворих, який перебігає із гіперсидеремією (у 2,3 рази), гіперферитинемією (у 4,3 рази), гіпертрансферинемією (у 1,4 рази) та істотним зростанням відсотка НТЗ (у 1,6 рази) ($p<0,05$), що зумовлює підвищену активність цитолітичного синдрому у порівнянні з перебігом СГ ЗЕ без СПЗ. Водночас, для перебігу СГ ЗЕ без СПЗ теж характерне, однак менш інтенсивне (у межах 1,3-2,8 рази, $p<0,05$), зростання вмісту в крові заліза, феритину та трансферину, без підвищення відсотка НТЗ, що вказує на присутність алкогольного компонента в етіологічній палітрі СГ змішаної етіології.

4. Перебіг алкогольного, неалкогольного стеатогепатиту та СГ змішаної етіології супроводжується істотним оксидативним стресом, який наростає за приєднання СПЗ (зростання інтенсивності ПОЛ: вмісту МА у 1,9 - 2,2 рази при

АСГ, у 1,5-1,7 рази при НАСГ, у 2,0 - 2,1 рази при СГ ЗЕ, $p < 0,05$; зростання інтенсивності ОМБ: у 2,3-2,4 рази при АСГ, у 1,7-1,9 рази при НАСГ, у 2,3 - 2,5 рази при СГ ЗЕ, $p < 0,05$), а також синдромом ендогенної інтоксикації (зростання вмісту СМП у 1,8 - 2,1 рази при АСГ, у 1,4-1,7 рази при НАСГ, у 2,0 - 2,1 рази при СГ ЗЕ $p < 0,05$), маркери яких корелюють із вмістом у крові заліза ($p < 0,05$).

5. Головними ознаками дезінтеграції параметрів системи антирадикального захисту у хворих є компенсаторне, у відповідь на активацію оксидативного стресу та ендотоксикозу, підвищення активності ГП (максимальне при НАСГ із СПЗ у 1,9 рази, $p < 0,05$), та прогресуюче зниження вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону (максимальне при АСГ із СПЗ у 2,1 рази, $p < 0,05$), депо якого виснажується пропорційно інтенсивності накопичення заліза. Фактором, що частково протистоїть низці механізмів пошкодження, зумовлених надлишком заліза, є гіперурикемія: при АСГ за СПЗ – у 2,4 рази (проти 1,8 рази без СПЗ), при НАСГ – відповідно у 1,4 проти 1,3 рази, при СГ ЗЕ за СПЗ – у 2,2 рази (1,7 рази без СПЗ), ($p < 0,05$)).

6. Наявність СПЗ істотно підсилює інтенсивність апоптозу гепатоцитів: встановлено зростання вмісту в крові МЗ фракції цитокератину-18 максимально при НАСГ із СПЗ – у 6,4 рази ($p < 0,05$), що також залежить від вмісту заліза в крові ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

7. Закономірностями прогресування фіброзу печінки у хворих на АСГ із СПЗ є активація процесів анаболізму колагену (у 2,4 рази проти 1,9 рази ($p < 0,05$) за відсутності СПЗ), зростання інтенсивності процесів катаболізму колагену (відповідно у 1,5 проти 1,4 рази ($p < 0,05$), що виникло внаслідок істотного зростання колагенолітичної активності плазми крові (відповідно у 1,7 та 1,4 рази, $p < 0,05$). Важливим наслідком активації цитолізу та запалення при АСГ із СПЗ є істотне зростання вмісту в крові гексозамінів: за СПЗ у 1,8 рази проти 1,5 рази ($p < 0,05$), вмісту сіалових кислот відповідно - у 1,6 проти 1,5 рази ($p < 0,05$) та прискорена деградація фукоглікопротеїнових компонентів ПКМ (відповідно у 2,6 та 2,4 рази ($p < 0,05$)). Дисбаланс синтезу та деградації компонентів ПКМ

призвели до істотного зростання Fibro-test за АСГ із СПЗ – у 2,7 рази проти 2,2 рази ($p<0,05$) за його відсутності.

8. У хворих на НАСГ встановлені наступні закономірності фіброзування печінки: активацію процесів синтезу колагену (за наявності СПЗ у 1,6 рази ($p<0,05$), за відсутності – у 1,3 рази ($p<0,05$)), незначне зростання інтенсивності розпаду колагену при НАСГ із СПЗ – у 1,2 рази ($p>0,05$); зростання КЛА на 13,8 % ($p<0,05$) за СПЗ, однак за його відсутності КЛА при НАСГ була знижена на 21,3 % ($p<0,05$). Для хворих на НАСГ характерне зростання вмісту в крові ГА: за СПЗ у 1,3 рази ($p<0,05$) проти 1,2 рази ($p<0,05$), вмісту сіалових кислот відповідно - у 1,4 проти 1,2 рази ($p<0,05$), та прискорена деградація фукоглікопротеїнів (відповідно у 1,8 проти 1,6 рази ($p<0,05$)). Наслідком зареєстрованих процесів стало зростання інтегрального показника Fibro-test за НАСГ із СПЗ – у 2,1 рази, за НАСГ без СПЗ – у 1,6 рази ($p<0,05$).

9. Закономірностями фіброзування тканини печінки у хворих на СГ 3Е із СПЗ є активація процесів анаболізму колагену (у 2,3 рази проти 1,7 рази ($p<0,05$) за відсутності СПЗ), зростання інтенсивності процесів катаболізму колагену (у 1,4 проти 1,2 рази ($p<0,05$)), що виникло внаслідок істотного зростання колагенолітичної активності плазми крові (відповідно у 1,5 та 1,4 рази, $p<0,05$). Важливим наслідком активації цитолізу та запалення при СГ 3Е із СПЗ є істотне зростання вмісту в крові гексозамінів: за СПЗ у 1,6 рази проти 1,5 рази ($p<0,05$), вмісту сіалових кислот відповідно - у 1,5 проти 1,4 рази ($p<0,05$) та прискорена деградація фукоглікопротеїнових компонентів ПКМ (відповідно у 2,6 та 2,3 рази ($p<0,05$)). Дисбаланс синтезу та деградації компонентів ПКМ призвели до істотного зростання показника Fibro-test за АСГ із СПЗ – у 2,6 рази проти 2,1 рази ($p<0,05$) за його відсутності.

РОЗДІЛ 3 ГІСТОПАТОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ТА КІСТКОВОГО МОЗКУ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ ТА АЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТАХ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СИНДРОМУ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ

Метою наступного етапу нашого дослідження було вивчити окремі гістопатологічні та гістохімічні зміни печінки та кісткового мозку при стеатогепаті різної етіології за умов наявної синдрому перевантаження залізом.

Гістопатологічні особливості печінки встановлювалися на основі методики забарвлення гематоксиліном у еозином, з підтвердженням, в разі необхідності, гістохімічними методами забарвлення на жир (метод з суданом-III) та на колагенові волокна (метод з хромотропом-водним блакитним за Н.З.Слінченко). Підтвердженням запального процесу в печінці були: 1) явища альтерації у вигляді жирової дистрофії (стеатозу) гепатоцитів, оборотного набухання гепатоцитів (зерниста дистрофія та вакуольна дистрофія), некрозу гепатоцитів (переважно по типу колікваційного некрозу, онкозу); 2) явища ексудації у вигляді осередкового повнокров'я синусоїдів та венозних судин портальних трактів із збільшенням їхнього питомого об'єму, лімфоцитарної інфільтрації портальних трактів; 3) явища проліферації у вигляді збільшення числа двоядерних гепатоцитів, збільшенні площі сполучної тканини з проліферацією фібробластів та у вигляді так званих проточкових реакцій (проліферації епітелію жовчних каналців у портальних трактах). За одним із названих параметрів розбіжностей у групах дослідження у середньому не спостерігалось ($p > 0,05$), за іншими – відмічалася статистично значуща розбіжність ($p < 0,05$). Так, не було виявлено розбіжності за ступенем лімфоцитарної інфільтрації, за числом двоядерних гепатоцитів. Названі процеси були нерівномірно вираженими як у печінці кожного окремого пацієнта (у зразках, взятих із різних відділів печінки), так і значно коливалися від пацієнта до пацієнта в середніх значеннях. Напевно, саме значний рівень цих коливань став причиною відсутності статистично значущої розбіжності в середніх тенденціях. Хоча, в лімфоцитарних інфільтратах різко переважали лімфоцити (понад 95% від всіх клітин інфільтрату, все ж серед лімфоцитів можна було відмітити макрофаги та окремі поліморфноядерні лейкоцити.

Двоядерні гепатоцити не вирізнялися якими-небудь морфологічними особливостями.

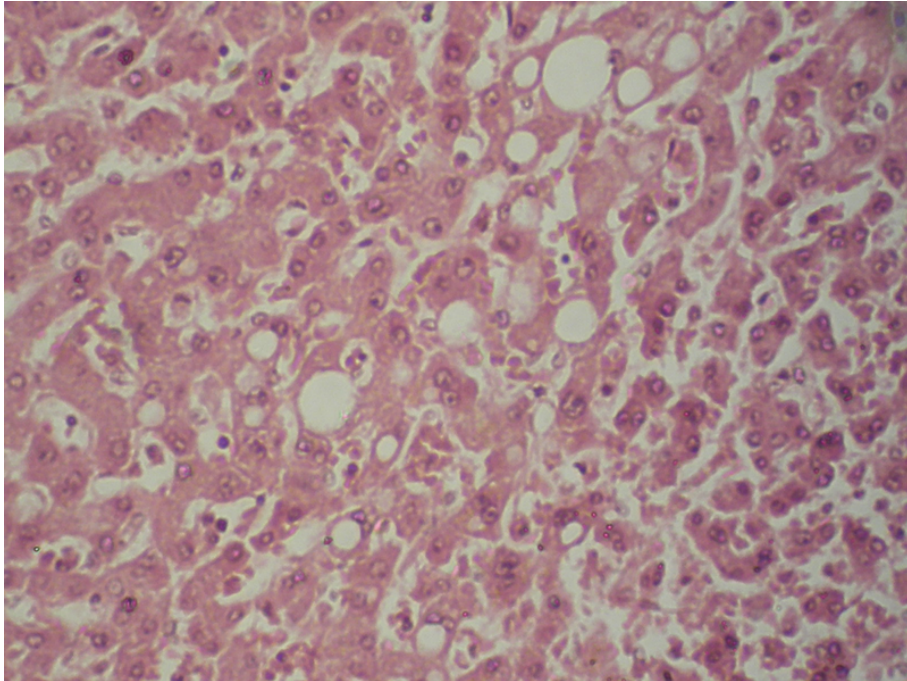


Рис. 3.1. Мікрофотографія печінки хворого К. на НАСГ. У полі зору видно велику кількість гепатоцитів у стані некрозу (з пікнотичними ядрами), окремі гепатоцити в стані жирової паренхіматозної дистрофії (білі об'єкти круглястої форми), Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.20^х. Ок.10^х.

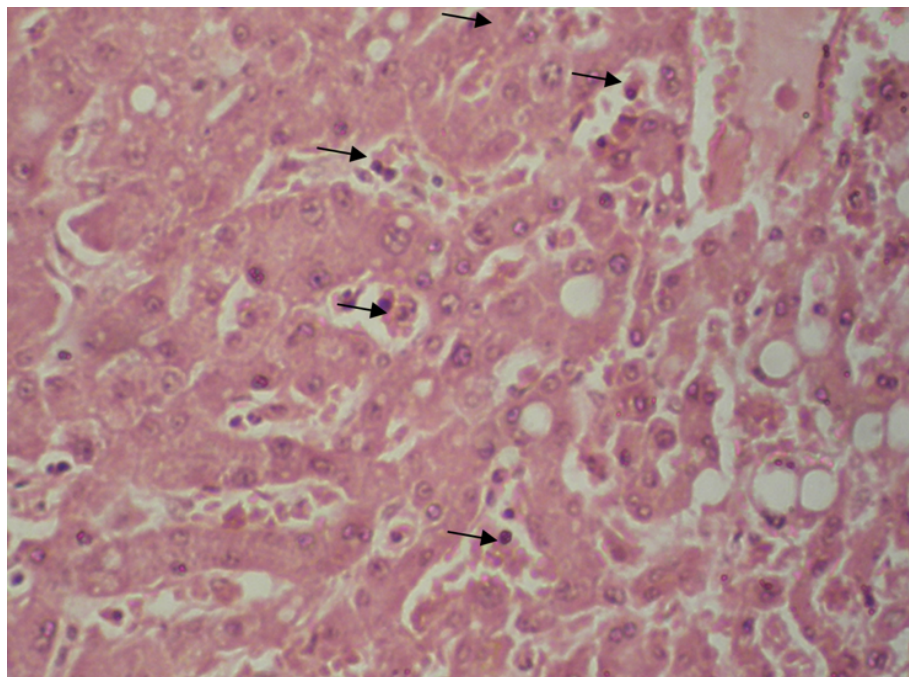


Рис. 3.2. Мікрофотографія печінки хворого Т. на АСГ. У полі зору видно

велику кількість гепатоцитів у стані некрозу (з пікнотичними ядрами), окремі гепатоцити в стані жирової паренхіматозної дистрофії (білі об'єкти круглястої форми), Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.20^x. Ок.10^x.

Найбільш тяжким проявом альтерації є загибель гепатоцитів переважно у вигляді некрозу. Апоптоз гепатоцитів був рідкісною знахідкою у вивчених вірцях тканини печінки у всіх групах дослідження і тому у кількісному відношенні статистичного значення не мав.

Жирова дистрофія гепатоцитів виявлялася у всіх хворих на НАСГ та АСГ, що власне і зрозуміло із назви цих нозологічних одиниць, однак вираженість цього загально-патологічного процесу була не однаковою (табл 3.1). Слід вказати також на те, що жирова дистрофія гепатоцитів сильно коливалася в межах тканини печінки в кожного окремо взятого пацієнта, тотального ураження гепатоцитів стеатозом не відмічалось. Найбільший відсоток гепатоцитів, уражених стеатозом виявлений у пацієнтів з НАСГ без анемії, у цих хворих було уражено майже дві третини гепатоцитів цим запально-патологічним процесом (рис. 3.3).

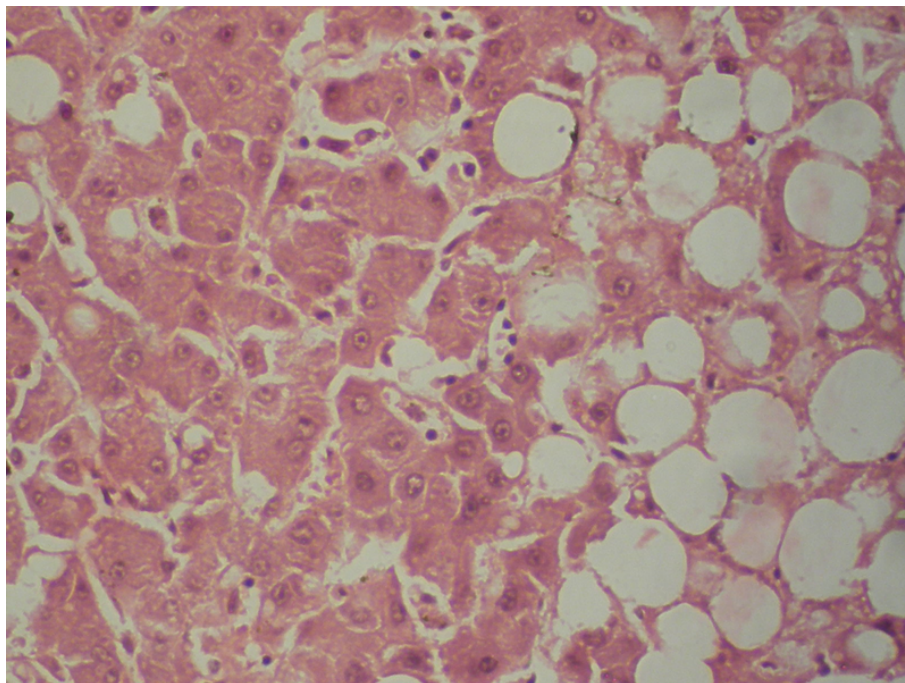


Рис. 3.3. Мікрофотографія печінки хворого К. на НАСГ. Багато гепатоцитів в стані жирової паренхіматозної дистрофії (білі об'єкти круглястої форми переважно в правій частині світлин). Забарвлення гематоксилином і еозином.

Таблиця 3.1 – Морфометричні параметри печінки при неалкогольному та алкогольному гепатитах залежно від наявності супутньої анемії ($M \pm m$)

Показники / од. вимірювання	Групи обстежених хворих					
	НАСГ, n=30	АСГ, n=20	НАСГ, з анемією n=12	АСГ, з анемією n=9	НАСГ, без анемії n=18	АСГ, без анемії n=11
Відсоток гепатоцитів у стані некрозу / %	14±0,13	29,0± 0,15*	21,2± 0,23	36±0,25*	6,2±0,22#	6,2±0,23#
Відсоток гепатоцитів у стані оборотного набухання / %	18±0,45	25± 0,44*	33±0,55	23±0,53*	18±0,51#	12±0,53 */#
Відсоток гепатоцитів у стані жирової дистрофії / %	53±0,41	38±0,48 *	47±0,54	25±0,54*	62±0,52#	47±0,54 */#
Питомий об'єм синусоїдів / %	4,1±0,10	5,9±0,14 *	4,2±0,13	6,1±0,19 *	4,1±0,14#	5,7±0,19 */#
Питомий об'єм сполучної тканини / %	8,8±0,12	9,7±0,16 *	6,8±0,24	8,4±0,26 *	10,9±0,24#	11,4±0,26#
Питомий об'єм жовчних протоків у межах портальних трактів / %	11±0,11	12,0± 0,12*	16,2± 0,17	21±0,16*	5,4±0,10#	5,7±0,10#
Примітка. * - різниця вірогідна при порівнянні показників у хворих на НАСГ та АСГ ($p<0,05$); # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих з анемією ($p<0,05$).						

Також слід зазначити, що вище вказувалося на те, що ознаки проліферації за критерієм відсотка двоядерних гепатоцитів не відрізнялися між групами дослідження. Однак, були наявними розбіжності за такими ознаками проліферативних процесів, як розростання сполучної тканини та проточкові реакції, про які судили на основі питомого об'єму жовчних проточків у межах портальних трактів (%).

У рамках ідеї проведеного дослідження було виконане гістохімічне визначення сполук Fe^{2+} та Fe^{3+} у гепатоцитах та ретикулоендотеліоцитах (клітинах Купфера) з кількісною оцінкою результатів із застосуванням вимірювання оптичної густини специфічного забарвлення методом комп'ютерної мікроденситометрії. Типи клітин (гепатоцити та ретикулоендотеліоцити) визначали завдяки характерній локалізації, групуванню та формі клітин. У середньому при АСГ оптична густина забарвлення на Fe^{2+} , як в зірчастих ретикулоендотеліоцитах, так і в гепатоцитах є вищою, ніж при НАСГ у 1,2 рази ($p < 0,05$).

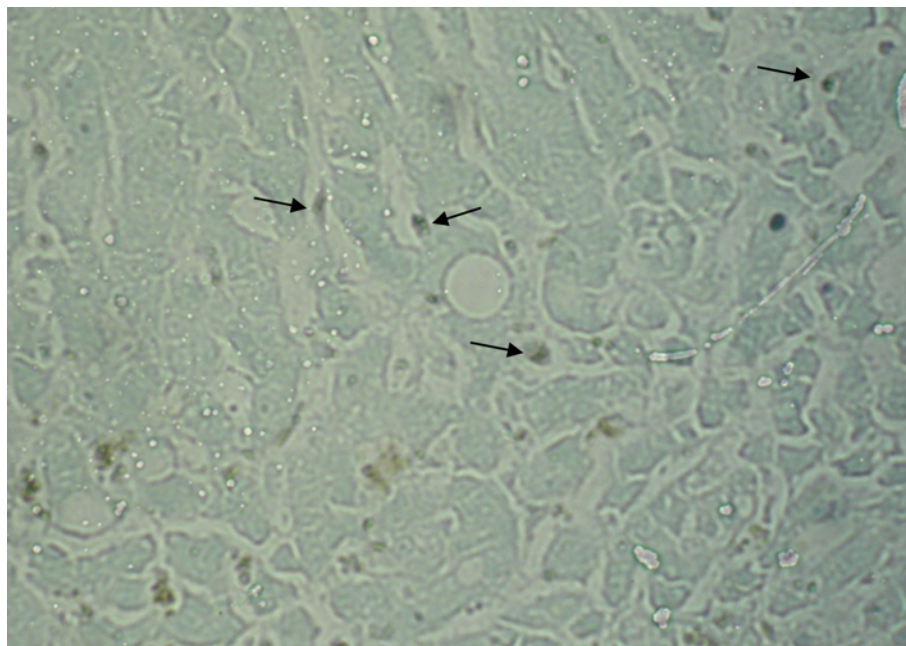


Рис. 3.4. Мікрофотографія печінки хворого В. на НАСГ без анемії. Стрілками вказані зірчасті ретикулоендотеліоцити, інші клітини – гепатоцити. Гістохімічне забарвлення на залізо 2+. Об.40^x. Ок.10^x.

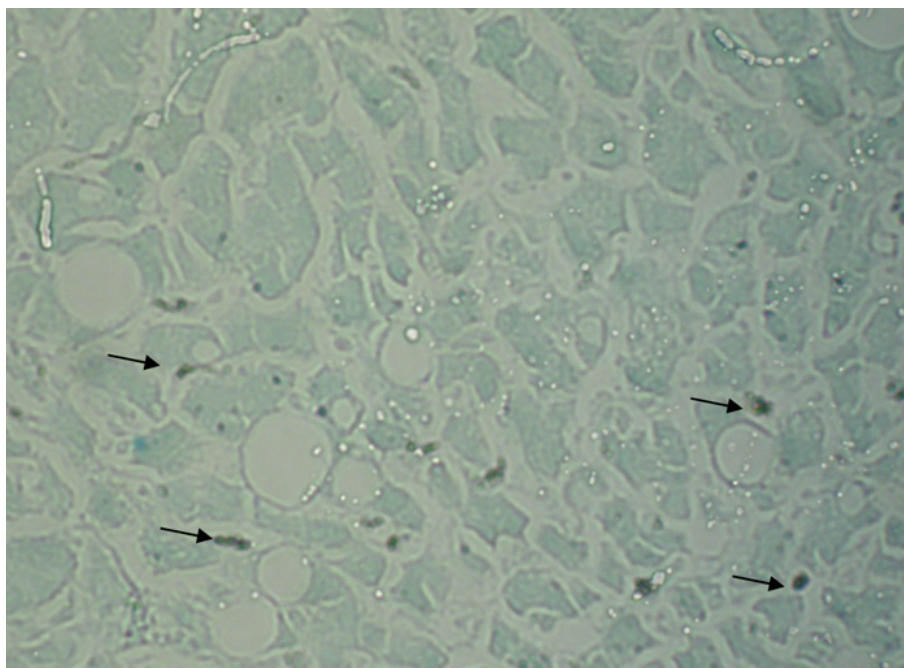


Рис. 3.5. Мікрофотографія печінки хворого Н. на АСГ Стрілками вказані зірчасті ретикулоендотеліоцити, інші клітини – гепатоцити. Гістохімічне забарвлення на залізо 2+. Об.40^x. Ок.10^x.

При гістохімічних дослідженнях Fe^{3+} в клітинах печінки в цілому виявлені ті ж закономірності, що і для Fe^{2+} , тобто при АСГ оптична густина є у середньому вищою, ніж при НАСГ у 1,3 рази ($p < 0,05$). Єдиною відмінністю було те, що забарвлення на Fe^{2+} було менш інтенсивним, ніж на Fe^{3+} . У хворих на АСГ має місце вірогідний СПЗ із підвищеним накопиченням його як 2+, так 3+ валентної форми у клітинах печінки – ретикулоендотеліоцитах та гепатоцитах.

Встановлено, що при АСГ у кістковому мозку різко зменшується питомий об'єм кровотворних елементів, але зростає питомий об'єм інших структур – ліпоцитів та кісткових балок. При гістохімічному дослідженні кісткового мозку на Fe^{2+} та Fe^{3+} встановлено, що при АСГ у порівнянні з НАСГ в кровотворних елементах пунктату кісткового мозку знижується оптична густина забарвлення на Fe^{2+} , однак, не відмічено змін в кровотворних елементах пунктату кісткового мозку щодо Fe^{3+} .

При дослідженні пунктатів кісткового мозку при постановці гістохімічної реакції на Fe^{2+} було відмічено окремі осередки підвищеного вмісту Fe^{2+} в кровотворних елементах кісткового мозку на стандартній площі гістологічного зрізу.

Неочікуваним результатом було те, що при АСГ кількість таких осередків була значно вищою за НАСГ – у 3,4 рази ($p < 0,05$), особливо при анемії – у 4,2 рази ($p < 0,05$).

При постановці гістохімічної реакції на Fe^{2+} в кістковому мозку по периферії кісткових балок відмічалася підвищена інтенсивність забарвлення. Вимірювання оптичної густини цього забарвлення показало, що при АГС вона є значно вищою (у 1,9 рази, ($p < 0,05$)), ніж при НАСГ.

Отже, у хворих на АСГ має місце вірогідний синдром перевантаження залізом із підвищеним накопиченням його як $2+$, так $3+$ валентної форми у клітинах печінки – ретикулоендотеліоцитах та гепатоцитах. При алкогольному стеатогепатиті оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe^{2+} у ретикулоендотеліоцитах печінки у 1,2 рази, а у гепатоцитах – у 1,3 рази вища ніж при неалкогольному стеатогепатиті. При алкогольному стеатогепатиті оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe^{3+} у ретикулоендотеліоцитах печінки та гепатоцитах у 1,3 рази вища, ніж при неалкогольному стеатогепатиті, і також не залежить від наявної анемії. Вимірювання оптичної густини забарвлення на Fe^{2+} по периферії кісткових балок пунктату кісткового мозку показало, що при АГС вона є значно вищою (у 1,9 рази, ($p < 0,05$)), ніж при НАСГ.

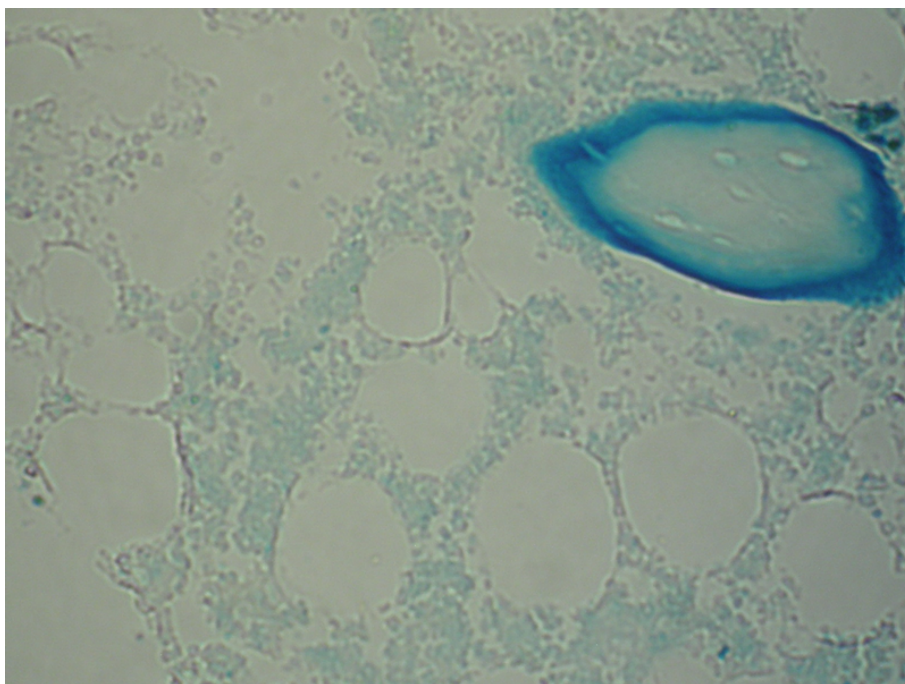


Рис. 3.6 – Мікрофотографія кісткового мозку хворого Т. на АСГ без анемії.

Стрілками вказані кровотворні елементи. Гістохімічне забарвлення на залізо 2+.

Об.40^x. Ок.10^x.

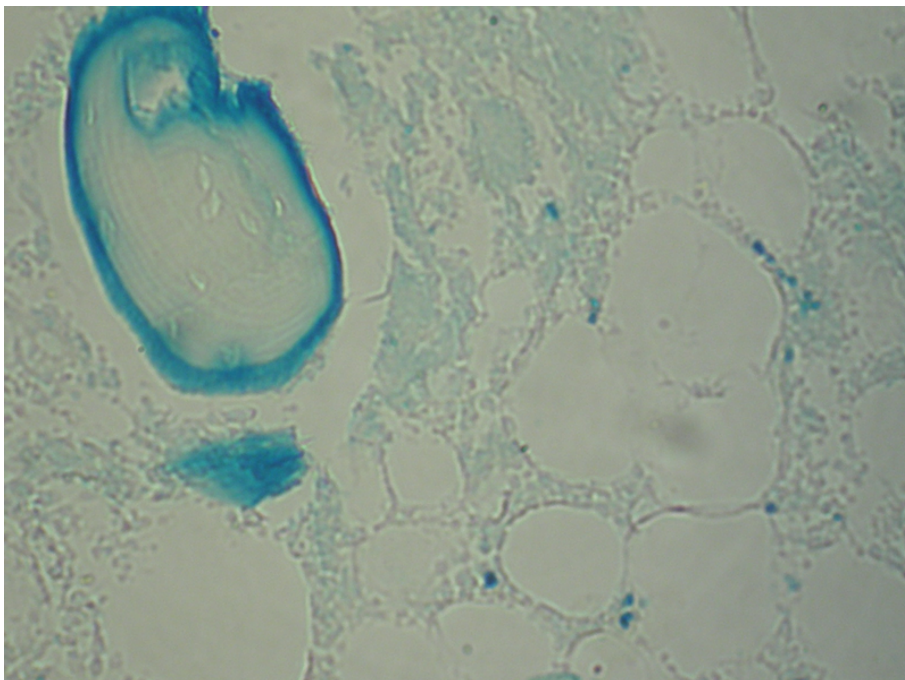


Рис. 3.7 – Мікрофотографія кісткового мозку хворого ІІІ. на АСГ з анемією. Стрілками вказані кровотворні елементи. Гістохімічне забарвлення на залізо 2+.

Об.40^x. Ок.10^x.

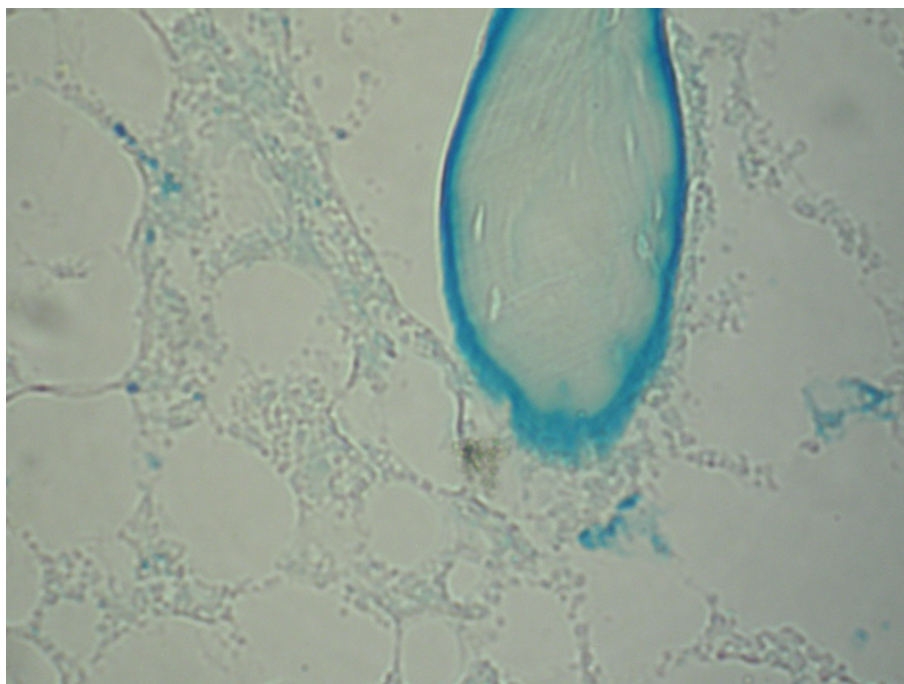


Рис. 3.8 – Мікрофотографія кісткового мозку хворого Ж. на НАСГ без анемії. Стрілками вказані кровотворні елементи. Гістохімічне забарвлення на залізо 2+.

Об.40^х. Ок.10^х.

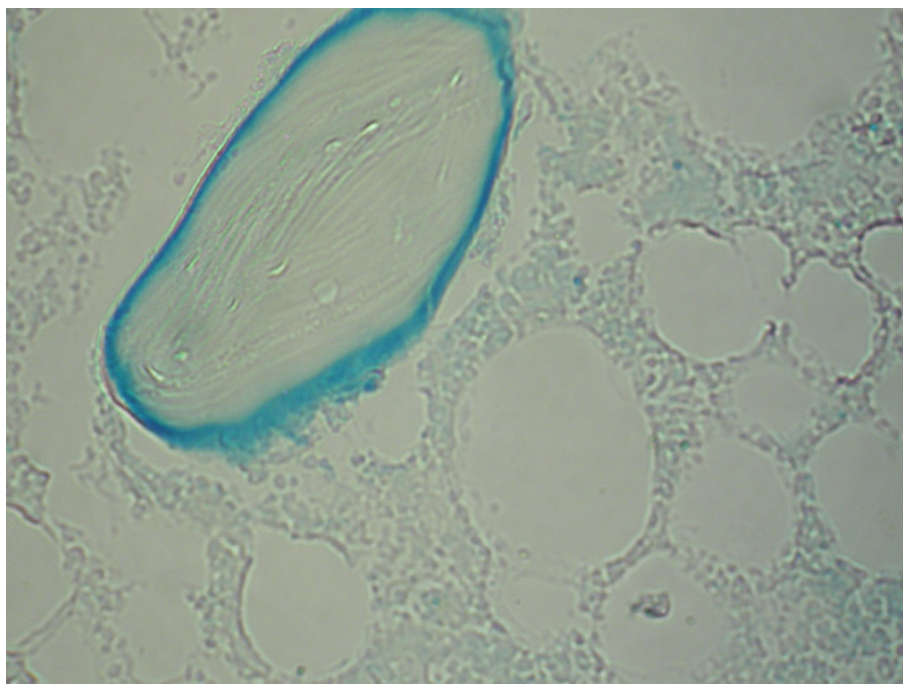


Рис. 3.9 - Мікрофотографія кісткового мозку хворого Н. на НАСГ з анемією. Стрілками вказані кровотворні елементи. Гістохімічне забарвлення на залізо 2+.

Об.40^х. Ок.10^х.

При дослідженні пунктатів кісткового мозку при постановці гістохімічної реакції на Fe^{2+} було відмічені окремі осередки підвищеного вмісту Fe^{2+} в кровотворних елементах кісткового мозку на стандартній площі гістологічного зрізу. Неочікуваним результатом було те, що при АСГ кількість таких осередків була значно вищою (рис. 5.25-5.26) за НАСГ (рис. 5.27-5.28) – у 3,4 рази ($p < 0,05$), особливо при анемії – у 4,2 рази ($p < 0,05$) (рис. 5.26). Конкретні цифри наведено в додатку А25.

Як добре видно з рисунків 5.25-5.26 при постановці гістохімічної реакції на Fe^{2+} в кістковому мозку по периферії кісткових балок відмічалася підвищена інтенсивність забарвлення. Вимірювання оптичної густини цього забарвлення (додаток А26) показало, що при АГС вона є значно вищою (у 1,9 рази, ($p < 0,05$)), ніж при НАСГ, але анемія мало впливала на цей показник ($p > 0,05$).

Отже, у хворих на АСГ має місце вірогідний синдром перевантаження залізом із підвищеним накопиченням його як 2+, так 3+ валентної форми у клітинах печінки – ретикулоендотеліоцитах та гепатоцитах. При алкогольному стеатогепатиті оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe^{2+} у ретикулоендотеліоцитах печінки у 1,2

рази, а у гепатоцитах – у 1,3 рази вища ніж при неалкогольному стеатогепатиті не залежно чи є супутня анемія, чи немає. При алкогольному стеатогепатиті оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe^{3+} у ретикулоендотеліоцитах печінки та гепатоцитах у 1,3 рази вища, ніж при неалкогольному стеатогепатиті, і також не залежить від наявної анемії. Вимірювання оптичної густини забарвлення на Fe^{2+} по периферії кісткових балок пунктату кісткового мозку показало, що при АГС вона є значно вищою (у 1,9 рази, ($p < 0,05$)), ніж при НАСГ, але анемія мало впливала на цей показник ($p > 0,05$).

Резюме.

1. За коморбідності жирової хвороби печінки з анемією як при НАСГ, так і при АСГ формується значно вищий відсоток уражених оборотним набуханням гепатоцитів, що збігається з тенденціями за онкозом гепатоцитів.

2. У хворих на алкогольний стеатогепатит має місце вірогідний синдром перевантаження залізом із підвищеним накопиченням його як 2+, так 3+ валентної форми у клітинах печінки – ретикулоендотеліоцитах та гепатоцитах. За умови алкогольного стеатогепатиту оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe^{2+} у ретикулоендотеліоцитах печінки у 1,2 рази, а у гепатоцитах – у 1,3 рази вища ніж при неалкогольному стеатогепатиті не залежно чи є супутня анемія, чи немає. При алкогольному стеатогепатиті оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe^{3+} у ретикулоендотеліоцитах печінки та гепатоцитах у 1,3 рази вища, ніж при неалкогольному стеатогепатиті, і також не залежить від наявної анемії. Вимірювання оптичної густини забарвлення на Fe^{2+} по периферії кісткових балок пунктату кісткового мозку показало, що при АГС вона є значно вищою (у 1,9 рази, ($p < 0,05$)), ніж при НАСГ, але анемія мало впливала на цей показник ($p > 0,05$).

РОЗДІЛ 4 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ ТА АЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ІЗ СИНДРОМОМ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ

4.1. Обґрунтування доцільності застосування дискретного плазмаферезу у комплексній терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит із синдромом перевантаження залізом

Метою дослідження було встановити ефективність дискретного плазмаферезу у хворих на неалкогольний стеатогепатит із синдромом перевантаження залізом.

Під впливом терапії пацієнти відмічали покращення самопочуття, зменшення симптомів астено-вегетативного, інтоксикаційного синдрому, диспепсичних проявів на 6–7-й день від початку лікування. У той же термін у більшості хворих зникло відчуття тяжкості та біль у правій підреберній ділянці 16 (88,8%, $p<0,05$), а також практично не турбували диспепсичні явища 14 (77,7%). Через 2 тижні від початку лікування не було зареєстровано клінічних проявів синдрому холестазу в 13 (72,2%) хворих ($p<0,05$). Показники біохімічного аналізу крові у динаміці лікування плазмаферезом наведені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Показники біохімічного аналізу крові у динаміці лікування хворих на НАСГ із СПЗ за допомогою дискретного плазмаферезу ($M \pm m$)

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
1	2	3	4
Білірубін заг., мкмоль/л	19,20±1,15	43,75±2,31 *	11,02±0,62 */**
Білірубін пр., мкмоль/л	4,51±0,27	17,23±1,25*	2,05±0,11 */**
Білірубін непр., мкмоль/л	14,69±0,43	26,52±1,10*	8,97±0,54 */**
Сечова кислота, мкмоль/л	242,32±8,27	332,93±12,55 *	270,52±8,95 **
Альбумін, г/л	43,15±2,73	28,32±1,16*	42,35±2,13 **
Загальний білок, г/л	76,41±4,32	57,34±2,32*	76,42±4,36 **

Тимолова проба, у.о.	2,52±0,15	4,82±0,15 *	3,01±0,12 **
Сечовина, ммоль/л	4,12±0,74	6,12±0,75	4,15±0,52 **
Креатинін, мкмоль/л	59,51±1,75	67,43±3,86	53,54±2,72 **
АсАТ, Од/л	25,21±1,53	49,20±1,42*	22,13±0,9 **
АлАТ, Од/л	22,80±1,71	69,85 ±2,82*	29,37±0,8 **
ЛДГ заг., Од/л	164,56±4,31	430,32±12,75 *	299,55±10,52 */**
Лужна фосфатаза, Од/л	58,23±4,15	114,92 ±5,25 *	72,34±8,33 **
ГГТ, Од/л	34,81±5,33	134,95±8,47*	65,02±4,97 */**
Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування (p<0,05).			

У результаті проведеного двотижневого лікування вдалося суттєво знизити первинно підвищені наступні показники крові: активність АлАТ – у 2,4 рази, АсАТ – у 2,2 рази, ЛДГ – у 1,4 рази, ЛФ – у 1,6 рази, ГГТ – у 2,1 рази (p<0,05) (табл. 7.1), вміст у крові загального білірубіну – у 3,9 рази, прямого білірубіну – у 8,4 рази, непрямого білірубіну – у 2,9 рази, сечової кислоти – у 1,2 рази; тимолової проби – у 1,6 рази (p<0,05) із досягненням рівня референтних значень (див. табл. 4.1).

У результаті проведеного комплексного лікування у поєднанні з плазмаферезом у обстежених хворих спостерігалися досить переконливі, на нашу думку, зміни показників ліпідного спектру крові (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Показники ліпідного спектру крові, глікемії натще та вмісту в крові інсуліну у динаміці лікування хворих на НАСГ за допомогою дискретного плазмаферезу

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Холестерол заг., ммоль/л	4,52±0,06	7,46±0,13*	2,73±0,71 */**

ТГ, ммоль/л	1,57±0,04	5,38±0,17*	1,32±0,05 **
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,02	0,95±0,02*	1,16±0,02 **
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,53±0,15	4,06±0,16*	2,25±0,13 **
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,71±0,02	2,42±0,82*	0,59±0,01 **
ІА, од	2,45±0,07	6,85±0,08*	1,35±0,06 **
Глюкоза натще, ммоль/л	4,52±0,10	5,89±0,06*	4,19±0,23 **
Інсулін, мкОД/мл	9,83±1,11	24,35±2,21*	12,78±1,25 **
НОМА-ІR	1,24±0,05	3,19±0,10*	1,57±0,13 **
Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування (p<0,05)			

Так, первинно підвищений рівень загального ХС знизився у 2,4 рази, причому як за рахунок ЛПДНЩ – у 4,1 рази, так і інших ліпідних фракцій: ХС ЛПНЩ – у 2,0 рази, ТГ – у 4,1 рази (p<0,05), причому більшість ліпідних фракцій після лікування досягли норми. Суттєво (у 4,3 рази) знизився і ІА (p<0,05) (див. табл. 4.2).

Вплив курсу сеансів плазмаферезу сприяв оптимізації глікемії та секреції інсуліну (див. табл. 4.2). Так, вміст у крові глюкози натще знизився у 1,4 рази (p<0,05), вміст інсуліну – у 1,9 рази (p<0,05), внаслідок чого НОМА-ІR знизився у 2,0 рази і досяг рівня нормативних показників (див. табл. 4.2). Останній факт свідчить про зниження ступеня ІР під впливом плазмаферезу.

Показники ферокінетики зазнали також істотних змін під впливом лікування плазмаферезом (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Показники гомеостазу заліза у крові в динаміці лікування хворих на НАСГ за допомогою дискретного плазмаферезу

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Залізо (Fe), мкмоль/л	17,62±1,23	32,33±1,21*	14,63±2,13 **

Феритин, нг/мл	80,31±5,87	219,83±7,17*	173,92±7,08 */**
Трансферин, г/л	2,43±0,01	2,95±0,01*	2,51±0,01 */**
НТЗ, %	28,85±1,41	43,62±1,33*	21,61±0,97 */**
Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування (p<0,05).			

Так, вміст сироваткового заліза знизився у 2,2 рази; вміст феритину у 1,3 рази – у чоловіків і у 1,2 – у жінок. Вміст трансферину знизився у 1,2 рази (p<0,05), а показник НТЗ – у 2,0 рази (табл. 4.3). Зазначені зміни, на нашу думку, зменшують ризик розвитку СПЗ, який, сприяє прогресуванню НАСГ.

Таблиця 4.4 – Показники клінічного аналізу крові в динаміці лікування хворих на НАСГ за допомогою дискретного плазмаферезу

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Еритроцити, Т/л	4,23±0,31	5,02±0,31	5,11±0,28
Гемоглобін, г/л	132,81±3,23	157,81±6,32	138,53±7,84
Гематокрит, %	38,62±1,41	42,51±1,34	37,23±3,55
Лейкоцити, Г/л	8,71±0,31	8,64±0,56	6,92±0,30
Тромбоцити, Г/л	264,52±12,33	259,23±10,72	260,75±12,83
ШОЕ, мм/год	4,3±0,24	15,92±0,81*	6,13±0,22*/**
Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування (p<0,05).			

У той же час зміни в гемограмі після проведеного лікування були мінімальними. Так, невірогідно знизилися, проте залишалися в межах норми, кількість еритроцитів, лейкоцитів у одиниці об'єму крові, та вміст гемоглобіну (табл. 4.4). Вірогідно після лікування знизилась ШОЕ – 2,3 рази (p<0,05), що є також вказує на ефективність плазмаферезу, з якого, на нашу думку, треба

починати терапію НАСГ із СПЗ. Проведений курс лікування дискретним плазмаферезом хворих на НАСГ сприяв корекції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу та справив потужну дезінтоксикаційну дію (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Біохімічні показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу у хворих на неалкогольний стеатогепатит у динаміці лікування дискретним плазмаферезом ($M \pm m$)

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
МА пл, мкмоль/л	$3,90 \pm 0,05$	$6,86 \pm 0,08^*$	$4,13 \pm 0,06^{**}$
АКДФГ ОХ, о.о.г./г білка, 430 нм	$1,58 \pm 0,03$	$3,03 \pm 0,04^*$	$1,75 \pm 0,03^{**/*}$
СМП 254, у.о./л	$0,21 \pm 0,001$	$0,34 \pm 0,002^*$	$0,21 \pm 0,001^{**}$
ГВ, мкМ/г Нв	$6,12 \pm 0,34$	$3,87 \pm 0,21^*$	$5,53 \pm 0,33^{**}$
Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування ($p < 0,05$).			

Згідно з отриманими даними, вміст у крові МА та АКДФГ ОХ знизився після лікування у 1,7 рази ($p < 0,05$), вміст у крові СМП знизився у 1,6 рази ($p < 0,05$), що вказує на зниження інтенсивності ЕІ за рахунок ПОЛ. Позитивним результатом слід вважати вірогідне зростання вмісту в крові ГВ у 1,4 рази ($p < 0,05$), який після лікування досяг референтних значень ($p > 0,05$).

Оскільки надлишок заліза є потужним індуктором фіброгенезу, наша робоча гіпотеза стосувалася ймовірності корекції обміну компонентів ПМК печінки за умов усунення гіперсидеремії, гіперферитинемії. Як показали отримані дані (табл. 4.6), вміст у крові БЗОП під впливом плазмаферезу знизився у 1,4 рази ($p < 0,05$), ГА – у 1,3 рази ($p < 0,05$), ФНБ – у 1,6 рази ($p < 0,05$).

Таким чином, наша робоча гіпотеза знайшла своє підтвердження. Використання сеансів дискретного плазмаферезу у хворих із НАСГ в поєднанні із СПЗ, які супроводжувались гіперферитинемією, ІР та ожирінням призвело до суттєвого покращення самопочуття пацієнтів, зменшення активності маркерів

цитолізу, холестазу, мезенхімально запалення в крові, рівня глікемії, із зменшенням вмісту в крові глюкози натще, інсуліну та ступеня ІР, зниження вмісту в крові ХС, триацилгліцеролів, проатерогенних ЛПНЩ, ЛПДНЩ, заліза та феритину, а також маркерів інтенсивності ПОЛ, ОМБ, ЕІ, анаболізму колагену, гексозамінів, знизилась активність деградації фукози ПМК на тлі відновлення вмісту в крові ГВ.

Таблиця 4.6 – Показники вмісту в крові білкових та вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини у хворих на неалкогольний стеатогепатит у динаміці лікування дискретним плазмаферезом ($M \pm m$)

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
БЗОП, мкмоль/л	40,54±2,41	63,23±2,18*	43,83±2,06 **
ВОП, мкмоль/л	12,32±0,30	14,31±1,04	12,12±0,43
ГА, ммоль/л	5,45±0,02	6,82±0,18*	5,41±0,12 **
ФНБ, мкмоль/л	37,34±5,71	66,33±7,18 *	42,74±6,50 **
КЛА, у.о.	0,80±0,01	0,91±0,01 *	0,81±0,01 **
Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування ($p < 0,05$).			

4.2. Ефективність застосування дискретного плазмаферезу у комплексній терапії хворих на стеатогепатит алкогольної та змішаної етіології із синдромом перевантаження залізом

Метою даного фрагменту дослідження було встановити ефективність дискретного плазмаферезу у хворих на алкогольний стеатогепатит та стеатогепатит змішаної етіології із синдромом перевантаження залізом.

Через 2 тижні терапії (8 сеансів) пацієнти відмічали істотне покращення самопочуття, зменшення симптомів астено-вегетативного синдрому, диспепсичних проявів на 6–7-й день від початку лікування. Показники біохімічного аналізу крові у динаміці лікування плазмаферезом наведені у табл. 4.7.

Таблиця 4.7 – Показники біохімічного аналізу крові у динаміці лікування хворих на АСГ із СПЗ за допомогою дискретного плазмаферезу ($M \pm m$)

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Білірубін заг., мкмоль/л	19,20±1,15	113,25±5,56*	32,88±3,19 */**
Білірубін пр., мкмоль/л	4,51±0,27	32,73±2,14*	5,21±0,42 **
Білірубін непр., мкмоль/л	14,69±0,43	80,52±4,32*	27,67±0,54 */**
Сечова кислота, мкмоль/л	242,32±8,27	552,38±13,24*	286,38±7,33 **
Альбумін, г/л	43,15±2,73	26,12±1,29*	38,34±2,15 **
Загальний білок, г/л	76,41±4,32	53,87±3,18*	65,72±3,26 **
Тимолова проба, у.о.	2,52±0,15	7,12±0,26*	4,93±0,17 */**
Сечовина, ммоль/л	4,12±0,74	8,06±0,78*	5,35±0,63 **
Креатинін, мкмоль/л	59,51±1,75	86,29±4,52*	66,24±3,72 **
АсАТ, Од/л	25,21±1,53	123,87±6,35*	41,36±1,39 */**
АлАТ, Од/л	22,80±1,71	83,14±4,83*	35,68±1,78 */**
ЛДГ заг., Од/л	164,56±4,31	538,52±11,37*	327,29±8,63 */**

Лужна фосфатаза, Од/л	58,23±4,15	134,52±5,37 *	62,34±5,16 **
ГГТ, Од/л	34,81±5,33	245,74±8,22 *	75,58±6,16 */**
Примітки: 1. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); 2. ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування (p<0,05).			

У результаті проведеного лікування вдалося суттєво знизити первинно підвищені наступні показники крові: активність АЛАТ – у 3,0 рази, АсАТ – у 2,3 рази, ЛДГ – у 1,6 рази, ЛФ – у 2,2 рази, ГГТ – у 3,3 рази (p<0,05) (додаток А47), вміст у крові загального білірубину – у 3,5 рази, прямого білірубину – у 6,3 рази, непрямого білірубину – у 2,9 рази, сечової кислоти – у 1,9 рази; тимолової проби – у 1,4 рази (p<0,05) із досягненням рівня референтних значень (див. табл. 4.7).

У результаті проведеного лікування плазмаферезом у обстежених хворих спостерігалися вірогідні зміни показників ліпідограми (табл. 4.8). Так, вміст у крові загального ХС знизився у 1,4 рази, причому як за рахунок ЛПДНЩ – у 1,7 рази, так і інших ліпідних фракцій: ХС ЛПНЩ – у 1,6 рази, ТГ – у 1,7 рази (p<0,05), причому більшість ліпідних фракцій після лікування досягли норми. Суттєво також зріс вміст у крові ХС ЛПВЩ – у 1,3 рази та знизився ІА – у 1,7 рази (p<0,05) (див. табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Показники ліпідного спектру крові, глікемії та вмісту в крові інсуліну у динаміці лікування хворих на АСГ із СПЗ за допомогою дискретного плазмаферезу

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Холестерол заг., ммоль/л	4,52±0,06	6,31±0,12*	4,54±0,15 **
ТГ, ммоль/л	1,57±0,04	2,51±0,13*	1,47±0,06 **
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,02	0,88±0,03*	1,11±0,02 **

ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,50±0,15	4,29±0,18*	2,76±0,16 **
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,71±0,02	1,14±0,04 *	0,67±0,02 **
ІА, од	2,45±0,07	6,17±0,09*	3,68±0,06 */**
Глюкоза натще, ммоль/л	4,52±0,10	5,71±0,08*	4,23±0,12 **
Інсулін, мкОД/мл	9,83±1,11	6,95±0,49*	8,62 ±1,03 **
НОМА-ІR	1,24±0,05	0,93±0,06*	1,07 ±0,05 **
Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05); ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування (p<0,05)			

Вплив сеансів плазмаферезу сприяв оптимізації глікемії та секреції інсуліну (табл. 4.8): вміст глюкози натще знизився у 1,3 рази, вміст інсуліну зріс у 1,2 рази (p<0,05).

Найбільш суттєво внаслідок плазмаферезу зазнали показники ферокінетики (додаток А49). Так, вміст сироваткового заліза знизився у 1,8 рази (p<0,05), вміст феритину у 2,3 рази (p<0,05). Вміст трансферину знизився у 1,2 рази (p<0,05), а показник НТЗ – у 1,4 рази (табл. 4.9). Зазначені зміни, на нашу думку, зменшують ризик розвитку СПЗ, який, сприяє прогресуванню АСГ.

Таблиця 4.9 – Показники гомеостазу заліза у крові в динаміці лікування хворих на АСГ із СПЗ за допомогою дискретного плазмаферезу

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Залізо (Fe), мкмоль/л	17,62±1,23	40,63±1,32*	22,52±1,28 **
Феритин, нг/мл	80,31±5,87	358,27±6,12*	155,78±5,08 */**
Трансферин, г/л	2,43±0,01	3,43±0,01*	2,75±0,01 */**
НТЗ, %	28,85±1,41	47,15±1,23*	32,59±0,64 **

Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$);
 ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування ($p<0,05$).

У той же час зміни в гемограмі після проведеного лікування були не суттєві. Так, невірогідно знизилися, проте залишалися в межах норми (табл. 4.10). Вірогідно після лікування знизилась ШОЕ – 2,2 рази ($p<0,05$), що є також вказує на ефективність плазмаферезу, з якого, на нашу думку, треба починати терапію АСГ із СПЗ.

Таблиця 4.10 – Показники клінічного аналізу крові в динаміці лікування хворих на НАСГ за допомогою дискретного плазмаферезу

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
Еритроцити, Т/л	4,23±0,31	4,21±0,40	4,20±0,38
Гемоглобін, г/л	132,81±3,23	130,26±6,32	128,17±5,32
Гематокрит, %	38,62±1,41	38,10±1,23	36,23±1,37
Лейкоцити, Г/л	8,71±0,31	7,52±0,42	7,31±0,35
Тромбоцити, Г/л	264,52±12,33	242,13±12,56	253,28±11,64
ШОЕ, мм/год	4,3±0,24	18,75±0,34*	8,37±0,20 */**
Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$); ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування ($p<0,05$).			

Проведений курс лікування хворих на АСГ сприяв корекції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу та справив дезінтоксикаційний ефект (табл. 4.11). Зокрема, вміст у крові МА та АКДФГ ОХ знизився після лікування відповідно у 1,5 та 1,9 рази ($p<0,05$), вміст у крові СМП знизився у 1,8 рази ($p<0,05$), що вказує на зниження інтенсивності ЕІ за рахунок гальмування процесів ВРОЛ.

Таблиця 4.11 – Біохімічні показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, ендотоксикозу у хворих на алкогольний стеатогепатит у динаміці лікування дискретним плазмаферезом ($M \pm m$)

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
МА пл, мкмоль/л	3,90±0,05	8,39±0,12*	5,65±0,08 */**
АКДФГ ОХ, о.о.г./г білка, 430 нм	1,58±0,03	3,87±0,08*	1,94±0,07 */**
СМП 254, у.о./л	0,21±0,001	0,44±0,002*	0,25±0,001 */**
ГВ, мкМ/г Нв	6,12±0,34	2,96±0,11 *	4,16±0,13 */**
Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$); ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування ($p<0,05$).			

Водночас, нами зареєстровано вірогідне зростання вмісту в крові ГВ у 1,4 рази ($p<0,05$), що і забезпечило антиоксидантний та дезінтоксикаційний ефекти.

Застосування плазмаферезу сприяло вірогідній корекції обміну компонентів ПМК печінки (табл 4.12). Так, вміст у крові БЗОП під впливом плазмаферезу знизився у 1,6 рази ($p<0,05$), ВОП – у 1,3 рази ($p<0,05$), ГА – у 1,5 рази ($p<0,05$), ФНБ – у 1,8 рази ($p<0,05$). При цьому КЛА знизилась у 1,6 рази ($p<0,05$).

Таблиця 4.12 – Показники вмісту в крові білкових та вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини у хворих на алкогольний стеатогепатит у динаміці лікування дискретним плазмаферезом ($M \pm m$)

Показник	ПЗО	До лікування	Після лікування
БЗОП, мкмоль/л	40,54±2,41	95,71±3,45*	61,57±3,17 */**
ВОП, мкмоль/л	12,32±0,30	18,08±1,15*	13,53±0,68 **
ГА, ммоль/л	5,45±0,02	9,32±0,21*	6,27±0,13 */**
ФНБ, мкмоль/л	37,34±5,71	95,86±7,04*	53,15±6,27 **
КЛА, у.о.	0,80±0,01	1,31±0,01*	0,84±0,01 **
Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** - різниця вірогідна при порівнянні показників до та після лікування ($p < 0,05$).			

Резюме.

Включення до лікувальної програми неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ожирінням та СПЗ 8 сеансів дискретного плазмаферезу дозволяє впродовж двох тижнів суттєво знизити активність АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТП, вміст у крові білірубіну, сечової кислоти, заліза та феритину, загального ХС, ХС ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ, індексу атерогенності, глюкози крові, інсуліну, ступеня ІР.

Курс сеансів дискретного плазмаферезу хворих на НАСГ із СПЗ сприяв зниженню індукції надлишком заліза вільнорадикального пошкодження мембран з вірогідним зниженням інтенсивності процесів ПОЛ, ОМБ, ендотоксикозу, а також відновленню вмісту в крові ГВ;

Додавання до лікувальної програми неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з ожирінням та СПЗ сеансів дискретного плазмаферезу сприяло зниженню інтенсивності фіброзування печінки зі зниженням інтенсивності анаболізму колагену (зниження вмісту БЗОП), гексозамінів, деградації фукози ПМК печінки.

Включення до лікувальної програми алкогольного стеатогепатиту із СПЗ сеансів дискретного плазмаферезу дозволяє впродовж двох тижнів суттєво знизити активність АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТП (у межах 1,6-3,3 рази), вміст у крові білірубіну (у межах 2,9-6,3 рази), сечової кислоти (у 1,9 рази), заліза, феритину, трансферину, НТЗ (у межах 1,2-2,3 рази), загального ХС, ХС ЛПНЩ, ЛПДНЩ, триацилгліцеролів, індексу (у межах 1,3-1,7 рази), нормалізувати показники глюкози крові та інсуліну ($p < 0,05$).

Курс сеансів дискретного плазмаферезу хворих на АСГ із СПЗ сприяв зниженню індукції надлишком заліза вільнорадикального пошкодження мембран з вірогідним зниженням інтенсивності процесів ПОЛ (у 1,5 рази), ОМБ (у 1,9 рази), ЕІ (у 1,8 рази), а також відновленню вмісту в крові ГВ (у 1,4 рази) ($p < 0,05$). Додавання до лікувальної програми алкогольного стеатогепатиту за СПЗ сеансів дискретного плазмаферезу сприяло зниженню інтенсивності фіброзування печінки з вірогідним зниженням ана- та катаболізму колагену (у

межах 1,3-1,6 рази), гексозамінів (у 1,5 рази), знизилась активність деградації фукози (у 1,8 рази) ПМК ($p < 0,05$).

Проведення сеансів дискретного плазмаферезу не змінювало значення показників еритроцитарного та тромбоцитарного паростків кровотворення, доводячи ефективність та безпечність екстракорпоральної детоксикації при АСТ.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Актуальною проблемою внутрішньої медицини є жирова хвороба печінки, на яку страждає значна кількість населення в Україні та світі. Алкогольна ЖХП є наслідком систематичного вживання токсичних доз алкоголю, який справляє системний токсичний ефект на організм, характеризується значною мультисистемною коморбідністю, низкою метаболічних розладів та синдромом патогенетичного взаємообтяження. За частотою розвитку та соціальною значимістю АЖХП посідає друге місце після захворювань печінки вірусної етіології. Тривале, систематичне вживання токсичних доз алкоголю (більше 2 доз (>30 мл) на добу для чоловіків, більше 1 дози (>20 мл) на добу для жінок упродовж більше 6 міс.) призводить до розвитку алкогольного стеатозу печінки, далі прогресує до АСГ (стеатоз гепатоцитів із центролобулярними некрозами, поліморфноклітинною та мезенхімально-запальною реакцією), а за умови подальшого прогресування – трансформується у алкогольний ЦП (незворотній септальний фіброз печінки F4 стадії із формуванням вузлів регенерації гепатоцитів та грубою деформацією часточкової архітекτονіки печінки) на тлі системних проявів алкоголізму: енцефалопатії, нейропатії, кардіоміопатії, алкогольного панкреатиту тощо. У США до 10% населення страждає на хронічний алкоголізм, які потребують медичного спостереження, у 15% з них упродовж 10–20 років формується ЦП. Гіперсидеремія, яка виникає у 70-90% хворих на алкоголізм, і передбачає формування СПЗ, який є одним із вірогідних несприятливих критеріїв АСГ, причинно-наслідково пов'язаний з активацією процесів ФП та прогресуванням АСГ у ЦП.

Неалкогольна жирова хвороба печінки також є глобальною, міждисциплінарною проблемою сьогодення, оскільки по суті передбачає розвиток метаболічно-асоційованого ураження печінки в осіб із надмірною масою тіла (ІМТ 26-29,9 кг/м²), у хворих на ожиріння (ІМТ >30 кг/м²), ЦД2, на тлі МС, синдрому ІР та вважається найбільш розповсюдженою патологією печінки у країнах Європи, Азії та Америки. Поширеність НАЖХП становить 20-33% дорослого населення у європейській популяції, водночас, у хворих на

ожиріння та ЦД2 наближається до 90%, із яких 10% мають прогресуючий перебіг із трансформацією НАСП у НАСГ, ЦП, ГЦК. В Україні захворюваність на стеатогепатит різної етіології впродовж п'яти років зростає у 1,8 рази, ЦП – у 1,7 рази, поширеність НАСГ за цей період – у 2,2 рази, а ЦП – у 1,5 рази. У той час, як АЖХП спостерігається переважно у чоловіків, серед хворих на НАЖХП переважають жінки (65–83%).

Проблема пошуку ефективних методів корекції СПЗ із гіперферитинемією актуальна упродовж тривалого часу. Дослідження, виконані за останні десятиріччя, демонструють ефективність застосування еферентних методів детоксикації, зокрема, дискретного плазмаферезу у комплексному лікуванні гіперферитинемії, що може супроводжувати різноманітні патологічні стани (автоімунні захворювання, вірусні і бактеріальні інфекції, сепсис, металотоксикози тощо). Проте в літературі відсутні дані про застосування даного методу лікування у хворих на АСГ та НАСГ із наявним СПЗ.

Враховуючи відсутність чітких рекомендацій щодо ведення та лікування хворих на АСГ та НАСГ із СПЗ, важливим є пошук нових схем терапії, які б могли впливати на ряд патогенетичних ланок коморбідних захворювань. В останні роки була доведена висока ефективність у лікуванні АСГ та НАЖХП комплексного гепатопротектора Гепадифу (Валартін Фарма ТОВ, Україна), що містить комплекс L-карнітину, 17 амінокислот, вітамінів групи В, аденозину, які відіграють ключову роль у β -окисненні жирних кислот та їх транспорті в мітохондрії, сприяють зниженню вмісту в крові ХС та ТГ, беруть участь у знешкодженні ксенобіотиків та системних токсинів, справляють анаболічний ефект щодо стимуляції кровотворення тощо. Робіт, які б демонстрували результати застосування Гепадифу у лікуванні хворих на АЖХ алкогольного та метаболічно-асоційованого генезу за коморбідності з СПЗ у літературі немає.

Робота присвячена вивченню особливостей клінічного перебігу, морфофункціональних змін печінки та кісткового мозку, регуляції еритропоезу, метаболічних розладів, інтенсивності оксидативного стресу, ендотоксемії, закономірностей ФП у взаємозв'язку з показниками ферокінетики при НАСГ та

АСГ за коморбідності з СПЗ, а також оптимізації лікування з урахуванням основних патогенетичних чинників зазначеної коморбідності за умов синтропії СГ із СПЗ – сеансів плазмаферезу.

Метою роботи було встановити частоту розвитку, клінічні особливості перебігу, патогенетичні чинники взаємообтяження алкогольного та метаболічно-асоційованого (неалкогольного) стеатогепатиту за коморбідності синдромом перевантаження залізом, підвищити ефективність їх лікування.

Був встановлений СПЗ, який виявлявся із різною частотою і також істотно вплинув на перебіг СГ різної етіології. Так, АСГ супроводжувався маніфестним СПЗ у 62,5% хворих, який перебігав із гіперсидеремією (у 2,3 рази), гіперферитинемією (у 4,5 рази), гіпертрансферинемією (у 1,4 рази) та зростанням відсотка НТЗ (у 1,6 рази), що зумовило вищу активність цитолітичного синдрому у порівнянні з АСГ без СПЗ. Встановлено кореляційний взаємозв'язок між вмістом у крові заліза, трансферину, феритину та активністю АсАТ ($r=0,61-0,75$, $p<0,05$), що підтверджує патогенетичний вплив надлишку заліза в організмі щодо індукції механізмів пошкодження гепатоцитів. Для хворих на АСГ без СПЗ було характерним менш інтенсивне (у межах 1,3-3,5 рази) зростання вмісту в крові заліза, феритину та трансферину. СПЗ зумовив синдром взаємообтяження на клінічний перебіг СГ. Частота маніфестації клінічних синдромів АСГ залежала від наявності СПЗ, при якому переважала частота диспепсії (у 3,6 рази, $p<0,05$), холестазу (у 5,1 рази, $p<0,05$), абдомінального дискомфорту у правій підреберній ділянці (у 3,75 рази, $p<0,05$), наступних біохімічних синдромів: холестазу (у 5,1 рази, $p<0,05$), мезенхімального запалення (у 3,75 рази, $p<0,05$) та ПКН (у 4,4 рази, $p<0,05$), ПТГ (у 3,6 рази, $p<0,05$) у порівнянні з частотою виникнення при АСГ без СПЗ.

Враховуючи синтропію НАСГ із ожирінням та ЦД2, які є чинниками ризику формування СПЗ, дана проблема викликає значний інтерес у науковців. Згідно з даними літератури, вторинний СПЗ, який виникає на тлі НАЖХП, спостерігають у 20–30% випадків в європейській популяції. У 36,7% хворих на НАЖХП виявляють мутантні гени в гетерозиготному стані (C282/N, H63D/N),

які самі не призводять до розвитку НАСГ, але за наявності патології печінки сприяють маніфестації СПЗ. У хворих на НАСГ на тлі ожиріння I-II ступеня нами зареєстровано маніфестацію СПЗ у 30,0% хворих, який характеризувався гіперсидеремією (у 1,8 рази), гіперферитинемією (у 2,7 рази), гіпертрансферинемією (у 1,2 рази), підвищенням відсотка НТЗ (у 1,5 рази) ($p<0,05$). Для перебігу НАСГ без СПЗ характерною була гіперферитинемія (у 1,3 рази, $p<0,05$), яку можна розцінити як маркер активного системного запалення. У хворих на НАСГ за наявності СПЗ переважала частота холестазу (у 3,1 рази, $p<0,05$), абдомінального дискомфорту (у 3,5 рази, $p<0,05$), спленомегалії (у 7,0 рази, $p<0,05$); а також частота біохімічних синдромів: холестазу (у 3,3 рази, $p<0,05$), мезенхімального запалення (у 4,4 рази, $p<0,05$), ПКН (у 4,3 рази, $p<0,05$) у порівнянні з частотою синдромів при НАСГ без СПЗ. Перебіг СГ ЗЕ супроводжувався маніфестним СПЗ у 56,0% хворих, який перебігав із гіперсидеремією (у 2,3 рази), гіперферитинемією (у 4,3 рази), гіпертрансферинемією (у 1,4 рази) та істотним зростанням відсотка НТЗ (у 1,6 рази) ($p<0,05$), що зумовлює підвищену активність цитолітичного синдрому у порівнянні з перебігом СГ ЗЕ без СПЗ. Для перебігу СГ ЗЕ без СПЗ характерне менш інтенсивне (у межах 1,3-2,8 рази, $p<0,05$) зростання вмісту в крові заліза, феритину та трансферину, без підвищення відсотка НТЗ. При СГ ЗЕ за наявності СПЗ істотно переважали частота диспепсії (у 10,2 рази, $p<0,05$), холестазу (у 9,4 рази, $p<0,05$), абдомінального дискомфорту (у 5,5 рази, $p<0,05$); біохімічних проявів холестазу (у 9,4 рази, $p<0,05$), мезенхімально-запального синдрому (у 5,5 рази, $p<0,05$) та ПКН (у 9,4 рази, $p<0,05$) у порівнянні з частотою даних синдромів при СГ ЗЕ без СПЗ. Наявність СПЗ сприяла вірогідному підвищенню активності усіх біохімічних синдромів СГ, інтенсивності апоптозу гепатоцитів (зростання вмісту в крові МЗ фракції ЦК-18 максимально при НАСГ із СПЗ – у 6,4 рази ($p<0,05$)), що корелює із вмістом заліза в крові ($r=0,51$, $p<0,05$). Дані літератури свідчать, що концентрація лабільного заліза є одним з суттєвих факторів регуляції співвідношення процесів проліферації і апоптозу клітин. Терміном «перевантаження залізом» (iron overload) визначають широкий спектр

патологічних станів, від вираженого накопичення заліза в тканинах до зумовлених порушенням обміну заліза метаболічних та органних дисфункцій. Перенасичення організму негемовим Fe^{2+} створює умови для збільшення не зв'язаної з білками фракції Fe^{2+} , яка є каталізатором утворення високотоксичних гідроксильних радикалів у реакціях Фентона та Харбера-Вайса. R.Morand та співавт. (1997) описали дисметаболічний СПЗ. Надлишок Fe^{2+} є не менш патогенним, ніж його дефіцит, оскільки Fe^{2+} є модулятором автоокиснювальних процесів, а організм не має ефективних шляхів виведення його надлишку. При СПЗ надлишок заліза депонується в печінці, селезінці, кістковому мозку та, підсилюючи утворення вільних радикалів, призводить до локального пошкодження тканин. Вважають, що низькомолекулярні комплекси Fe^{2+} можуть сприяти ураженню тканин внаслідок каталізу процесів ВРОЛ та ОМБ і, таким чином, сприяти розвитку таких захворювань як СГ з прогресуючим ФП, ЦП, рак, ЦД2, патології серцево-судинної системи. Отже, для діагностики і моніторингу СПЗ важливо вивчати спектр показників гомеостазу заліза, зокрема, пулу його транспортних форм: трансферину, феритину/гемосидерину у взаємозв'язку з маніфестацією клінічних синдромів у хворих на СГ різної етіології, станом оксидантно-антиоксидантного гомеостазу та інтенсивністю апоптозу клітин. Рання діагностика та лікування СПЗ у пацієнтів з АСГ та НАСГ дозволяє попередити прогресування до ЦП і зменшити ризик ГЦК.

На підставі патоморфологічного дослідження тканини печінки та кісткового мозку 30 випадків автопсії - при АСГ встановлено вірогідний СПЗ із підвищеним накопиченням Fe^{2+} , Fe^{3+} у ретикулоендотеліоцитах та гепатоцитах у вигляді гемосидерину ($p < 0,05$). При АСГ оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe^{2+} у ретикулоендотеліоцитах печінки у 1,2 рази, а у гепатоцитах – у 1,3 рази була вища ніж при НАСГ ($p < 0,05$) не залежно є супутня анемія, чи не немає. При АСГ оптична густина гістохімічного забарвлення на Fe^{3+} у ретикулоендотеліоцитах печінки та гепатоцитах була у 1,3 рази вища, ніж при НАСГ ($p < 0,05$), і також не залежала від наявної анемії. Показник оптичної густини забарвлення на Fe^{2+} по периферії кісткових балок пунктату кісткового

мозку при АГС був значно вищим (у 1,9 рази, ($p < 0,05$)), ніж при НАСГ, водночас, від наявності анемії не залежав ($p > 0,05$).

Подальше обстеження хворих на предмет метаболічних та патогенетичних наслідків СПЗ у хворих на СГ виявило значну активацію ОС, інтенсивність якого наростала за наявності СПЗ (зростання інтенсивності ПОЛ: вмісту МА у 1,9 - 2,2 рази при АСГ, у 1,5-1,7 рази при НАСГ, у 2,0 - 2,1 рази при СГ ЗЕ, $p < 0,05$; зростання інтенсивності ОМБ: у 2,3-2,4 рази при АСГ, у 1,7-1,9 рази при НАСГ, у 2,3 - 2,5 рази при СГ ЗЕ, $p < 0,05$). Отримані результати можна пояснити явищем ферроптозу.

Ферроптоз – це форма програмованої клітинної смерті, яка індукується надлишком заліза, та пов'язана з ліпотоксичністю. При СПЗ активація ферроптозу сприяє розвитку та прогресуванню алкогольної та неалкогольної ЖХП. Біохімічно ферроптоз ініціюється СПЗ із накопиченням заліза, надлишковим утворенням АФК і активацією ПОЛ. Морфологічно ферроптоз характеризується меншими розмірами мітохондрій із ущільненою, розірваною зовнішньою мембраною, а також рудиментарними кристами, що сприяє мітохондріальній смерті гепатоцитів. Ключовим ферментом, що протистоїть реалізації ферроптозу, є глутатіонпероксидаза - один із глутатіон-залежних ферментів редокс-системи глутатіону. Загибель клітини внаслідок ферроптозу може бути викликана істотним виснаженням пулу ГВ, інактивацією активності ГП та посиленням процесів ПОЛ. На підставі отриманих даних та даних аналізу літератури, ми дійшли висновку, що провідним патогенетичним механізмом СПЗ є залізоіндукований ОС, який також є важливою ланкою патогенезу НАСГ та АСГ. Надлишок елементарного заліза виступає каталізатором ВРОЛ, стимулює ферроптоз, апоптоз, цитоліз, утворення колагену і ФП у місцях відкладання Fe^{2+} , Fe^{3+} . СПЗ також сприяє зростанню інтенсивності синдрому ендогенної інтоксикації (підвищення вмісту СМП у 1,8 - 2,1 рази при АСГ, у 1,4-1,7 рази при НАСГ, у 2,0 - 2,1 рази при СГ ЗЕ ($p < 0,05$)), маркери яких корелювали із вмістом у крові заліза ($p < 0,05$). За наявності АС інтенсивність процесів ПОЛ, ОМБ, ЕІ була вірогідно нижчою від показника у хворих на СГ усіх груп спостереження

($p < 0,05$). У хворих на НАСГ із СПЗ встановлено максимальне (у 1,9 рази, $p < 0,05$) компенсаторне підвищення активності ГП, та істотне зниження вмісту в еритроцитах ГВ (максимальне при АСГ із СПЗ у 2,1 рази, $p < 0,05$), депо якого виснажується пропорційно інтенсивності накопичення заліза в організмі ($p < 0,05$). Фактором, що частково протистоїть низці механізмів пошкодження, зумовлених надлишком заліза, є зростання вмісту в крові сечової кислоти, яка є природнім антагоністом, хелатором заліза і потужним антиоксидантом: при АСГ за СПЗ – у 2,4 рази (проти 1,8 рази без СПЗ), при НАСГ – відповідно у 1,4 (проти 1,3 рази), при СГ ЗЕ за СПЗ – у 2,2 рази (проти 1,7 рази без СПЗ), ($p < 0,05$)).

Таким чином, нами істотно доповнена патогенетична концепція взаємообтяження СГ із СПЗ, яка полягає в підвищенні інтенсивності апоптозу та ферроптозу гепатоцитів, достовірно вищій активації ОС, ендотоксикозу, гіперурикемії на тлі недостатності компонентів системи АОЗ (глутатіону), поглибленні ліпідного дистрес-синдрому та інтенсивності ФП ($p < 0,05$) у порівнянні з перебігом без СПЗ, що сприяло зростанню активності окремих клінічних, біохімічних синдромів стеатогепатиту. Зазначена метаболічна ситуація у хворих на СГ різної етіології сприяла формуванню робочої наукової гіпотези про те, що надлишок насичених ліпідів, проатерогенних ліпопротеїнів, не утилізованої глюкози у системному кровообігу, АФК, продуктів метаболізму (ПОЛ, ОМБ, ЕІ, розладів пігментного обміну), продуктів ана- та катаболізму компонентів СТ, які беруть участь у прогресуванні ФП, а також надлишку заліза та його транспортних форм при СПЗ, які є індукторами усіх механізмів пошкодження гепатоцитів і сприяють прогресуванню СГ – доцільним, на нашу думку, та вкрай необхідним є видалення їх надлишку із організму хворих на СГ. Вказана робоча гіпотеза знайшла підтвердження, згідно з результатами нашої роботи. Включення до лікувальної програми АСГ та НАСГ із СПЗ 8 сеансів дискретного плазмаферезу сприяло суттєвому зниженню активності маркерів цитолізу, холестази (у межах 1,6-3,3 рази), вмісту у крові білірубину (у межах 2,9-6,3 рази), сечової кислоти (у 1,9 рази), заліза, феритину, трансферину, НТЗ (у межах 1,2-2,3 рази), загального ХС, ХС ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ, індексу

атерогенності (у межах 1,3-1,7 рази), нормалізації показників вмісту в крові глюкози та інсуліну ($p < 0,05$). Курс 8 сеансів дискретного плазмаферезу у хворих на АСГ та НАСГ із СПЗ сприяв зниженню індукції надлишком заліза вільнорадикального пошкодження мембран з вірогідним зниженням інтенсивності процесів ПОЛ (у 1,5 рази), ОМБ (у 1,9 рази), ЕІ (у 1,8 рази), а також відновленню вмісту в крові ГВ (у 1,4 рази) ($p < 0,05$), зниженню інтенсивності ФП з вірогідним зниженням ана- та катаболізму колагену (у межах 1,3-1,6 рази), гексозамінів (у 1,5 рази), знизилась ступінь деградації фукози (у 1,8 рази) ПМК ($p < 0,05$). Отримані результати нашого дослідження співзвучні із низкою досліджень, виконаних за останні десятиріччя, демонструють ефективність застосування плазмаферезу у комплексному лікуванні гіперферитинемії при різноманітних патологічних станах (автоімунні захворювання, вірусні і бактеріальні інфекції, сепсис, металотоксикози тощо). У клініках Європи та США операції плазмаферезу проводять із вилученням значної кількості плазми – від одного до двох об'ємів циркулюючої плазми, що є неможливим без застосування свіжозамороженої плазми і/або розчину альбуміну. Дискретний метод плазмаферезу в силу своєї доступності, простоти, дешевизни і інших позитивних сторін, займає провідне місце за частотою застосування в Україні. Метод дозволяє поєднувати плазмаферез із відмиванням еритроцитів, які тут же реінфузуються, цитаферезом, фотомодифікацією крові. Метод добре переноситься хворими і дозволяє отримувати відносно великі обсяги плазми за невеликий час, здійснювати детоксикацію організму за короткий час сприяти усуненню гіперсидеремії, гіперферитинемії та СПЗ у цілому. На нашу думку, лікування хворих на АСГ та НАЖХП слід починати із проведення сеансів лікувального плазмаферезу. Включення до лікувальної програми НАСГ із ожирінням та СПЗ 8 сеансів дискретного плазмаферезу дозволяє впродовж двох тижнів суттєво знизити вміст в крові ЛПДНЩ, ТГ, ХС, активність АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТ. Водчас, проведення сеансів дискретного плазмаферезу суттєвим чином не змінювало значення показників еритроцитарного та тромбоцитарного

паростків кровотворення, доводячи тим самим ефективність та безпечність зазначеного методу екстракорпоральної детоксикації.

Таким чином, відповідно до вимог практичної охорони здоров'я в галузі внутрішньої медицини, на підставі результатів комплексного дослідження окремих ланок патогенезу АСГ та НАСГ розширено уявлення про патогенетичні та клінічні особливості перебігу, механізми їх прогресування за коморбідності з синдромом перевантаження залізом. На підставі проведених досліджень удосконалено алгоритм діагностики синдрому перевантаження залізом у хворих на АСГ та НАСГ із поряд із традиційними клініко-біохімічними, інструментальними методами дослідження рекомендовано застосовувати показники ферокінетики (вміст у крові заліза, феритину, трансферину та НТЗ), що дасть можливість у рутинній практиці підвищити рівень діагностики СПЗ, вжити заходів щодо його усунення. На підставі отриманих результатів щодо вивчення ролі порушень вуглеводного обміну, гіпер- та дисліпідемії, ОС, ЕІ, активації ФП на тлі СПЗ у пацієнтів з СГ алкогольного та метаболічно-асоційованого генезу нами розроблено комплексні терапевтичні програми лікування за допомогою сеансів дискретного плазмаферезу..

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для диференціальної діагностики НАСГ із АСГ, крім даних анамнезу, даних опитування та показників коефіцієнту де Рітіса (для НАСГ <1 , для АСГ $>1,5$), доцільно використовувати рівень інсулінемії (при НАСГ – гіперінсулінемія, зростання НОМА IR, при АСГ – норма, або гіпоінсулінемія), вміст у крові цитокератину-18 (на користь НАСГ), а також он-лайн калькулятор клініки Мейо «The Alcoholic Liver Disease/Nonalcoholic Fatty Liver Disease Index» (ANI), який обчислюється із наступних показників: активність АсАТ, АлАТ, середній об'єм еритроцита (MCV), маса тіла, зріст та стать пацієнта (про АСГ свідчить показник нижче 20).

2. До алгоритму ранньої діагностики синдрому перевантаження залізом у хворих на АСГ, НАСГ, стеатогепатит змішаної етіології, доцільно включати визначення вмісту в крові показників ферокінетики (заліза, ферритину, трансферину, НТЗ) та маркерів синдромів, які посилюються за умов СПЗ: оксидативного стресу (вміст малонового альдегіду), ендогенної інтоксикації (середньомолекулярних пептидів), стадії фіброзу печінки (Fibro-test), системи антиоксидантного захисту (вміст в еритроцитах глутатіону відновленого), вмісту в крові інсуліну.

3. З метою активного лікування та запобігання прогресуванню АСГ, НАСГ, а також стеатогепатиту змішаної етіології за наявності синдрому перенавантаження залізом, для зниження активності запалення, цитолізу, оксидативного стресу, усунення проявів ендогенної метаболічної інтоксикації (гіперсидеремії, гіперглікемії, гіпер- та дисліпідемії, гіперурикемії), разом із призначенням гіпокалорійної, ферум-елімінуючої дієти, модифікації способу життя (припинення зловживання алкогольними напоями), рекомендовано проведення 8 сеансів дискретного плазмаферезу упродовж 12-14 днів.

ПІДСУМОК

1. Перебіг АСГ супроводжувався маніфестним СПЗ у 63 % хворих, який перебігав із гіперсидеремією (у 2,4 рази), гіперферитинемією (у 4,6 рази), гіпертрансферинемією (у 1,5 рази) та істотним зростанням відсотка НТЗ (у 1,7 рази), що зумовило активацію ферроптозу та вищу активність цитолітичного синдрому у порівнянні з перебігом АСГ без СПЗ. Встановлено кореляційний взаємозв'язок між вмістом у крові заліза та активністю АсАТ ($r=0,61$), трансферину та АсАТ ($r=0,67$), феритину та АсАТ ($r=0,75$) ($p<0,05$). Для хворих на АСГ без СПЗ характерне менш інтенсивне (у межах 1,4-3,6 рази) зростання вмісту в крові заліза, феритину та трансферину. Наявність СПЗ у хворих на АСГ підтверджена патоморфологічно із підвищенням оптичної густини гістохімічного забарвлення на Fe^{2+} , Fe^{3+} у ретикулоендотеліоцитах, гепатоцитах та клітинах кісткового мозку ($p<0,05$). При АСГ із СПЗ переважала частота диспепсії (у 3,7 рази), холестазу (у 5,2 рази), абдомінального дискомфорту у правій підреберній ділянці (у 3,75 рази), біохімічних синдромів холестазу (у 5,2 рази), мезенхімального запалення (у 3,8 рази) та ПКН (у 4,5 рази), ПТГ (у 3,7 рази) ($p<0,05$) у порівнянні з частотою без СПЗ.

2. Серед хворих на НАСГ на тлі ожиріння зареєстровано маніфестацію СПЗ у 30,0% хворих, який характеризувався гіперсидеремією (у 1,9 рази), гіперферитинемією (у 2,8 рази), гіпертрансферинемією (у 1,3 рази), підвищенням відсотка НТЗ (у 1,4 рази) ($p<0,05$). Для перебігу НАСГ без СПЗ характерною була гіперферитинемія (у 1,2 рази, $p<0,05$). Наявність СПЗ у хворих на НАСГ підтверджена патогістологічно із зростанням оптичної густини гістохімічного забарвлення на Fe^{2+} , Fe^{3+} у ретикулоендотеліоцитах, гепатоцитах, елементах кісткового мозку ($p<0,05$). У хворих на НАСГ із СПЗ переважала частота холестатичного синдрому (у 3,2 рази), абдомінального дискомфорту (у 3,4 рази), спленомегалії (у 7,1 рази); а також частота біохімічних синдромів: холестазу (у 3,4 рази), мезенхімального запалення (у 4,3 рази, $p<0,05$), ПКН (у 4,2 рази) у порівнянні з частотою синдромів при НАСГ без СПЗ. Наявність СПЗ сприяла вірогідному підвищенню активності усіх біохімічних синдромів СГ, інтенсивності апоптозу гепатоцитів (зростання МЗ фракції ЦК-18

максимально при НАСГ із СПЗ – у 6,3 рази ($p < 0,05$)), що корелює із вмістом заліза в крові ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

3. Перебіг стеатогепатиту супроводжується істотним оксидативним стресом, інтенсивність якого нарастає за наявності СПЗ (зростання інтенсивності ПОЛ: вмісту МА у 2,0 - 2,3 рази при АСГ, у 1,6-1,8 рази при НАСГ, у 2,1 - 2,2 рази при СГ ЗЕ, ($p < 0,05$); зростання інтенсивності ОМБ: у 2,2-2,43 рази при АСГ, у 1,6-1,8 рази при НАСГ, у 2,2 - 2,4 рази при СГ ЗЕ, ($p < 0,05$)), а також синдромом ендогенної інтоксикації (зростання вмісту СМП у 1,9 - 2,2 рази при АСГ, у 1,5-1,8 рази при НАСГ, у 2,0 - 2,1 рази при СГ ЗЕ ($p < 0,05$)), маркери яких корелюють із вмістом у крові заліза ($p < 0,05$). За наявності АС інтенсивність процесів ПОЛ, ОМБ, ЕІ була вірогідно нижчою від показника у хворих на СГ усіх груп спостереження ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ із СПЗ встановлено максимальне (у 1,9 рази, $p < 0,05$) компенсаторне підвищення активності ГП, та істотне зниження вмісту в еритроцитах ГВ (максимальне при АСГ із СПЗ у 2,2 рази, $p < 0,05$), депо якого виснажується пропорційно інтенсивності накопичення заліза в організмі ($p < 0,05$).

4. Закономірностями прогресування фіброзу печінки у хворих на АСГ та СГ ЗЕ із СПЗ є активація процесів анаболізму колагену (у 2,5 та 2,4 рази проти 2,0 та 1,8 рази ($p < 0,05$) за відсутності СПЗ), зростання інтенсивності процесів катаболізму колагену (у 1,6 та 1,5 проти 1,3 та 1,1 рази ($p < 0,05$)), що виникло на тлі зростання колагенолітичної активності плазми крові (відповідно у 1,8 та 1,6 проти 1,5 рази, $p < 0,05$). У хворих на НАСГ встановлено активацію синтезу колагену (за СПЗ у 1,6 рази проти 1,3 рази, $p < 0,05$), незначне зростання КЛА на 14,0 % ($p < 0,05$) за СПЗ, однак за його відсутності КЛА при НАСГ була знижена на 22,3 % ($p < 0,05$). Важливим наслідком активації цитолізу та запалення при СГ із СПЗ є істотне зростання вмісту в крові гексозамінів: у межах 1,2-1,7 рази проти 1,3-1,6 рази ($p < 0,05$), вмісту сіалових кислот - у 1,5-1,7 проти 1,3-1,5 рази ($p < 0,05$) та прискорена деградація фукози (відповідно у 1,9-2,5 проти 1,5-2,3 рази $p < 0,05$). Дисбаланс синтезу та деградації компонентів ПКМ призвели до істотного зростання Fibro-test за АСГ, СГ ЗЕ із СПЗ – у 2,6 та 2,5 рази проти 2,1 та 2,0 рази

($p < 0,05$) за його відсутності, при НАСГ із СПЗ – у 2,2 рази проти 1,5 рази за його відсутності ($p < 0,05$).

5. Включення до лікувальної програми алкогольного та неалкогольного стеатогепатиту із СПЗ 8 сеансів дискретного плазмаферезу сприяло суттєвому зниженню активності маркерів цитолізу, холестазу (у межах 1,5-3,2 рази), вмісту у крові білірубину (у межах 2,8-6,2 рази), сечової кислоти (у 1,8 рази), заліза, феритину, трансферину, НТЗ (у межах 1,3-2,1 рази), загального ХС, ХС ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ, індексу атерогенності (у межах 1,2-1,6 рази), нормалізації показників вмісту в крові глюкози та інсуліну ($p < 0,05$). Курс 8 сеансів дискретного плазмаферезу у хворих на АСГ та НАСГ із СПЗ сприяв зниженню індукції надлишком заліза вільнорадикального пошкодження мембран з вірогідним зниженням інтенсивності процесів ПОЛ (у 1,4 рази), ОМБ (у 1,7 рази), ЕІ (у 1,7 рази), а також відновленню вмісту в крові ГВ (у 1,5 рази) ($p < 0,05$), зниженню інтенсивності фіброзування печінки зі зниженням анаболізму колагену (у 1,5 рази), гексозамінів (у 1,6 рази), деградації фукози (у 1,7 рази) ПМК ($p < 0,05$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Осадчук ЗВ, Акопян ГР, Макух ГВ, Ковалів ІБ, Кіцера НІ, Ячмінська НМ. Комплексна діагностика спадкового гемохроматозу. Український медичний часопис. 2014;4:133–5.
2. Zoller H, Schaefer B, Vanclooster A, Griffiths B, Bardou-Jacquet E, Corradini E, et al. Corrigendum to “EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis” [J Hepatol 2022;77:479–502]. J Hepatol. 2023;79(5):1341. doi: 10.1016/j.jhep.2023.09.002
3. Bloomer SA, Brown KE. Iron-induced liver injury: a critical reappraisal. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 12];20(9):2132. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2132> doi: 10.3390/ijms20092132
4. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG clinical guideline: hereditary hemochromatosis. Am J Gastroenterol. 2019;114(8):1202–18. doi: 10.14309/ajg.0000000000000315
5. Piperno A, Pelucchi S, Mariani R. Inherited iron overload disorders. Transl Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 27];5:25. Available from: <https://tgh.amegroups.com/article/view/5608/html> doi: 10.21037/tgh.2019.11.15
6. Stremmel W, Karner M, Manzhali E, Gilles W, Herrmann T, Merle U. Liver and iron metabolism—a comprehensive hypothesis for the pathogenesis of genetic hemochromatosis. Z Gastroenterol. 2007;45(1):71–5. doi: 10.1055/s-2006-927398
7. Harrison-Findik DD, Schafer D, Klein E, Timchenko NA, Kulaksiz H, Clemens D, et al. Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression. J Biol Chem. 2006;281(32):22974–82. doi: 10.1074/jbc.M602098200
8. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. N Engl J Med. 2012;366(4):348–59. doi: 10.1056/NEJMr1004967
9. Михайлик ОМ, Лубянова ІП. Нові напрямки в діагностиці вторинного гемохроматозу, який розвивається в умовах підвищеного

надходження заліза в організм. Современные проблемы токсикологии [Інтернет]. 2001 [цитовано 2021 Сер 14];1. Доступно: http://medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2001/01_4_17.htm

10. Ткач СМ, Чеверда ТЛ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;1:60–71.

11. 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;5:29–35.

12. Анохина ГА, Харченко НВ. Митохондриальные нарушения, их роль в патогенезе жировой болезни печени и особенности лечения. Здоров'я України. 2012;1:58–9.

13. Харченко НВ, Анохина ГА, Харченко ВВ, Опанасюк НД, Лопух ИЯ. Патогенетическое обоснование применения препарата «Гепадиф®» у больных неалкогольным стеатогепатитом. Сучасна гастроентерологія. 2011;6:66–72. Бабак ОЯ, Лапшина ЕА. Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови. Сучасна гастроентерологія. 2016;2:15–20.

14. Хухліна ОС, Мандрик ОЄ, Антонів АА, Кузьмінська ОБ, Коцюбійчук ЗЯ. Особливості корекції ліпідного спектру крові при неалкогольному стеатогепатиті за коморбідності з гіпертонічною хворобою II стадії. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(3):119–24. doi: 10.26693/jmbs03.03.119

15. Якименко ОО, Мазніченко ЄО. Комплексна гіполіпідемічна терапія пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом із сімейною гіперхолестеринемією. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(1):207–11. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-207-211

16. Якименко ОО, Аппельханс ОЛ, Мазніченко ЄО. Корекція морфофункціонального стану печінки при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті з гіперхолестеринемією. Світ медицини та біології. 2019;3:239–44. doi: 10.26724/2079-8334-2019-3-69-239-244
17. Звягинцева ТД, Глущенко СВ. Современные принципы диагностики и лечения неалкогольного стеатогепатита. Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. 2015;4:42–3.
18. Півторак КВ. Особливості фармакотерапії неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих із надлишковою масою тіла та ожирінням. ЗМЖ. 2017;19(4):520–4. doi: 10.14739/2310-1210.2017.4.105301
19. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах. Наказ МОЗ України від 06.11.2014 № 826 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2014 [цитовано Сер 21]. Доступно: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ24038.html
20. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475–81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
21. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
22. Tacke F, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024;81(3):492–542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031
23. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
24. Мецишен ІФ. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. Буковинський медичний вісник. 1998;2(1):156–8.

25. Мешишен ИФ, Петрова ИВ. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония. Украинский биохимический журнал. 1983;55(5):571–3.
26. Мешишен ИФ, Хавич ОО, Григор'єва НП. Глутатионовая система организма людини. Хист. 1997;1:165–73.
27. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, et al. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *Am J Roentgenol*. 2009;192(4):909–14. doi: 10.2214/AJR.07.4016
28. Raftery MJ. Determination of oxidative protein modifications using mass spectrometry. *Redox Rep*. 2014;19(4):140–7. doi: 10.1179/1351000214Y.0000000089
29. 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). Київ: Вістка; 2018. 208 с.
30. Mager DR, Roberts EA. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*. 2005;173(7):735. doi: 10.1503/cmaj.1050122
31. Pavliukovych ND, Pavliukovych OV, Buriak OG, Tkach YeP. Retrospective analysis of anemic syndrome in patients with chronic heart failure. *The Unity of Science*. 2017;3:71–5.
32. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Corazza GR. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br J Haematol*. 2018;182(3):319–29. doi: 10.1111/bjh.15254
33. Hernandez Roman J, Siddiqui MS. The role of noninvasive biomarkers in diagnosis and risk stratification in nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Diabetes Metab* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 5];3(4):e00127. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/edm2.127> doi: 10.1002/edm2.127
34. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(1):77–85. doi: 10.1002/hep.24706

35. Wood MJ, Gadd VL, Powell LW, Ramm GA, Clouston AD. Ductular reaction in hereditary hemochromatosis: the link between hepatocyte senescence and fibrosis progression. *Hepatology*. 2014;59(3):848–57. doi: 10.1002/hep.26706
36. Harrison-Findik DD, Schafer D, Klein E, Timchenko NA, Kulaksiz H, Clemens D, et al. Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression. *J Biol Chem*. 2006;281(32):22974–82. doi: 10.1074/jbc.M602098200
37. Hutchinson C. A review of iron studies in overweight and obese children and adolescents: a double burden in the young? *Eur J Nutr*. 2016;55(7):2179–97. doi: 10.1007/s00394-016-1155-7
38. Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int*. 2016;36(Suppl 1):116–23. doi: 10.1111/liv.13020
39. Hagström H, Nasr P, Bottai M, Ekstedt M, Kechagias S, Hulcrantz R, et al. Elevated serum ferritin is associated with increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease after 16 years of follow-up. *Liver Int*. 2016;36(11):1688–95. doi: 10.1111/liv.13144
40. Хухліна ОС, Антонів АА, Кузьмінська ОБ, Ляхович ОД, Мандрик ОЄ. Інтенсивність фіброзоутворення у печінці у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння І–ІІ ступеня та хронічну хворобу нирок. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018;2:147–51.
41. Михайлик ОМ, Лубянова ІІ. Нові напрямки в діагностиці вторинного гемохроматозу, який розвивається в умовах підвищеного надходження заліза в організм. *Современные проблемы токсикологии* [Інтернет]. 2001[цитовано 2021 Сер 14];1. Доступно: http://medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2001/01_4_17.html
42. Prsyazhnyuk V, Sydorchuk L, Sydorchuk R, Prsyazhniuk I, Bobkovych K, Buzdugan I, et al. Glutathione-S-transferases genes—promising predictors of hepatic dysfunction. *World J Hepatol*. 2021;13(6):620–33. doi: 10.4254/wjh.v13.i6.620

43. Philippe M-A, Ruddell R-G, Ramm G-A. Role of iron in hepatic fibrosis: one piece in the puzzle. *World J Gastroenterol.* 2007;13(35):4746–54. doi: 10.3748/wjg.v13.i35.4746
44. Анохина ГА, Харченко ВВ. Патогенетические аспекты профилактики и лечения фиброза печени у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Сучасна гастроентерологія.* 2013;4:82–6.
45. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
46. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
47. Mayo Foundation for Medical Education and Research. The Alcoholic Liver Disease/Nonalcoholic Fatty Liver Disease Index (ANI) [Internet]. *Transplant Medicine.* 2021 [cited 2021 Sep 10]. Available from: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel10.html>
48. Khukhlina OS, Kuzminska OB, Antoniv AA, Kopchuk TH, Melnychuk SP. The cytokeratin 18, adiponectin and leptin levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis and coronary heart disease. *Arch Balkan Med Union.* 2019;54(3):461–6. doi: 10.31688/ABMU.2019.54.3.09
49. Динник НВ. Застосування неінвазивних біомаркерів та місце цитокератину 18 у діагностиці пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2016;2:12–8.
50. Соломенцева ТА. Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития, диагностика, лечение. *Сучасна гастроентерол.* 2004;6:25–9.
51. Arab JB, Arrese M, Trauner M. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:32–50. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043617

52. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387–95. doi: 10.1002/hep.20466
53. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*. 2011;332(6037):1519–23. doi: 10.1126/science.1204265
54. Хиць А. Спадковий гемохроматоз: рекомендації ACG 2019. *Український медичний часопис*. 2020;1:1–5.
55. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–6. doi: 10.1172/JCI20945
56. Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez MA, Farshidi D, Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood*. 2005;106(6):2196–9. doi: 10.1182/blood-2005-04-1766
57. Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B, Konca C, Gulbahar O, Ozturk MA, et al. Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2009;48(6):421–6. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1578
58. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol*. 2009;122(2–3):78–86. doi: 10.1159/000243791
59. Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin. *Transfus Clin Biol*. 2005;12(2):123–30. doi: 10.1016/j.traccli.2005.04.017
60. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(6):1906–10. doi: 10.1073/pnas.0409808102

61. Maes K, Nemeth E, Roodman GD, Huston A, Esteve F, Freytes C, et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood*. 2010;116(18):3635–44. doi: 10.1182/blood-2010-03-274571
62. Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, Bekri S, Bado A, Beaumont C. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology*. 2011;140(4):1261–71. doi: 10.1053/j.gastro.2010.12.037
63. Виговська ЯІ. Анемія хронічних хвороб: патогенез, діагностика, лікування (лекція). *Український медичний часопис*. 2012;6:76–9.
64. Sousa L, Oliveira MM, Pessôa MTC, Barbosa LA. Iron overload: effects on cellular biochemistry. *Clin Chim Acta*. 2020;504:180–9. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.029
65. Mao L, Zhao T, Song Y, Lin L, Fan X, Cui B, et al. The emerging role of ferroptosis in non-cancer liver diseases: hype or increasing hope? *Cell Death Dis* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 10];11(7):518. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-020-2732-5.pdf> doi: 10.1038/s41419-020-2732-5
66. Li J, Cao F, Yin HL, Huang ZJ, Lin ZT, Mao N, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 18];11:88. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41419-020-2298-2.pdf> doi: 10.1038/s41419-020-2298-2
67. Hirschhorn T, Stockwell BR. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2019;133:130–43. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043
68. Gao M, Yi J, Zhu J, Minikes AM, Monian P, Thompson CB, et al. Role of mitochondria in ferroptosis. *Mol Cell*. 2019;73(2):354–63. doi: 10.1016/j.molcel.2018.10.042
69. Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(4):266–82. doi: 10.1038/s41580-020-00324-8

70. Kong Z, Liu R, Cheng Y. Artesunate alleviates liver fibrosis by regulating ferroptosis signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:2043–53. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.030
71. Capelletti MM, Manceau H, Puy H, Peoc'h K. Ferroptosis in liver diseases: an overview. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 5];21(14):4908. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404091/pdf/ijms-21-04908.pdf> doi: 10.3390/ijms21144908
72. Kim KM, Cho SS, Ki SH. Emerging roles of ferroptosis in liver pathophysiology. *Arch Pharm Res*. 2020;43(10):985–96. doi: 10.1007/s12272-020-01273-8
73. Хухліна ОС, Антонів АА, Кузьмінська ОБ, Антофійчук МП, Данилишин ТМ. Інтенсивність ендогенної інтоксикації, оксидативного стресу та факторів системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит залежно від форми хронічної хвороби нирок. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018;18(1):124–30.
74. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med*. 2011;364(2):146–56. doi: 10.1056/NEJMct1004810
75. Shojaie L, Iorga A, Dara L. Cell death in liver diseases: a review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 3];21(24):9682. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7766597/pdf/ijms-21-09682.pdf> doi: 10.3390/ijms21249682
76. Delli Bovi AP, Marciano F, Mandato C, Siano MA, Savoia M, Vajro P. Oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease: an updated mini review. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 29];8:595371. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7952971/pdf/fmed-08-595371.pdf> doi: 10.3389/fmed.2021.595371
77. Khukhlina O, Antoniv A, Kanovska L, Matushchak M, Vivsyannuk V. Intensity of the antioxidant protection system and oxidative stress factors in patients with non-alcoholic steatohepatitis depending on the form of chronic kidney disease. *Georgian Med News*. 2018;276:71–6.

78. Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2):286–91. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04049.x
79. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):221–30. doi: 10.1056/nejmoa073286
80. Abughanimeh O, Kaur A, Numan L, Bahaj W, Madhusudhana S. Zieve's syndrome: an under-reported cause of anemia in alcoholics. *Cureus* [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 5];11(2):e4121. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478496/pdf/cureus-0011-00000004121.pdf> doi: 10.7759/cureus.4121
81. Choudhry F, Kathawa J, Kerton K, Farshadsefat S, Piper M. Zieve's syndrome presenting with severe hypertriglyceridemia. *ACG Case Rep J* [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 21];6(7):e00133. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722365/pdf/ac9-6-e00133.pdf> doi: 10.14309/crj.00000000000000133
82. Cruz C, Bassett J, Reed W. Zieve's syndrome: autoimmune hemolytic anemia associated with alcoholic liver disease and hyperlipidemia. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S186.
83. Senatore FJ, McDonald K. Pitfalls of treating alcoholic hepatitis: recognizing hemolytic anemia in Zieve's syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(4):577–9. doi: 10.1038/ajg.2016.25
84. Shukla S, Sitrin M. Hemolysis in acute alcoholic hepatitis: Zieve's syndrome. *ACG Case Rep J*. 2015;2(4):250–1. doi: 10.14309/crj.2015.75
85. Tong KY, Ryan RC. Hemolytic anemia presenting with jaundice, cirrhosis and dyslipidemia in Zieve's syndrome: a case report. *Louisiana AFP*. 2011;5:12.
86. Hashmi S, Allison MG, McCurdy MT, Reed RM. Hyperbilirubinaemia and haemolytic anaemia in acute alcoholic hepatitis: there's oil in them thar veins. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 28];2014:bcr2014203804. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992595/pdf/bcr-2014-203804.pdf>
doi: 10.1136/bcr-2014-203804

87. Liu MX, Wen XY, Leung YK, Zheng YJ, Jin MS, Jin QL, et al. Hemolytic anemia in alcoholic liver disease: Zieve syndrome. A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8742. doi: 10.1097/MD.00000000000008742
88. Nath S, Peck JR. Hemolytic anemia in alcohol-induced liver disease: a case report on Zieve's syndrome. *Int J Blood Res Disord* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 14];2:1. Available from: <https://clinmedjournals.org/articles/ijbrd/ijbrd-2-011.pdf>
89. Fraenkel PG. Anemia of inflammation: a review. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):285–96. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.005
90. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1148–57. doi: 10.1056/NEJMr1804281
91. Ganz T. Erythropoietic regulators of iron metabolism. *Free Radic Biol Med*. 2019;133:69–74. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.003
92. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. *Semin Hematol*. 2013;50(3):232–8. doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.006
93. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(8):500–10. doi: 10.1038/nri3863
94. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 2011;589(6):1251–8. doi: 10.1113/jphysiol.2010.195057
95. Хухліна ОС, Мандрик ОЄ, Антонів АА. Ефективність комплексного застосування гепадифу, езетролу та фозиноприлу при неалкогольному стеатогепатиті у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії. *Запорожский медицинский журнал*. 2013;5:60–3.
96. Хухліна ОС, Мандрик ОЄ, Дрозд ВЮ, Гайдичук ВС, Косар ЛЮ. Застосування комплексу засобів езетімібу, гепадифу, та фозиноприлу для корекції артеріального тиску та ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічну хворобу II стадії. *Wiad Lek*. 2014;67(2 Cz II):269–72.

97. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
98. Губська ОЮ. Алкогольна хвороба печінки: міжнародні рекомендації та реальні можливості лікаря-практика. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2020;16:3.
99. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175–94. doi: 10.1038/ajg.2017.469
100. Степанов ЮМ, Філіппова ОЮ. Стеатоз і стеатогепатит – тригери печінкового фіброгенезу? *Гастроентерологія*. 2013;2(48):97–106.
101. Ткач СМ, Чеверда ТЛ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2016;1:60–71.
102. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068–78. doi: 10.1002/ajh.24820